

Aus der Kinder-und Jugendklinik der Universität Rostock,
Abteilung für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin
Abteilungsleiter: Prof. Dr. med. M. Peuster



**Das Auftreten früher arteriosklerotischer
Gefäßveränderungen bei adipösen Kindern
und Jugendlichen unter Berücksichtigung von
Familienanamnese, Geburtsgewicht,
Stillverhalten und Nikotinkonsum**

Inauguraldissertation zur
Erlangung des akademischen Grades Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von
Julia Kretzschmar
geboren in Waren (Müritz)

Rostock, 2008
urn:nbn:de:gbv:28-diss2010-0021-2

- Dekan: Prof. Dr.med. Emil Christian Reisinger,
Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock,
Abteilung für Tropenmedizin und Infektionskrankheiten,
Ernst-Heydemann-Straße 6,
18057 Rostock
1. Gutachter: Prof. em. Dr. med. W. Kienast,
Bei den Polizeigärten 7,
18057 Rostock
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Matthias Peuster,
Universitäts-Kinder- und Jugendklinik der Universität Rostock,
Abteilung für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin,
Rembrandtstraße 16/17,
18057 Rostock
3. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. habil. Ralf Schiel,
Inselklinik Heringsdorf, Haus Gothensee,
Setheweg 11,
17424 Heringsdorf

Öffentliche Verteidigung am 09.12.2009

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis.....	6
Tabellenverzeichnis.....	7
1. Einleitung.....	8
1.1. Die Rolle der Adipositas im Kindesalter.....	9
1.2. Erbllichkeit der Arteriosklerose.....	11
1.3. Nikotinkonsum und Arteriosklerose.....	12
1.4. Geburtsgewicht und Arteriosklerose.....	13
1.5. Stillverhalten.....	13
1.6. Surrogatparameter für die Arteriosklerose.....	15
1.7. Fragestellung	15
2. Material und Methoden.....	16
2.1. Probanden.....	16
2.2. Ausschlusskriterien	16
2.3. Beurteilung von Risikofaktoren.....	17
2.4. Gefäßuntersuchungen.....	19
2.5. Statistik	24
3. Ergebnisse	26
3.1. Klinische Daten	26
3.2. Gefäßuntersuchungen.....	27
3.3. Einfluss der Adipositas	31
3.4. Zusammenhang der Gefäßparameter mit der Familienanamnese.....	35
3.5. Einfluss des Geburtsgewichtes	37
3.6. Einfluss des Stillverhaltens.....	39

3.7. Einfluss des aktiven und passiven Nikotinkonsums	39
3.8. Multiple Regressionsanalyse.....	39
4. Diskussion	46
5. Zusammenfassung.....	60
6. Literaturverzeichnis	62
7. Thesen der Arbeit	72
8. Lebenslauf und Danksagung	74
9. Anhang.....	76
10. Selbständigkeitserklärung.....	89

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACC	Arteria carotis communis
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BMI-SDS	<i>BMI-standard deviation score</i>
CrP	C-reaktives Protein
EKG	Elektrokardiogramm
FMD	<i>flow-mediated vasodilatation</i> , flussbedingte Vasodilatation
g	Gramm
HDL	<i>high-density lipoprotein</i>
ICA	<i>internal carotid artery</i> , Arteria carotis interna
IMT	<i>intima-media thickness</i> , Intima-Media-Dicke
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	<i>low-density lipoprotein</i>
m	männlich
n	Anzahl
n.s.	nicht signifikant
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
pos FA	positive Familienanamnese
pos FA < 55	positive Familienanamnese mit Personen unter 55 Jahren
RRsys	systolischer Blutdruck
vs.	versus
w	weiblich
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Messung der FMD.....	20
Abbildung 2: Ultraschallbild einer A. carotis communis.	23
Abbildung 3: IMT-Werte bei Adipösen und Normalgewichtigen.	32
Abbildung 4: Beziehung zwischen der Abweichung vom Normalgewicht und IMT	33
Abbildung 5: Zusammenhang zwischen IMT und der Familienanamnese.	36
Abbildung 6: Geburtsgewicht und FMD	38
Abbildung 7: Beziehung zwischen Geburtsgewicht und BMI und BMI-SDS _{LMS}	39
Abbildung 8: Stilldauern.....	40
Abbildung 9: Einfluss des Passivrauchens auf die flussbedingte Vasodilatation	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anthropometrische Daten der Probanden.....	26
Tabelle 2: Das Auftreten einiger Risikofaktoren	27
Tabelle 3: Einfluss der Einberechnung der nahen Wand	28
Tabelle 4: Einfluss des Geschlechts auf FMD und IMT	29
Tabelle 5: Einfluss des Geschlechts	30
Tabelle 6: Einfluss des Blutdruckes auf IMT und FMD	30
Tabelle 7: Unterschiede im Ruhedurchmesser der A. radialis.....	31
Tabelle 8: Unterschiede zwischen Adipösen und Normalgewichtigen	32
Tabelle 9: partielle Korrelationen von IMT und FMD mit dem BMI.....	34
Tabelle 10: Korrelationskoeffizienten zwischen Fettmasse bzw. Waist-to-hip-ratio und IMT bzw. FMD	34
Tabelle 11: Beziehung zwischen Geburtsgewicht und BMI und BMI-SDS _{LMS}	37
Tabelle 12: Einfluss des Rauchens auf FMD und IMT	42
Tabelle 13 : Einfluss von BMI-SDS _{LMS} , systolischem Blutdruck und Rauchen während der Schwangerschaft auf die IMT	44
Tabelle 14: Einfluss von BMI-SDS _{LMS} , systolischem Blutdruck, Ruhedurchmesser der A. radialis und Anzahl passivrauchender Personen auf die FMD.....	45
Tabelle 15: Einfluss der Familienanamnese auf IMT und FMD.....	87
Tabelle 16: Einfluss der Familienanamnese.....	87
Tabelle 17: Einfluss des Stillverhaltens auf IMT und FMD	88

1. Einleitung

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind die häufigsten Ursachen für Morbidität und Mortalität weltweit. Die WHO schätzt, dass 2002 rund 17 Millionen Menschen an kardiovaskulären Erkrankungen starben, das sind fast 30% aller Todesfälle [The world health report 2003]. Nach Angaben der WHO könnten Tod und Behinderung aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen durch effektive Vorbeugemaßnahmen um 50% vermindert werden [The world health report 2002]. Dazu müssen die Ursachen und beschleunigenden Faktoren der Krankheit bekannt sein, um eine kausale Therapie einzuleiten. Die Prävention muss sehr früh im Krankheitsprozess einsetzen, bevor irreversible Schäden entstanden sind. Es ist bekannt, dass die Arteriosklerose schon im Kindesalter beginnt. So konnten Napoli et al. [1997] bereits in fetalen Gefäßen arteriosklerotische Läsionen nachweisen. Die PDAY-Forschungsgruppe fand Fatty streaks bei 87% der Aorten und 30% der Koronargefäße von verstorbenen Fünf- bis Vierzehnjährigen [Mendis et al. 2005]. Aus diesen und einer Reihe weiterer Untersuchungen lässt sich schließen, dass die Prävention von Arteriosklerose bei gefährdeten Personen schon im Kindes- und Jugendalter beginnen sollte.

Viele Risikofaktoren wurden in den letzten 50 Jahren entdeckt. Zu den Hauptrisikofaktoren zählen:

1. Nikotinabusus
2. abweichendes Lipidprofil (Hypercholesterinämie, niedriger HDL-Spiegel, erhöhte ApoB/ApoA1-Ratio)
3. Hypertonie
4. Diabetes mellitus
5. Übergewicht/Adipositas
6. psychosoziale Faktoren
7. mangelnder Verzehr von Obst und Gemüse
8. Mangel an körperlicher Aktivität
9. starker Alkoholkonsum
10. positive Familienanamnese der frühzeitigen Koronaren Herzkrankheit (vorzeitiges Eintreten vor dem 55. Lebensjahr bei Verwandten ersten Grades)

[Keys 1975, Dawber 1980, Verrier et al. 1997, Magnus et al. 2001]

Neben den oben genannten bekannten „klassischen“ Risikofaktoren sind in den letzten Jahren weitere Risikofaktoren ins Blickfeld gerückt, wie beispielsweise Insulinresistenz, niedriges Geburtsgewicht, erhöhte Lipoprotein (a) - Spiegel, Hyperhomocysteinämie, Hyperfibrinogenämie und inflammatorische Prozesse [Hackam et al. 2003, Nora et al. 1980, Blieden et al. 1996]. Bei diesen Risikofaktoren wurden Verdickungen der Gefäßwände, Elastizitätsverlust und Plaquebildung beobachtet. Die Folgen sind Einengung des Gefäßquerschnittes mit Behinderung des Blutflusses und Durchblutungsstörungen in den betroffenen Organen und Körperteilen. Klinisch manifestieren sie sich als Schlaganfall, koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Durchblutungsstörung und Bauchaorten- und Beckenarterienaneurysmen.

1.1. Die Rolle der Adipositas im Kindesalter

„Obese children develop serious medical and psychosocial complications, and are at greatly increased risk of adult morbidity and mortality. The increasing prevalence and severity of obesity in children, together with its most serious complication, type 2 diabetes, raise the spectre of myocardial infarction becoming a pediatric disease.“

[Ebbeling et al. 2002]

Das extreme Übergewicht, die Adipositas, stellt einen wichtigen Risikofaktor bei der Entstehung der Arteriosklerose dar [Eckel und Krauss 1998]. Dabei ist bedeutsam, dass Adipositas schon im Kindesalter weit verbreitet ist und immer mehr zunimmt. In Deutschland gelten je nach Definition 10 bis 20% aller Schulkinder und Jugendlichen als übergewichtig. Auch das Ausmaß der Adipositas nimmt deutlich zu. So sind 4 - 8% der deutschen Kinder adipös, und es liegt eindeutig eine Zunahme der Prävalenz der Adipositas vor [Wabitsch 2004]. In den USA hat sich die Rate übergewichtiger und adipöser Kinder in den letzten 25 Jahren verdoppelt bis verdreifacht. Sogar in weniger entwickelten Ländern wie Ghana und Haiti nimmt die kindliche Adipositas zu [Ebbeling et al. 2002].

Doch wie kommt es zu diesem Ausmaß des Übergewichts?

Entwicklungsgeschichtlich war es von Vorteil, in Zeiten des Nahrungsüberschusses Fett als Energiereserve zu speichern. Neben dieser biologisch angelegten Tendenz zur Gewichtszunahme gibt es mehrere Systeme zur Gewichtsregulation. Die Regulation des Körpergewichtes ist ein hochkomplexes Geschehen. Es besteht physiologisch gesehen aus

einem Wechselspiel von genetischen Bedingungen, zentralen Steuerungsmechanismen im Gehirn (besonders Ernährungs- und Bewegungsverhalten) und psychischen, sozialen sowie Umwelteinflüssen [Benecke und Vogel 2003].

Dies beginnt bereits präkonzeptionell, so ist der elterliche BMI ein wichtiger Prädiktor für den späteren BMI des Kindes. Kinder mit mindestens einem fettleibigen Elternteil haben eine doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit, als Erwachsener adipös zu sein, als Kinder mit normalgewichtigen Eltern [Whitaker et al. 1997]. In Zwillingsstudien konnte gezeigt werden, dass der BMI von eineiigen Zwillingen, die getrennt in verschiedenen Haushalten aufwuchsen, sehr eng korrelierte [Stunkard et al. 1990]. Man kann davon ausgehen, dass 30-50% der Gewichtsunterschiede in einer Population genetisch bedingt sind [Bouchard 1996]. Dabei scheinen beispielsweise Mutationen im Leptin- und Leptin-Rezeptor-Gen eine Rolle zu spielen, einem vom Fettgewebe produzierten Botenstoff, der Einfluss auf die Energieregulationssysteme im ZNS hat [Rosenbaum und Leibel 1998]. Die genetische Gewichtsregulation ist jedoch sehr komplex und wahrscheinlich nicht nur mit dem Leptingen assoziiert.

Zunächst sind vorgeburtliche Ereignisse, die sich z.B. in einem niedrigen oder hohem Geburtsgewicht widerspiegeln, von Bedeutung (siehe dazu Kapitel 1.4. Geburtsgewicht und Arteriosklerose).

Postnatal spielt die Ernährung des Neugeborenen eine Rolle. Neben dem Stillverhalten (siehe dazu Kapitel 1.5 Stillverhalten) sind dabei Eßgewohnheiten der Eltern sowie Art und Umfang der angebotenen Nahrung von Bedeutung [Lederman et al. 2004]. Darüber hinaus gibt es signifikante negative Korrelationen zwischen körperlicher Aktivität und Körperfett bei Kindern [Davies et al. 1995].

Bedeutsam ist auch, dass das kindliche Übergewicht sich oft in das Erwachsenenalter fortsetzt. So werden aus etwa der Hälfte der adipösen Kinder auch adipöse Erwachsene [Mossberg 1989, Whitaker et al. 1997].

Die Adipositas im Kindesalter ist mit einer Vielzahl von Komorbiditäten vergesellschaftet und führt zu Konsequenzen im Erwachsenenalter. So ist nach einer Studie der University of Illinois die Lebenserwartung adipöser Kinder um zwei bis fünf Jahre im Vergleich zu normalgewichtigen Kindern reduziert [Olshansky et al. 2005]. Bereits bei Kindern kann es zu Fettstoffwechselstörungen, arterieller Hypertonie und Kohlenhydratstoffwechselstörungen (Gestörte Glucosetoleranz, Diabetes mellitus Typ II) kommen [Freedman et al. 1999, Pinhas-Hamiel et al. 1996, Caprio et al. 1996]. Diese Veränderungen können im

Kindesalter noch symptomlos sein, führen aber zu Gefäßveränderungen, die die Mortalität durch arteriosklerotische Folgekrankheiten entscheidend mitbestimmen.

Doch nicht nur die kardiovaskuläre Gesundheit ist gefährdet, es kommt auch zu endokrinologischen (Pubertas praecox bzw. tarda, polycystisches Ovarsyndrom), orthopädischen (Plattfuß, Femurkopfeiphyseolyse) und anderen gesundheitlichen Problemen wie Fettleber, Cholecystolithiasis, Schlafapnoe, Pseudotumor cerebri [Ebbeling et al. 2002, Daniels et al. 2005]. Daneben führt die Adipositas bei Kindern zu sozialer Isolation und psychischen Problemen. Depressionen, Angststörungen, Somatisierungsstörungen und Essstörungen treten häufiger auf als bei normalgewichtigen Altersgenossen [Britz et al. 2000].

1.2. Erbllichkeit der Arteriosklerose bzw. deren Folgeerkrankungen

Die Risikofaktoren der Arteriosklerose beginnen z.T. vorgeburtlich zu wirken und setzen sich über das gesamte Leben fort. Während die Adipositas, das Rauchen, körperliche Inaktivität u.a. modifizierbare Risikofaktoren darstellen, ist die genetische Disposition nicht willentlich zu beeinflussen. Da genetische Untersuchungen im klinischen Alltag nicht praktikabel sind, wird oft die Familienanamnese als Hinweis auf eine genetische Vorbelastung genutzt.

In Zwillingsstudien konnte gezeigt werden, dass eineiige Zwillinge im Vergleich mit zweieiigen ein zwei- bis vierfach erhöhtes Schlaganfallrisiko haben, wenn der Zwillingspartner an einem Schlaganfall verstarb [Bak et al. 2002]. Prospektive Studien an der finnischen Population ergaben, dass ein Schlaganfall in der Familienanamnese mit einem erhöhten Risiko für einen späteren Apoplex einhergeht [Jousilahti et al. 1997]. Das Apoplexrisiko war auch erhöht, wenn in der Familie neben Fällen von Schlaganfall auch Herzinfarkte vorkamen, unabhängig vom Alter, Nikotinkonsum, Blutdruck, Cholesterinspiegel und Diabetes mellitus.

Auch bei der Entstehung der Koronaren Herzkrankheit spielen genetische Faktoren eine Rolle. So zeigten Jousilahti et al. [1996] in einer Längsschnittstudie, dass Personen mit Eltern, die an einer Koronaren Herzkrankheit vor dem 60. Lebensjahr litten, häufiger ein Herzinfarkt ereilte als Personen, deren Eltern keine Koronare Herzkrankheit hatten. Das erhöhte Risiko war unabhängig von den anderen bekannten Risikofaktoren. Die Framingham-Studie [Myers et al. 1990] konnte zeigen, dass das durch positive Familienanamnese erhöhte Risiko für eine Koronare Herzkrankheit nicht nur durch eine

geteilte familiäre Ähnlichkeit der bekannten anderen Risikofaktoren zustande kam. Die positive Familienanamnese ist ein ebenso einflussreicher Risikofaktor wie die anderen bekannten Einflüsse (systolischer Blutdruck, Rauchen, Cholesterinspiegel).

1.3. Nikotinkonsum und Arteriosklerose

Zigarettenrauch ist ein Hauptrisikofaktor der Arteriosklerose, und es besteht eine starke Assoziation mit coronarer, zerebraler und peripherer arterieller Gefäßkrankheit [Dorn und Harold 1959, Report of the Surgeon General 1983, Holbrook et al. 1984]. Aktive Raucher haben ein 80% erhöhtes KHK-Risiko, Passivrauchen erhöht das Risiko um 30% [Ambrose und Barua 2004]. Dies geschieht auf dem Wege der Schädigung des arteriellen Endotheliums, aber auch durch erhöhte Thrombozytenadhärenz und -aggregation, erhöhte Fibrinogen- und Plasminogenspiegel, Auslösung arterieller Spasmen und die reduzierte Fähigkeit des Blutes, Sauerstoff freizusetzen [Puranik und Celermajer 2003]. Daneben werden Entzündungsreaktionen ausgelöst und das Lipidprofil wird verändert [Ambrose und Barua 2004]. Welche Komponente des Zigarettenrauches die Schädigung des Endotheliums bewirkt, ist noch nicht bekannt. Bedeutung wird dem oxidativem Stress zugemessen [Ambrose und Barua 2004].

Es scheint eine dosisabhängige Beziehung zwischen Zigarettenrauchen und endothelialer Dysfunktion zu bestehen, gemessen als flussbedingte Vasodilatation der A. radialis [Celermajer et al. 1993]. Auch die Intima-Media-Dicke der A. Carotis (IMT) ist bei Rauchern höher als bei Nichtrauchern. Dies zeigte sich bei einer Untersuchung an 82 Rauchern [Poredos et al. 1999].

Nicht nur Zigarettenrauchen gefährdet die Gesundheit, sondern auch Passivrauchen. Es wird geschätzt, dass allein in den USA jährlich etwa 35 000 Menschen an den Folgen des Passivrauchens sterben. Die schädlichen Effekte des Passivrauchens scheinen 80-90% des aktiven Rauchens auszumachen [Barnoya und Glantz 2005].

Eine Kohortenstudie von Erwachsenen mittleren Alters erbrachte das Ergebnis, dass passiv rauchende Personen in 3 Jahren eine um 20 % erhöhte IMT-Verdickungsrate ($5,9 \mu\text{m} / 3 \text{ Jahre}$) hatten verglichen mit nichtexponierten Nichtrauchern [Howard et al. 1998]. Bei aktiven Rauchern wurde eine noch höhere Progressionsrate festgestellt ($14,3 \mu\text{m} / 3 \text{ Jahre}$).

Die Effekte des Rauchens auf die endotheliale Funktion sind teilweise reversibel. Dies zeigten Celermajer et al. für Personen, die das Rauchen aufgaben [Celermajer et al. 1993], und Raitakari et al. für die Nichtraucher, die sich dem Passivrauchen entziehen konnten [Raitakari et al. 1999]. Diese Daten stützen politische und individuelle Anstrengungen,

den Nikotinkonsum einzuschränken und Nichtraucher besser vor dem passiven Mitrauchen zu schützen.

Das Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft hat viele ungünstige Auswirkungen auf das Neugeborene, wie beispielsweise geringes Geburtsgewicht, erhöhte Anfälligkeit für Atemwegserkrankungen und Veränderungen im Immunsystem [Nelson et al. 1999]. Dies ist weithin bekannt. Weniger bekannt ist, dass Nikotinkonsum in der Schwangerschaft zu prä-arteriosklerotischen Veränderungen beim Kind führt [Matturri et al. 2003].

1.4. Geburtsgewicht und Arteriosklerose

Weitere perinatale Faktoren, die auf die Gefäße einwirken, haben auch Einfluss auf das Geburtsgewicht. So ist ein niedriges Geburtsgewicht mit erhöhter kardio- und cerebrovaskulärer Morbidität und Mortalität Erwachsenenalter verbunden [Lawlor et al. 2005, Martyn et al. 1996]. Bei Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht ist sowohl postnatal (Alter drei Monate) als auch präpubertär die endotheliale Funktion als Parameter früharteriosklerotischer Veränderungen eingeschränkt [Norman und Martin 2003, Martin et al. 2000]. Die Gewichtszunahme in den ersten 3 Monaten nach der Geburt war invers korreliert mit der flussbedingten Vasodilatation [Norman und Martin 2003].

Andererseits ist ein höheres Geburtsgewicht mit einem höheren Risiko für Adipositas in der Kindheit und Adoleszenz [Gillman et al. 2003] sowie im Erwachsenenalter verbunden [Sorensen et al. 1997]. Andere Autoren fanden inverse Assoziationen von Geburtsgewicht und Waist-to-hip-ratio [Lederman et al. 2004].

1.5. Stillverhalten

Nach der Geburt können weitere Faktoren auf die Entwicklung der Arteriosklerose beim Kind Einfluss nehmen. Die frühkindliche Ernährung scheint Auswirkungen auf die spätere Entwicklung von Übergewicht und Adipositas zu haben, auch wenn in der Literatur kontrovers diskutiert wird, welchen Stellenwert die Ernährung mit Muttermilch für die Prävention von Adipositas und Übergewicht hat.

Eine Reihe von Autoren fand keine signifikante Korrelation von Muttermilchernährung und kindlichem BMI und Hautfaltendicke [Zive et al. 1992], Adipositas [Wolman et al. 1984] oder Übergewicht [Hediger et al. 2001].

Andererseits fanden etliche Forscher ein höheres Risiko für Übergewicht bei Kindern und Jugendlichen, die nicht gestillt wurden. Das Risiko war umso geringer, je länger die Kinder gestillt wurden [von Kries et al. 1999, Grummer-Strawn et al. 2004, Gillman et al. 2001].

Sowohl physiologische als auch Umweltfaktoren und Verhaltensweisen werden als Erklärung für diese Ergebnisse diskutiert. Birch und Fisher [1998] fanden heraus, dass Vorschulkinder, deren Eltern ein hohes Maß an Kontrolle über das Essverhalten der Kinder ausübten, eine geringere Selbstregulation der Energiezufuhr hatten. Die Töchter solcher Eltern waren häufiger adipös als Mädchen, deren Eltern weniger Kontrolle ausübten. Anscheinend ist den Eltern durch das Flaschenfüttern ein höheres Maß an Kontrolle möglich und den Kindern ein geringeres Maß an Selbstkontrolle. Eltern, die ihre Kinder mit der Flasche großziehen, füttern öfter zu festen Zeiten und da die Restmenge Nahrung in der Flasche sichtbar ist, füttern sie das Kind eventuell weiter, obwohl es längst satt ist. Andererseits sind Mütter, die stillen, vielleicht aufmerksamer gegenüber den Signalen ihrer Kinder, was Nahrungsmenge und -häufigkeit angeht.

Ein zweiter Mechanismus beruht auf metabolischen Konsequenzen der Ernährung mit Muttermilch. So fanden Lucas und seine Kollegen geringere Insulinkonzentrationen bei muttermilchernährten Kindern als bei solchen, die mit kuhmilchbasierter Formulanahrung aufgezogen wurden. Dieses Hormon bewirkt u.a. eine Fettspeicherung [Lucas et al. 1981]. Außerdem könnte es sein, dass Muttermilch Wachstumsfaktoren modifiziert, die in vitro die Differenzierung von Adipozyten inhibieren [Hamosh et al. 1988].

Neuere Untersuchungen legen nahe, dass der Leptingehalt der Muttermilch eine Rolle spielen könnte. So fanden Miralles et al. eine negative Korrelation zwischen dem Leptingehalt der Muttermilch normalgewichtiger Mütter und dem BMI der Kinder mit 12, 18 und 24 Monaten [Miralles 2006].

Dass das Stillen einen Einfluss auf die spätere Entwicklung von Arteriosklerose hat, zeigte eine Untersuchung, die eine inverse Assoziation von Stillen und KHK-Mortalität beschrieb [Fall et al. 1992]. Martin und seine Kollegen fanden in einer Kohorten-Studie bei 63- bis 82-jährigen Teilnehmern geringere Intima-Media-Dicken der A. carotis bei denen, die gestillt wurden im Vergleich zu flaschenernährten Probanden [Martin et al. 2005].

1.6. Surrogatparameter für die Arteriosklerose

Bis vor einigen Jahren konnten die Auswirkungen von Risikofaktoren auf die Entwicklung einer Arteriosklerose nur anhand der späteren, klinisch manifesten Gefäßerkrankung abgeschätzt werden. In letzter Zeit wurden nichtinvasive Verfahren entwickelt, mit denen sich bereits frühe Formen ermitteln lassen. Dabei haben sich zwei sonografische Methoden besonders etabliert: zum einen die sonografische Messung der Intima-Media-Dicke (*intima-media thickness* = IMT) der A. carotis und zum anderen die der Einschätzung der endothelialen Dysfunktion mit Hilfe von flussbedingter Vasodilatation (*flow-mediated dilatation* = FMD) der A. brachialis bzw. radialis.

Wir kombinierten beide Methoden, da die FMD einen funktionellen und die Bestimmung der IMT einen morphologischen Parameter zur Erkennung von Frühformen der Arteriosklerose bietet.

1.7. Fragestellung

Das Ziel meiner Untersuchung ist es, das Ausmaß der Gefährdung der Gefäße von fettleibigen Kindern und Jugendlichen unter dem Gesichtspunkt der Familienanamnese, des Geburtsgewichtes, des Stillverhaltens und des aktiven und passiven Nikotinkonsums abzuschätzen. Dazu werden nichtinvasive Methoden genutzt, um Frühformen der Arteriosklerose aufzuspüren: zum einen die sonografische Messung der IMT der A. carotis und zum anderen die der Einschätzung der endothelialen Dysfunktion mit Hilfe der FMD der A. radialis. Diese neuen Methoden erlauben die Erkennung und Selektion von jüngeren Patienten, die bereits Vorstufen der Arteriosklerose aufweisen, ohne unter Symptomen zu leiden.

Wir erhoffen uns davon die Identifizierung von Hochrisikopatienten, die besonders von Vorsorgeprogrammen profitieren könnten. Die Erfahrung zeigt, dass Vorbeugemaßnahmen zwar angenommen, aber oft nicht durchgehalten werden. Die Motivation von Patienten und Eltern könnte gesteigert werden, wenn es gelingt, bereits eingetretene Gefäßveränderung zu demonstrieren.

2. Material und Methoden

2.1. Probanden

An der Studie nahmen 51 adipöse Patienten aus Rostock und Umgebung teil. Ihr Alter lag zwischen 9 und 16 Jahren, der Median betrug 14 Jahre. Von den Probanden waren 30 männlich und 21 weiblich. Als adipös wurden diejenigen Studienteilnehmer klassifiziert, deren Body Mass Index [$BMI = \text{Körpergewicht} / \text{Körpergröße}^2 \text{ (kg/m}^2\text{)}$] über der 97. alters- und geschlechtsspezifischen Perzentile lag, entsprechend den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) [AGA Leitlinien 2004]. Die Kontrollgruppe bestand aus 55 nicht adipösen Patienten, die aufgrund von Schwindel oder symptomatischen orthostatischen Beschwerden stationär aufgenommen wurden. Das Alter dieser Patienten lag zwischen 9 und 17 Jahren, der Median bei 15 Jahren. Von diesen Probanden waren 20 männlich und 37 weiblich. Die Patienten wurden uns von niedergelassenen Fachärzten zur Diagnostik überwiesen. Alle Patienten wurden den selben Untersuchungen unterzogen, welche im Rahmen eines zweitägigen stationären Aufenthaltes durchgeführt wurden.

2.2. Ausschlusskriterien

Da das Ziel der vorliegenden Arbeit war, die Zusammenhänge zwischen Gefäßveränderungen und primärer Adipositas zu untersuchen, wurden Patienten mit endokrinen Ursachen der Adipositas und genetischen Syndromen (z.B. Prader-Willi-Syndrom) sowie Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen und psychiatrischen Erkrankungen ausgeschlossen.

In der Vergleichsgruppe wurden Patienten mit einer organischen Herzkreislauferkrankung oder anderen Pathologien ausgeschlossen.

2.3. Beurteilung von Risikofaktoren

2.3.1. Anamnese

Während eines zweitägigen stationären Aufenthaltes auf der kinderkardiologischen Station der Universitätskinderklinik Rostock wurde eine ausführliche Anamnese mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens erhoben. Folgende Informationen wurden erfragt:

Zur Familienanamnese:

- Traten bei Verwandten ersten oder zweiten Grades arteriosklerotische Folgekrankheiten wie Herzinfarkt, Angina pectoris, plötzlicher Herztod, Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit auf?
- In welchem verwandtschaftlichen Verhältnis stand die betreffende Person zum Probanden?
- Wie alt waren die entsprechenden Personen bei dem Auftreten der ersten Symptome beziehungsweise bei der Diagnosestellung?
- Kamen Diabetes mellitus, Hypertonus oder erhöhte Blutfettwerte bei Verwandten ersten und zweiten Grades vor?

Zur Schwangerschaft:

- Traten während der Schwangerschaft bei der Mutter Hypertonus oder Präeklampsie/ Eklampsie auf?
- Rauchte die Mutter während der Schwangerschaft?
- Wie lange dauerte die Schwangerschaft? Wie hoch war das Geburtsgewicht?
- Wurde der Säugling gestillt und wenn ja, wieviele Monate?

Zum Risikoverhalten:

- Raucht der Proband? Wenn ja, seit wann und wieviel?
- Gibt es Personen im Haushalt des Probanden, die rauchen? Wenn ja, wie viele?
- Wird in der Familie auf gesunde Ernährung geachtet? Finden gemeinsame Mahlzeiten statt?
- Wie oft werden Fleisch, Süßigkeiten und Fisch pro Woche verzehrt?

Zur körperlichen Aktivität:

- Wieviele Stunden pro Woche treibt der Patient Sport? Ist er Mitglied in einem Sportverein? Welche Schulsportnote hat er?
- Wie gelangt er zur Schule?
- Wieviele Stunden sieht er am Tag fern und sitzt am PC?

2.3.2. Untersuchung des Risikoprofils

Alle Patienten wurden von einem Arzt körperlich untersucht. Der Blutdruck wurde oszillometrisch an allen vier Extremitäten bestimmt. Weiterhin wurden antropometrische Parameter wie Körperlänge und -gewicht, Body Mass Index (BMI) und Waist-to-hip Ratio ermittelt. Eine bioelektrische Impedanzmessung zur Bestimmung des Körperfettanteils wurde durchgeführt.

Die Ermittlung des BMI erfolgte nach der allgemein bekannten Formel

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht} / \text{Körpergröße}^2 \text{ (kg/m}^2\text{)}.$$

Die Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter (AGA) empfiehlt in ihren Leitlinien [AGA Leitlinien 2004] die Verwendung des BMI auch für das Kindes- und Jugendalter. Darin wird aber auch betont, dass Alter und Geschlecht bei der Beurteilung des BMI berücksichtigt werden müssen: „Anhand populationsspezifischer Referenzwerte für das Kindes- und Jugendalter (in Form von alters- und geschlechtsspezifischen Perzentilen) können individuelle BMI-Werte eingeschätzt werden.“ [AGA Leitlinien 2004, S. 9] In dieser Arbeit verwendeten wir die BMI-Perzentilen der Leitlinien der AGA [ebda., S. 14f]. In Übereinstimmung mit den Leitlinien der AGA wurde in dieser Arbeit das 90. bzw. 97. alters- und geschlechtsspezifische Perzentil als Grenzwert zur Definition von Übergewicht bzw. Adipositas verwendet.

Um einen alters- und geschlechtsunabhängigen Wert für das Ausmaß der Adipositas zu erhalten, berechneten wir zusätzlich Standard Deviation Scores (SDS_{LMS}) mithilfe der LMS-Methode. Eine genaue Erläuterung dieser Methode findet sich bei Cole [1990]. Durch die Berechnung der SDS_{LMS} -Werte kann ermittelt werden, um ein Wievielfaches einer Standardabweichung ein individueller BMI bei gegebenen Alter und Geschlecht ober- oder unterhalb des BMI-Medianwertes liegt. Die Berechnung des SDS_{LMS} ist sinnvoll, wenn man die BMI-Werte extrem adipöser Kinder und Jugendlicher vergleichen will, da Unterschiede des BMI in dieser Größenordnung oft nur geringe oder keine Perzentilveränderungen bewirken. Wir berechneten den SDS nach der folgenden, den Leitlinien der AGA [AGA Leitlinien 2004] entnommenen Formel:

$$SDS_{LMS} = \frac{[BMI / M(t)]^{L(t)} - 1}{L(t)S(t)}$$

Dabei ist der BMI der Individualwert des Kindes. $M(t)$, $L(t)$ und $S(t)$ sind die entsprechenden Parameter für das Alter (t) und Geschlecht des Kindes, welche wir ebenfalls den Leitlinien der AGA entnehmen.

Jeder Proband erhielt am Aufnahmetag ein Langzeit-EKG-Gerät und ein Langzeit-Blutdruckmessgerät (Space Labs Inc.). Hypertonus definierten wir als systolische Blutdruckwerte in der Blutdrucklangzeitmessung über den Referenzwerten, die von Soergel und ihren Mitarbeitern [Soergel et al. 1997] geschlechts- und altersspezifisch bestimmt wurden.

2.4. Gefäßuntersuchungen

2.4.1. Die Messung der flussbedingten Vasodilatation (flow-mediated dilatation, FMD) der Arteria radialis als Surrogatparameter für die Arteriosklerose

Der Prozess der Entstehung der Arteriosklerose ist sehr komplex und beinhaltet Interaktionen zwischen verschiedenen Zelltypen, die Entwicklung einer endothelialen Entzündung, Gefäßwandverdickung und schließlich die Plaquebildung [Ross 1993]. Dabei treten funktionelle Veränderungen schon vor morphologischen Veränderungen auf. Solche funktionellen Veränderungen sind beispielsweise das verminderte lokale Vorkommen von Stickoxid (NO), eine gesteigerte Expression von Adhäsionsmolekülen an der Zelloberfläche, Veränderungen bei den Entzündungsmarkern, die Zytokinproduktion u. a. [Nilsson 1986, Dinerman und Metha 1990, Jang et al. 1994].

Die nichtinvasive Messung der endothelialen Funktion durch Ultraschall an peripheren Gefäßen gelang Celermajer und seinen Kollegen im Jahre 1992 [Celermajer et al. 1992]. Diese Methode zur Messung der flussbedingten Vasodilatation (flow-mediated vasodilatation, FMD) bedient sich des extravaskulären hochauflösenden Ultraschalls zum Erfassen von Veränderungen im Durchmesser der Arterie (meist A. brachialis, radialis oder femoralis) als Antwort auf reaktive Hyperämie. Diese stellt einen Stimulus für die endothelvermittelte Gefäßerweiterung dar. Sie verursacht verstärkte Scherkräfte an den Gefäßwänden durch die erhöhte Fließgeschwindigkeit des Blutes. Dies führt zur Freisetzung von NO, einem starken körpereigenen Vasodilatator. Die Einschätzung der endothelialen Dysfunktion auf diesem Wege korreliert eng mit der endothelialen Funktion, die invasiv im Koronarstrombett gemessen wurde [Anderson et al. 1995] und mit der Schwere der Koronaren Herzkrankheit [Neunteufl et al. 1997]. Diese Methode ist auch zur Anwendung bei Kindern geeignet, und es konnte gezeigt werden, dass bereits bei Kindern mit kardiovaskulären Risikofaktoren Einschränkungen der FMD vorliegen

[Aggoun et al. 2005]. Die Methode ist bei entsprechender Messtechnik akkurat und zeigt eine gute Reproduzierbarkeit [Sorensen et al. 1995].

2.4.2. Ablauf der Untersuchung der flussbedingten Vasodilatation (flow-mediated dilatation, FMD) der Arteria radialis

Die Ultraschalluntersuchungen fanden morgens, nach einer mindestens achtstündigen Fastenperiode, in ruhiger Atmosphäre statt. Sie wurde von einem zertifizierten Arzt durchgeführt, der nicht über die Familienanamnese der Probanden unterrichtet war. Die B-Mode Ultraschallbilder wurden während der Untersuchung auf einer magnet-optischen Platte gespeichert und später ausgewertet.

Die Bestimmung der flussbedingten Vasodilatation erfolgte nach den Richtlinien der International Brachial Artery Reactivity Task Force [Corretti et al. 2002]. Die Patienten ruhten während der gesamten Untersuchung in Rückenlage. Es wurde kontinuierlich ein EKG abgeleitet. Für die Messungen fertigten Mitarbeiter der technischen Abteilung des Physiologischen Instituts eine Apparatur eigens zu diesem Zweck an. Sie bestand aus einem kleinen Tisch mit einer gepolsterten Halteapparatur für den Arm des Patienten in Form einer halbrunden, oben offenen, gepolsterten Schiene. An der Tischplatte war ein stereotaktischer Haltearm montiert, der den Ultraschallkopf hielt. Dieser Haltearm konnte in allen Ebenen bewegt und fixiert werden. Der Patient legte den Arm in Supinationsstellung in die Armschiene. Dies geschah ohne Kompression des Gewebes. Distal des Handgelenkes wurde eine Blutdruckmanschette angelegt. Abbildung 2 veranschaulicht den Aufbau der Messapparatur.



Abbildung 1: Messung der FMD

Die A. radialis wurde einige Zentimeter distal der Fossa cubitalis mit Hilfe des Gefäßprogramms des Sonographiegerätes Hewlett Packard (SONOS 5500, Philips Int.) und mit dem 8 - 15 MHz Linearschallkopf (15 - 6L Ultraband linear ATL) dargestellt. Der Schallkopf wurde mit dem stereotaktischen Haltearm über dem Gefäß befestigt.

Im 2D-Bild wurde die A. radialis im Längsschnitt dargestellt. Es wurde ein Gefäßabschnitt mit klarer Abgrenzung der Gefäßwände ausgewählt und das Ruhebild gespeichert. Die Speicherung der Bilder geschah jeweils zum Zeitpunkt der Spitze der T-Welle des EKGs. Nun wurde der Dopplerfluss bestimmt und gespeichert. Die Aufnahmebedingungen wurden über die gesamte Messung konstant gehalten.

Nach der Erfassung dieser Ruhewerte wurde die Blutdruckmanschette distal des Handgelenkes des Probanden mindestens 30 mm Hg über dem systolischen Blutdruck aufgepumpt, um eine Ischämie zu erzeugen. Die Manschette blieb genau fünf Minuten aufgepumpt. Die Lösung der arteriellen Stauung bewirkte eine reaktive Hyperämie. Durch den vermehrten Fluss und Scherkräfte nach dem Lösen der arteriellen Stauung kommt es zu einer NO-Ausschüttung aus dem Endothel und zu einer Vasodilatation. Alle 20 Sekunden erfolgte eine Messung und Speicherung von Dopplerfluss und Arterienweite. Nachdem die Arterie wieder in ihre Ruhestellung zurückgekehrt war, erfolgte eine Wiederholung.

Die Untersuchung führte ein erfahrener Arzt durch, der ein entsprechendes Training durch das Forschungslabor der Klinik für Kardiologie und Angiologie der Medizinischen Hochschule Hannover erhalten hatte. Die Intra-Observer Variabilität lag bei $1,03 \pm 0,28\%$, ausgedrückt als mediane absolute Differenz. Die Messungen des arteriellen Durchmessers in Ruhe und 60 Sekunden nach Lösen der Stauung hatten bei Wiederholungen eine mittlere Differenz von $0,034 \pm 0,076\text{mm}$.

2.4.3. Auswertung der Untersuchung der flussbedingten Vasodilatation (FMD) der Arteria radialis

Die Messwerte wurden auf einer magnetoptischen Platte gespeichert und später ausgewertet. Die Werte für die FMD berechneten wir als Differenz des maximalen Durchmessers in cm zum Ruhedurchmesser des Gefäßes. Diese Differenz drückten wir als Relativwert in % des Ruhedurchmessers aus. Der FMD%-Wert bezeichnet den Unterschied des Durchmessers der Arterie vor und nach der reaktiven Hyperämie. Den endgültigen FMD%-Wert erhielten wir durch die Bildung des Mittelwertes aus beiden FMD%-Werten der zwei Messungen.

2.4.4. Die Messung der Intima-Media-Dicke (IMT) der Arteria carotis als Surrogatparameter für die Arteriosklerose

Die Messung der IMT ist eine Methode zur Erkennung früher arteriosklerotischer Gefäßveränderungen. Dabei wird mittels hochauflösenden Ultraschalls die kombinierte Dicke der Intima und der Media der Gefäßwand der A. carotis bestimmt. Es handelt sich um ein nichtinvasives Verfahren, da der Ultraschall extravaskulär vorgenommen wird, im Gegensatz zu invasiven Methoden, wie dem intravaskulären Ultraschall durch Kathetheruntersuchung. Dadurch kann die IMT-Messung auch bei Gesunden und in epidemiologischen Studien eingesetzt werden. Pignoli et al. [1986] zeigten, dass das sonographisch sichtbare Doppellinienmuster der IMT sich nicht signifikant unterscheidet von der tatsächlichen Dicke, die an pathologischen Präparaten gemessen wurde. Wong et al. [1993] bestätigten, dass die Methode akkurat und reproduzierbar war.

2.4.5. Ablauf der Messung der Intima-Media-Dicke (intima-media thickness, IMT) der Arteria carotis

Die Untersuchung der Carotiden fand direkt im Anschluss an die FMD-Messung statt. Wir untersuchten die A. carotis mit dem Gefäßprogramm des Sonographiegerätes SONOS 5500 (Philips ATL) und dem 8-15 MHz Linearschallkopf (15-6L Ultraband linear Philips ATL). Die Probanden lagen entspannt auf einer Liege und drehten den Kopf um einen Winkel von ca. 45 Grad von der untersuchten Seite weg. Wir stellten die A. carotis dar und suchten die uns interessierenden Gefäßabschnitte auf: zunächst die A. carotis interna 1 cm distal der Carotisbifurkation, anschließend die Bifurkation selbst und die A. carotis communis 1 cm proximal der Bifurkation.

Hierbei erkennt man das typische „Doppellinienmuster“, bestehend aus zwei parallelen echoreichen Linien, die durch einen echoarmen Zwischenraum getrennt sind. Den Abstand beider Linien, gemessen vom lumenseitigen Rand der ersten, inneren Linie zum lumenseitigen Rand der zweiten, äußeren Linie, identifizierten Pignoli und seine Mitarbeiter 1986 als die kombinierte Dicke von Intima und Media [Pignoli 1986].

Abbildung 2 zeigt einen Ausschnitt der A. carotis communis bei einem der Probanden mit dem deutlich erkennbaren Doppellinienmuster.

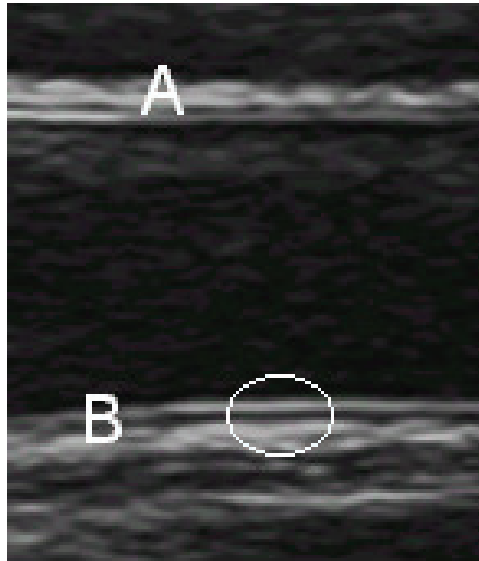


Abbildung 2: Ultraschallbild einer A. carotis communis. Der Kreis zeigt einen Abschnitt mit deutlich erkennbarem Doppellinienmuster. A bezeichnet die schallkopfnahere, B die schallkopfferne Wand

An jedem der drei Gefäßabschnitte wurde ein Bild mit der bestmöglichen Erkennbarkeit der Intima-Media-Dicke auf der magnetoptischen Platte gespeichert. Die Messungen wurden auf der rechten und auf der linken Seite durchgeführt. Die gespeicherten Bilder wurden zu einem späteren Zeitpunkt ausgewertet.

Der Untersucher wurde trainiert und zertifiziert durch die Mitarbeiter der Arbeitsgruppe „Community Medicine“ der Kardiologischen Klinik der Universität Greifswald im Rahmen der regelmäßigen Untersucherzertifizierung des Studienprojektes SHIP II. Hierbei wurde eine Intra- und Inter-Observer-Variabilität von 0,2 bzw. 1,2% (mean bias) erreicht.

2.4.5. Auswertung der Messung der Intima-Media-Dicke (IMT) der Arteria carotis

Die Grundlage für die Messung der Intima-Media-Dicke ist das „Doppellinienmuster“ der Gefäßwände. Die Bestimmung der Intima-Media-Dicke erfolgte durch die Messpunkte des Ultraschallgerätes. Dazu misst man vom vorderen, lumenwärtigen Rand der lumenwärtigen, hellen Linie bis zum Vorderrand der adventitiawärtigen, hellen Linie. Gemessen wurde an jedem der drei Gefäßabschnitte an fünf nahe beieinanderliegenden Stellen, jeweils an der schallkopfnahen und schallkopffernen Wand. Aus den 5 Messwerten wurden jeweils Mittelwerte gebildet und für jeden Gefäßabschnitt der zugehörigen Maximalwert registriert. Weiterhin wurden für jeden Gefäßabschnitt die Werte für die schallkopfnahere und -ferne Wand sowie für die rechte und die linke Seite gemittelt.

So entstanden für jeden der drei Gefäßabschnitte jeweils ein Mittelwert und ein absoluter Maximalwert: „ACC mitt“ für den Mittelwert der Arteria carotis communis, „ACC max“ für den Mittelwert der Maxima der Arteria carotis communis. Weiterhin stehen „Bifurk mitt“ und „Bifurk max“ für die entsprechenden Werte der Carotisbifurkation und „ICA mitt“ und „ICA max“ für die entsprechenden Werte der A. carotis interna.

Die Berechnungen wurden jeweils getrennt einmal mit den Werten für die nahe Wand und einmal ohne die Werte der nahen Wand angestellt.

Schließlich folgte die Berechnung eines Mittelwertes aus den Mittelwerten für die Bifurkation und der A. carotis communis. Dieser Gesamtmittelwert „IMT mitt“ stellte also den Mittelwert aus 8 Variablen dar: Mittelwerte der nahen und fernen Wand der ACC rechts und links und der nahen und fernen Wand der Bifurkation rechts und links. Die A. carotis interna bezogen wir nicht in diesen Mittelwert ein, da die Darstellung sehr schwierig war und oft nicht mit zufriedenstellender Qualität gelang. Desgleichen berechneten wir einen Gesamtmittelwert der Maximalwerte, „IMT max“. Auch zu diesen beiden Mittelwerten berechneten wir die Pendanten ohne nahe Wand.

2.5. Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit dem PC-Programm SPSS (SPSS Version 12, Chicago, Illinois, USA) durchgeführt.

Für alle Kernvariablen wurde eine beschreibende Statistik angefertigt und für die kategorialen Merkmale die absoluten bzw. relativen Häufigkeiten und für die kontinuierlichen Merkmale die Mittelwerte mit Standardabweichungen ermittelt. Dies wurde ebenfalls für adipöse Patienten und Normalgewichtige getrennt durchgeführt.

Mittelwertvergleiche wurden mittels Student's t-Test angestellt. Aufschluss über eine mögliche Normalverteilung gab der Kolmogorov-Smirnov-Test. Der Chi-Quadrat-Test bestimmte, ob es statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen kategorialen Variablen gab. Für eine 2 x 2-Kontingenztafel konnte wegen des relativ kleinen Stichprobenumfangs der Fischer's Exakt Test zur Klärung der Signifikanz verwendet werden. Wir nutzten folgende Signifikanzniveaus:

$p < 0,001$	hoch signifikant (***)
$p < 0,01$	sehr signifikant (**)
$p < 0,05$	signifikant (*)
$p \geq 0,05$	nicht signifikant (ns)
$p < 0,2$	borderline signifikant

Fragliche Zusammenhänge zwischen den Gefäßparametern (IMT und FMD) und kategorialen Variablen wurden durch den Student's t-Test für normalverteilte und durch den U-Test von Mann und Whitney (Rangsummentest) für Zielgrößen unbekannter Verteilung ermittelt.

Korrelationen der zu untersuchenden stetigen Variablen (systolischer Blutdruck, Geburtsgewicht, Stilldauer) mit den fraglichen Gefäßparametern wurden durch den Spearmanschen Korrelationsquotienten rho bestimmt.

Dabei galt:

Betrag des Korrelationsquotienten:

- bis 0,2
- bis 0,5
- bis 0,7
- bis 0,9
- über 0,9

Interpretation:

sehr geringe Korrelation
geringe Korrelation
mittlere Korrelation
hohe Korrelation
sehr hohe Korrelation

3. Ergebnisse

3.1. Klinische Daten

Im Untersuchungszeitraum konnten insgesamt 106 Probanden untersucht werden. Es handelte sich um 51 Kinder und Jugendliche, die adipös waren (BMI > 97. alters- und geschlechtsentsprechender Perzentile) und 55 Normalgewichtige. Die Adipösen waren zwischen 9 und 16 Jahren alt, die Kontrollpatienten zwischen 9 und 17. Die Mittelwerte für das Alter von 13,7 und 14,4 unterschieden sich nicht signifikant. Das Geschlechtsverhältnis war unterschiedlich ($p = 0,012$). Während bei den Adipösen mehr Jungen untersucht wurden (58,8%), waren es in der Kontrolle mehr Mädchen (65,5%).

Tabelle 1 gibt die demographischen und biometrischen Daten und einige Risikofaktoren wieder. Neben den offensichtlich zu erwartenden Unterschieden beim BMI und dem Anteil des Gesamtkörperfettes, fanden sich wesentliche Unterschiede bei der waist-to-hip ratio.

Tabelle 1: Anthropometrische Daten der Probanden mit Unterschieden zwischen normalgewichtigen Probanden der Kontrollgruppe und Adipösen.

	Adipöse n = 51	Kontrollgruppe n = 55	p
Alter in Jahren	13,7	14,4	n.s.
Geschlecht	w 41,2 %	w 65,5 %	0,012 *
	m 58,8 %	m 34,5 %	
BMI in kg/m²	31,5 ± 4,6	19,5 ± 2,4	< 0,001 ***
BMI-SDS_{LMS}	2,48 ± 0,43	- 0,17 ± 0,84	< 0,001 ***
waist-to-hip ratio	0,90 ± 0,09	0,84 ± 0,06	< 0,001 ***
Körperfettanteil in %	36,5 ± 7,6	19,5 ± 7,1	< 0,001 ***

BMI = Body Mass Index; BMI-SDS_{LMS} = Standard Deviation Score

Die Irrtumswahrscheinlichkeit p bezieht sich auf Unterschiede zwischen Adipösen und Kontrollgruppen. Soweit nicht anders angegeben, handelt es sich um Mittelwerte ± Standardabweichung. Ausnahme bildet das Item „Geschlecht“, hier ist die relative Häufigkeit angegeben.

Auch der systolische Blutdruck unterschied sich signifikant (siehe Tabelle 2). Eine arterielle Hypertonie wurde durch Ruheblutdruckmessungen ausgeschlossen. Es fielen Unterschiede im Geburtsgewicht auf, die statistisch signifikant waren. So wogen die adipösen Probanden bei ihrer Geburt im Mittel 376 Gramm mehr als die

Normalgewichtigen. Die Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich einer positiven Familienanamnese bezüglich des frühen Auftretens (vor dem 55. Lebensjahr) arteriosklerotischer Erkrankungen, der Häufigkeit des Passivrauchens und der mittleren Stilldauer (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Das Auftreten einiger Risikofaktoren bei Adipösen und normalgewichtigen Probanden der Kontrollgruppe.

	Adipöse n = 51	Kontrollgruppe n = 55	p
RR syst in mm Hg	135 ± 14	114 ± 11	<0,001 ***
pos FA <55	n = 14	n = 12	n.s.
Stillen in Monaten	2,4	2,3	n.s.
Geburtsgewicht in Gramm	3619 ± 554	3243 ± 541	0,001 **
Anzahl Raucher	n = 13 (26,0 %)	n = 16 (27,9 %)	n.s.
Anzahl Passivrauchen	n = 28 (56,0 %)	n = 32 (60,4 %)	n.s.
SS Rauchen	n = 13 (26,5 %)	n = 6 (11,8 %)	n.s.

RR syst = systolischer Blutdruck,
pos FA<55 = positive Familienanamnese mit Personen jünger 55 Jahre,
SS Rauchen = die Mutter hat während der Schwangerschaft geraucht.

3.2. Gefäßuntersuchungen

Ergebnisse der Untersuchungen an der A. carotis lagen von 101 Probanden (49 Adipösen und 52 Normalgewichtigen) vor. FMD-Messungen wurden ebenfalls an 101 Personen (49 Adipösen und 52 Normalgewichtigen) durchgeführt. Bei 5 Personen wurde nur die IMT, aber nicht die FMD bestimmt; bei 5 anderen konnte lediglich die FMD, nicht aber die IMT bestimmt werden.

3.2.1. Einfluss möglicher Störgrößen

3.2.1.1. Einfluss der nahen Wand

Im Folgenden wurde untersucht, ob das Berücksichtigen der nahen Wand in der Berechnung die Werte der Gefäßparameter wesentlich veränderte.

Aus Tabelle 3 ist ersichtlich, dass die Einbeziehung der nahen Wand signifikante Unterschiede bei der A. carotis communis und interna bewirkt. Bei den Gesamtmittelwerten IMT mitt und IMT max und der Bifurkation hatte die nahe Wand keinen signifikanten Einfluss.

Tabelle 3: Einfluss der Einberechnung der nahen Wand auf die einzelnen Gefäßabschnitte der A. carotis bei allen Probanden

	ohne nahe Wand	mit naher Wand	p
Mittelwert ACC (n = 101)	0,42 ± 0,09	0,43 ± 0,07	0,019 *
Maxima ACC (n = 101)	0,47 ± 0,10	0,48 ± 0,09	0,005 **
Mittelwert Bifurkation (n = 101)	0,46 ± 0,11	0,46 ± 0,09	0,958 n.s.
Maxima Bifurkation (n = 101)	0,52 ± 0,13	0,52 ± 0,11	0,972 n.s.
Mittelwert ICA (n = 41)	0,31 ± 0,06	0,33 ± 0,05	< 0,001 ***
Maxima ICA (n = 41)	0,36 ± 0,07	0,38 ± 0,07	< 0,001 ***
IMT mitt (n = 101)	0,45 ± 0,10	0,44 ± 0,08	0,171 n.s.
IMT max (n = 101)	0,50 ± 0,11	0,50 ± 0,09	0,117 n.s.

ACC = Intima-Media-Dicke der A. carotis communis in mm,

ICA= Intima-Media-Dicke der A. carotis interna in mm;

IMT mitt = Mittelwert der Intima-Media-Dicke aller Abschnitte der A. carotis in mm,

IMT max = Mittelwert der Maximalwerte der Intima-Media-Dicke in mm

3.2.1.2. Einfluss des Geschlechts

Tabelle 4 zeigt den Einfluss des Geschlechts auf die IMT- und FMD-Werte. Die weiblichen Probanden zeigten geringere Intima-Media- und höhere FMD-Werte als die männlichen. Diese Unterschiede waren außer für die ICA-Messwerte signifikant.

Tabelle 4: Einfluss des Geschlechts auf FMD und verschiedene Parameter der IMT bei allen Probanden

	weiblich	männlich	p
IMT mitt in mm	0,42 ± 0,08	0,47 ± 0,08	0,003 **
IMT max in mm	0,47 ± 0,09	0,53 ± 0,09	0,003 **
Mittelwert ACC in mm	0,40 ± 0,09	0,45 ± 0,08	0,003 **
Maxima ACC in mm	0,45 ± 0,10	0,50 ± 0,09	0,004 **
Mittelwert Bifurkation in mm	0,43 ± 0,10	0,48 ± 0,11	0,022 *
Maxima Bifurkation in mm	0,49 ± 0,11	0,55 ± 0,14	0,016 *
absolutes Maximum in mm	0,54 ± 0,12	0,60 ± 0,14	0,016 *
FMD in %	8,07 ± 3,63	6,28 ± 3,78	0,013 *

ACC = Intima-Media-Dicke der A. carotis communis,
 IMT mitt = Mittelwert der Intima-Media-Dicke aller Abschnitte der A.carotis,
 IMT max = Mittelwert der Maximalwerte der Intima-Media-Dicke,
 FMD = flussbedingte Vasodilatation in %

Aus Tabelle 5 wird ersichtlich, dass die Unterschiede zum Teil auf der unterschiedlichen Geschlechterverteilung in den beiden Gruppen beruhen. Es zeigte sich, dass bei den Adipösen keine Unterschiede bei den Gefäßparametern bestanden, die auf das Geschlecht zurückgeführt werden konnten. Bei den Normalgewichtigen bestanden signifikante Unterschiede nur bei den Werten für die ACC und die Mittelwerte der Maxima.

Tabelle 5: Einfluss des Geschlechts bei Adipösen und Normalgewichtigen

	<i>Adipositas</i>			<i>Normalgewicht</i>		
	weiblich	männlich	p	weiblich	männlich	p
IMT mitt in mm	0,51 ± 0,05	0,51 ± 0,05	n.s.	0,37 ± 0,03	0,39 ± 0,03	n.s.
IMT max in mm	0,58 ± 0,05	0,58 ± 0,06	n.s.	0,41 ± 0,04	0,44 ± 0,04	0,01 *
ACC mitt in mm	0,50 ± 0,08	0,49 ± 0,06	n.s.	0,35 ± 0,04	0,37 ± 0,05	0,04 *
ACC max in mm	0,55 ± 0,09	0,54 ± 0,07	n.s.	0,38 ± 0,05	0,42 ± 0,05	0,04 *
Bifurk mitt in mm	0,54 ± 0,06	0,54 ± 0,09	n.s.	0,37 ± 0,05	0,38 ± 0,05	n.s.
Bifurk max in mm	0,60 ± 0,06	0,62 ± 0,12	n.s.	0,43 ± 0,07	0,44 ± 0,07	n.s.
FMD in %	4,9 ± 2,5	3,9 ± 2,4	n.s.	10,1 ± 2,8	10,2 ± 2,4	n.s.

IMT mitt = Mittelwert der Intima-Media-Dicke aller Abschnitte der A. carotis,

IMT max = Mittelwert der Maximalwerte der Intima-Media-Dicke,

ACC mitt = Mittelwert der Intima-Media-Dicke der A. carotis communis,

ACC max = Mittelwert der Maxima der Intima-Media-Dicke der A. carotis communis,

Bifurk mitt = Mittelwert der Intima-Media-Dicke der A. carotis communis,

Bifurk max = Mittelwert der Maxima der Intima-Media-Dicke der A. carotis communis,

FMD = flussbedingte Vasodilatation in %

3.2.1.3. Einfluss des systolischen Blutdruckes

Tabelle 6 veranschaulicht, dass ein erhöhter Blutdruck mit erhöhten IMT- und eingeschränkten FMD-Werten einhergeht.

Tabelle 6: Einfluss des Blutdruckes auf IMT und FMD bei der gesamten Probandengruppe

	RRsys normal n = 61	RRsys erhöht n= 36	p
IMT mitt in mm	0,41 ± 0,07	0,50 ± 0,07	<0,001 ***
IMT max in mm	0,46 ± 0,08	0,56 ± 0,09	<0,001 ***
FMD %	8,6 ± 3,6	4,8 ± 2,9	< 0,001 ***

IMT mitt = Mittelwert der Intima-Media-Dicke aller Abschnitte der A. carotis,

IMT max = Mittelwert der Maximalwerte der Intima-Media-Dicke,

FMD = flussbedingte Vasodilatation in %

3.2.1.4. Einfluss des Ruhedurchmessers der A. radialis auf die FMD

Tabelle 7 zeigt die Unterschiede der Ruhedurchmesser der A. radialis von Normalgewichtigen und von Adipösen. Es zeigte sich, dass Adipöse einen größeren Ruhedurchmesser hatten.

Tabelle 7: Unterschiede im Ruhedurchmesser der A. radialis bei normalgewichtigen und adipösen Probanden

	alle Probanden n = 106	Adipöse n = 51	Kontrollgruppe n = 55	p
Durchmesser der A. radialis in Ruhe	2,41 ± 0,4	2,51 ± 0,4	2,31 ± 0,3	0,015 *

Um den Einfluss des Ruhedurchmessers auf die FMD festzustellen, wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Es ergab sich ein mittlerer Korrelationskoeffizient von $r = -0,39$ ($p < 0,001^{***}$). Die Multiple Regressionsanalyse ergab, dass der Ruhedurchmesser ein unabhängiger Einflussfaktor war.

3.3. Einfluss der Adipositas

Die Ergebnisse der Gefäßuntersuchungen bei Adipösen und Normalgewichtigen zeigt Tabelle 8. Bei den adipösen Probanden unterschieden sich im Vergleich zur normalgewichtigen Kontrollgruppe sowohl IMT und FMD signifikant. Der Mittelwert der IMT betrug bei den Adipösen $0,51 \pm 0,05$ mm, während er bei den Normalgewichtigen nur bei $0,38 \pm 0,04$ mm lag, die Differenz betrug also 0,13 mm. Ähnliche Unterschiede zeigten sich auch bei der Betrachtung der Mittelwerte der A. carotis communis. Hier betrug die IMT $0,49 \pm 0,06$ bei den Adipösen vs. $0,36 \pm 0,05$ bei Normalgewichtigen, ebenfalls ein Unterschied von 0,13 mm. Am größten war die Differenz bei Betrachtung der Mittelwerte der Maxima. Sie betrug 0,16 mm, beruhend auf $0,58 \pm 0,06$ mm bei den Adipösen und $0,42 \pm 0,05$ mm bei der Kontrollgruppe.

Auch die FMD war in beiden Gruppen unterschiedlich. Während sie bei den Normalgewichtigen $9,97 \pm 2,59$ % betrug, waren es bei den Adipösen nur $4,32 \pm 2,45$ %.

Tabelle 8: Unterschiede zwischen Adipösen und Normalgewichtigen bei den Gefäßuntersuchungen.

	Adipöse	Kontrollgruppe	p
IMT mitt in mm	0,51 ± 0,05	0,38 ± 0,04	< 0,001 ***
IMT max in mm	0,58 ± 0,06	0,42 ± 0,05	< 0,001 ***
IMT-ACC mitt in mm	0,49 ± 0,06	0,36 ± 0,05	< 0,001 ***
FMD %	4,32 ± 2,45	9,97 ± 2,59	< 0,001 ***

FMD% = flussbedingte Vasodilatation in %,

IMT mitt = Mittelwert der Intima-Media-Dicke aller Abschnitte der A.carotis,

IMT max = Mittelwert der Maximalwerte der Intima-Media-Dicke,

IMT-ACC mitt = Mittelwerte der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis.

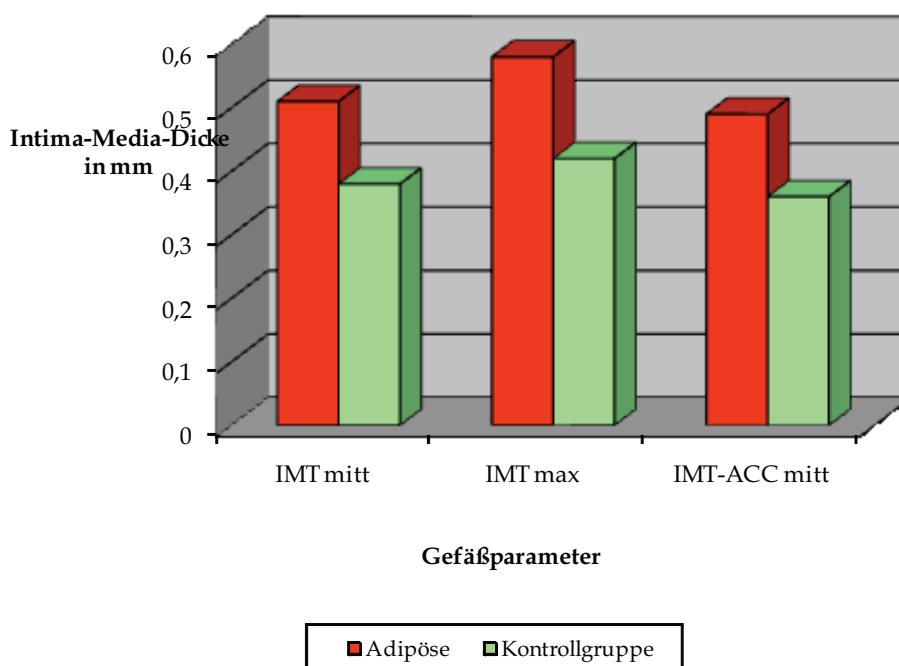


Abbildung 3: IMT-Werte bei Adipösen und Normalgewichtigen, die Balken zeigen Mittelwerte.

IMT mitt = Mittelwert der Intima-Media-Dicke aller Abschnitte der A.carotis,

IMT max = Mittelwert der Maximalwerte der Intima-Media-Dicke,

IMT-ACC mitt = Mittelwerte der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis.

Bei der anschließenden Korrelationsanalyse (Ergebnisse siehe auch Tabelle 9) zeigte sich ein mittlerer negativer Korrelationskoeffizient ($r = -0,67$, $p < 0,001^{***}$) zwischen BMI und flussbedingter Vasodilatation und hohe Korrelationskoeffizienten für die Korrelation

zwischen BMI und den Werten für die Intima-Media-Dicke ($r = 0,77$, $p < 0,001^{***}$ für IMT mitt und IMT max).

Die Untersuchung der Korrelation zwischen SDS_{LMS} und Gefäßparametern ergab einen negativen Korrelationskoeffizienten zwischen SDS_{LMS} und FMD ($r = -0,67$, $p < 0,001^{***}$). Die hohe Korrelation zwischen IMT und SDS_{LMS} (jeweils $r = 0,75$; $p < 0,001^{***}$ für IMT mitt) stellt Abbildung 5 graphisch dar.

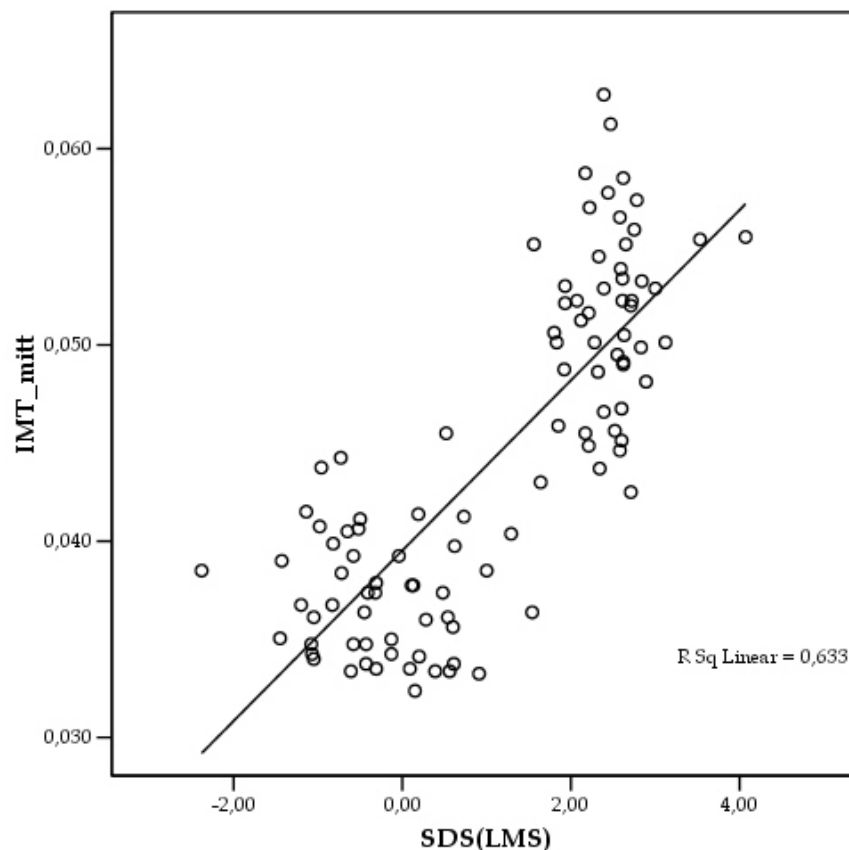


Abbildung 4: Beziehung zwischen der Abweichung vom Normalgewicht und der mittleren Dicke des Intima-Media-Komplexes der A. carotis (IMT_mitt)

Die Berechnungen zeigten, dass die Korrelation zwischen IMT und BMI unabhängig vom Alter, Geschlecht, systolischem Blutdruck und Waist-to-hip-ratio war (Tabelle 9). Eine leichte Abschwächung der Korrelation ergab sich durch den Ausschluss des systolischen Blutdruckes. Sehr ähnliche partielle Korrelationskoeffizienten ergaben sich für den BMI- SDS_{LMS} (Daten nicht gezeigt).

Die Beziehung zwischen BMI und FMD blieb ebenfalls hoch signifikant unter Ausschluss der Einflussvariablen Alter, Geschlecht, Waist-to-hip-ratio und Blutfettwerte. Hier zeigte sich eine etwas stärkere Abschwächung des Korrelationskoeffizienten zwischen BMI und

FMD bei Ausschluss des systolischen Blutdruckes als Einflussvariable. Sehr ähnliche partielle Korrelationskoeffizienten ergaben sich für den BMI-SDS_{LMS} (Daten nicht gezeigt).

Tabelle 9 partielle Korrelationen von Intima-Media-Dicke und flussbedingter Vasodilatation mit dem BMI

Ausschluss von ...	partielle Korrelationskoeffizienten von IMT mitt und BMI	p-Wert	partielle Korrelationskoeffizienten von BMI und FMD	p-Wert
	0,77	<0,001 ***	- 0,66	<0,001 ***
systolischem Blutdruck	0,69	<0,001 ***	- 0,48	<0,001 ***
Geschlecht	0,79	<0,001 ***	- 0,65	<0,001 ***
Waist-to-hip-ratio	0,78	<0,001 ***	- 0,65	<0,001 ***
Alter	0,79	<0,001 ***	- 0,66	<0,001 ***

Angabe der partiellen Korrelationskoeffizienten unter Berücksichtigung der verschiedenen Einflussfaktoren (systolischer Blutdruck, Geschlecht, Waist-to-hip-ratio und Alter)

Weiterhin untersuchten wir den Zusammenhang der antropometrischen Faktoren prozentuale Fettmasse und Waist-to-hip-ratio mit den Gefäßparametern FMD und IMT. Dabei zeigte sich, dass die prozentuale Fettmasse eine hochsignifikante mittlere Korrelation sowohl mit der IMT als auch der FMD aufwies. Die Waist-to-hip-ratio zeigte nur geringe Korrelationen mit FMD und IMT, auch diese waren hoch signifikant. Die Ergebnisse gibt Tabelle 10 wieder.

Tabelle 10: Korrelationskoeffizienten zwischen Fettmasse bzw. Waist-to-hip-ratio und IMT bzw. FMD

	BMI	BMI-SDS _{LMS}	Fett %	Waist-to-hip-ratio
IMT mitt	r = 0,77	r = 0,75	r = 0,65	r = 0,31
IMT max	r = 0,77	r = 0,75	r = 0,65	r = 0,32
FMD %	r = -0,67	r = -0,67	r = - 0,52	r = - 0,27

Die Korrelationskoeffizienten sind hoch signifikant mit $p < 0,001$ ***

3.4. Zusammenhang der Gefäßparameter mit der Familienanamnese

Um herauszufinden, ob es einen Einfluss der Familienanamnese auf die Intima-Media-Dicke und die FMD gab, betrachteten wir zuerst den Fall, ob es in der Familie überhaupt Angehörige 1. oder 2. Grades gab, die unter arteriosklerotischen Folgeerkrankungen litten. Wir verglichen IMT und FMD jeweils in beiden Gruppen mithilfe des Student's t-Tests bzw. des Rangsummen Mann-Whitney. Es konnte kein signifikanter Einfluss einer positiven Familienanamnese auf die Intima-Media-Dicke oder die flussbedingte Vasodilatation festgestellt werden. Wir untersuchten dann getrennt die adipöse und normalgewichtige Untergruppe. Hierbei zeigte sich keinerlei Einfluss der positiven Familienanamnese für arteriosklerotische Folgeerkrankungen, weder für Adipöse noch für Normalgewichtige.

Es wurden in der Folge nur die Fälle, bei denen die Manifestation der Krankheit bei dem betroffenen Familienmitglied vor dem 55. Lebensjahr lag, berücksichtigt und als „positive Familienanamnese (55)“ definiert. Auch hier konnte kein Einfluss auf die Intima-Media-Dicken und die flussbedingte Vasodilatation festgestellt werden. Deshalb führten wir diese Untersuchung wiederum getrennt für die adipöse und normalgewichtige Subgruppe durch. Die sich ergebenden Unterschiede waren nicht signifikant ($p > 0,05$). Der Mittelwert der Intima-Media-Dicke von allen Abschnitten der A. carotis und die Intima-Media-Dicke der Bifurkation wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf (siehe Abbildung 5).

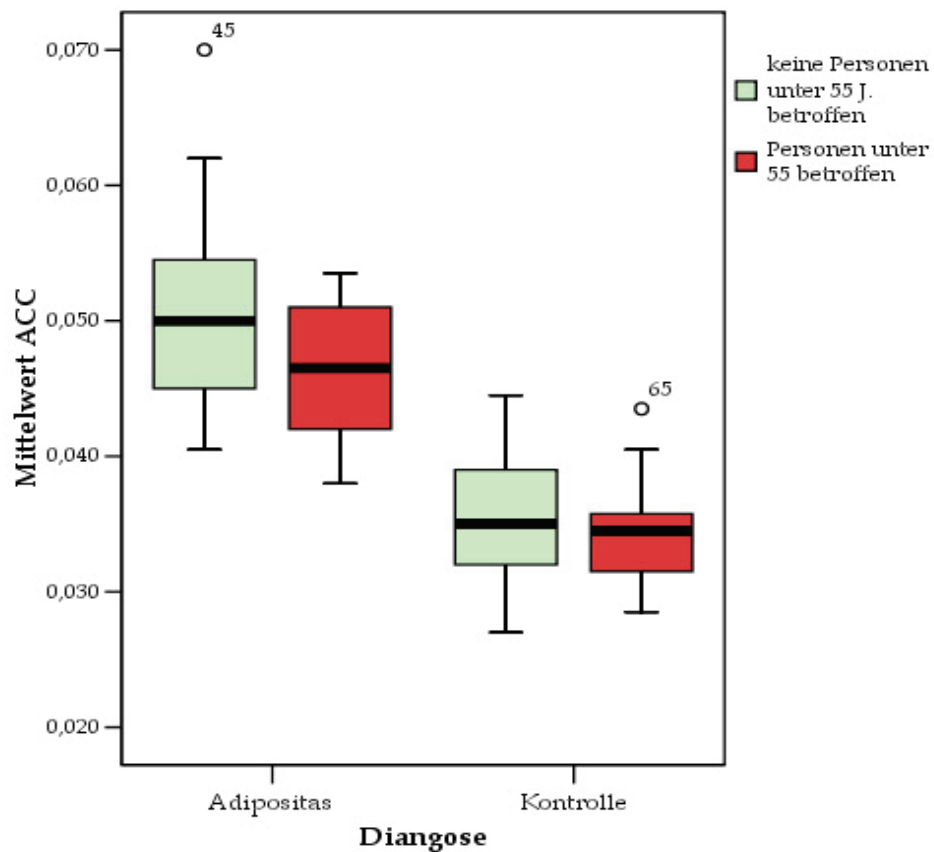


Abbildung 5: Zusammenhang zwischen dem Mittelwert der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis mit der Familienanamnese, bei der Personen jünger als 55 Jahre betroffen sind.

Mittelwert ACC = Mittelwert der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis in mm

Die flussbedingte Vasodilatation war geringfügig eingeschränkt. Sie betrug $4,4 \pm 2,4\%$ bei den adipösen Probanden ohne positive Familienanamnese gegenüber $4,2 \pm 2,6\%$ bei adipösen mit Personen mit positiver Familienanamnese. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.

Bei den Normalgewichtigen zeigte sich zwar eine leichte Tendenz zu höheren Intima-Media-Dicken bei positiver Familienanamnese, die Unterschiede waren allerdings noch geringer und nicht signifikant (Einzeldaten siehe Anhang).

3.5. Einfluss des Geburtsgewichtes

Die Beziehung zwischen Geburtsgewicht und Gefäßparametern zeigt Tabelle 11. Je höher das Geburtsgewicht, desto stärker war die FMD eingeschränkt und desto höher war die IMT. Ein sehr niedriges Geburtsgewicht unter 2500g ging jedoch mit einer stärkeren Einschränkung der FMD einher als ein Geburtsgewicht von 2500 bis 3000 Gramm, war aber nicht so niedrig wie bei Gewichten über 3000 Gramm. Dagegen verhielt sich die IMT umgekehrt. Je höher das Geburtsgewicht, desto höher waren auch die IMT-Werte mit Ausnahme sehr niedriger Geburtsgewichte unter 2500 g. Diese Beziehungen stellt die Abbildung 6 grafisch dar.

Tabelle 11 Beziehung zwischen Geburtsgewicht und BMI und BMI-SDS_{LMS}

	Geburtsgewicht					p-Wert
	<2500 g n = 8	>2500 - 3000 g n= 14	>3000 - 3500 g n = 36	>3500 - 4000 g n = 25	> 4000 g n = 14	
FMD %	8,2 ± 2,7	9,8 ± 4,0	7,6 ± 3,6	5,9 ± 3,8	5,0 ± 2,7	0,008
IMT mitt	0,38 ± 0,04	0,38 ± 0,07	0,46 ± 0,09	0,46 ± 0,08	0,48 ± 0,06	0,001
BMI	21,6 ± 4,6907	20,6 ± 4,79	26,1 ± 7,1	26,4 ± 7,8	28,8 ± 5,9	0,009
BMI-SDS_{LMS}	0,22 ± 1,29	0,097 ± 1,14	1,29 ± 1,46	1,4 ± 1,36	1,94 ± 1,18	0,005

FMD % = flussbedingte Vasodilatation in %,

IMT mitt = Mittelwert der Intima-Media-Dicke aller Abschnitte der A.carotis in mm,

BMI = Body Mass Index;

BMI-SDS_{LMS} = Standard Deviation Score des BMI

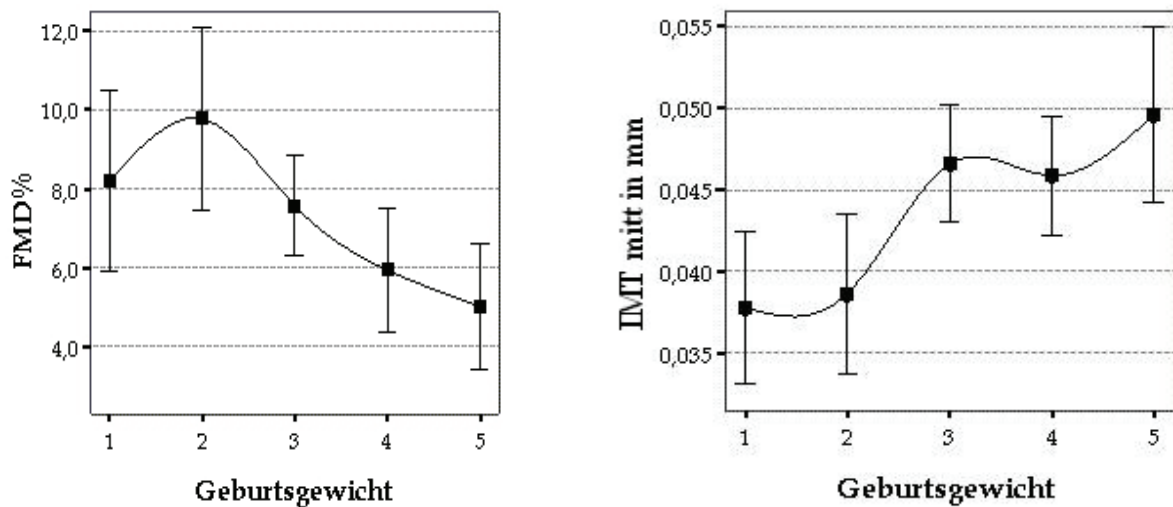


Abbildung 6: Geburtsgewicht und FMD

1= <2500 g; 2= >2500 bis 3000 g; 3= >3000 bis 3500 g; 4= >3500 bis 4000 g; 5 = >4000 g

FMD %= flussbedingte Vasodilatation in %,

IMT mitt = Mittelwert der Intima-Media-Dicke aller Abschnitte der A.carotis,

Wie aus Tabelle 2 ersichtlich, lag das Geburtsgewicht in der adipösen Gruppe signifikant höher als bei den Normalgewichtigen. Während die Adipösen mit einem durchschnittlichen Gewicht von 3619 Gramm (SD $\pm$ 554 Gramm) auf die Welt kamen, wogen die Normalgewichtigen im Schnitt 3243 Gramm (SD $\pm$ 541 Gramm), $P = 0,001^{**}$.

Der Einfluss des Geburtsgewichtes auf BMI und BMI-SDS_{LMS} lässt sich ebenfalls der Tabelle 11 entnehmen. Es zeigte sich, dass ab einem Geburtsgewicht von 2500 Gramm BMI und BMI-SDS_{LMS} mit steigendem Gewicht ebenfalls anstiegen. Ein Geburtsgewicht unter 2500 Gramm war mit einem etwas höheren BMI und BMI-SDS_{LMS} assoziiert als eines zwischen 2500 und 3000 Gramm. Diese Beziehungen zeigt Abbildung 7. Ein signifikanter Einfluss des Geburtsgewichtes auf die Fettmasse und Waist-to-hip-ratio fand sich nicht.

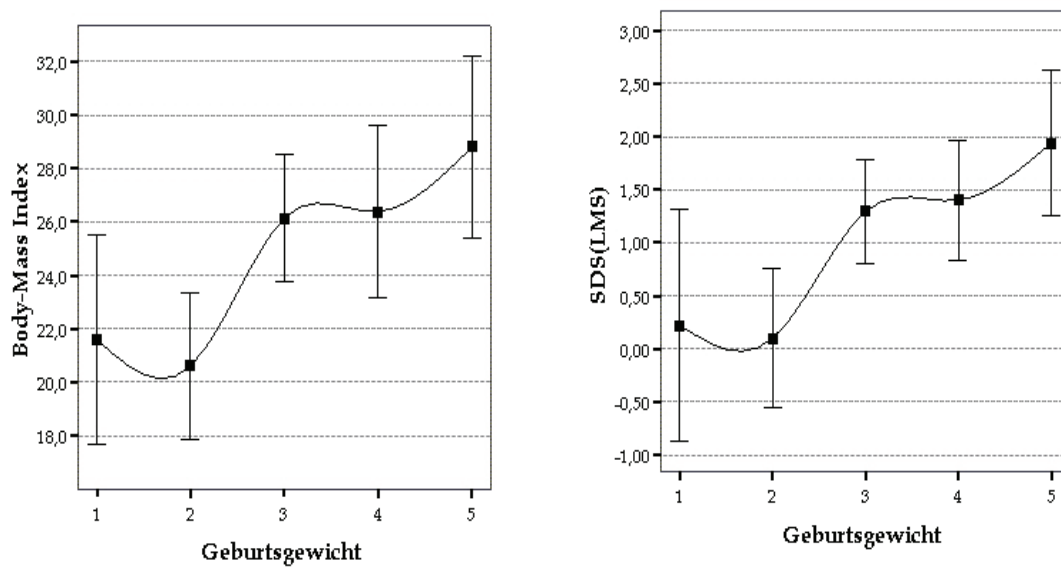


Abbildung 7: Beziehung zwischen Geburtsgewicht und BMI und BMI-SDS_{LMS}

1= <2500 g; 2= >2500 bis 3000 g; 3= >3000 bis 3500 g; 4= >3500 bis 4000 g; 5 = >4000 g

SDS(LMS) = BMI-SDS_{LMS} = Standard Deviation Score des BMI

Es musste ausgeschlossen werden, dass die Beziehung zwischen Gefäßparametern und Geburtsgewicht durch einen höheren BMI vorgetäuscht war. Die lineare Regressionsanalyse ergab bei Einbeziehung von BMI, BMI-SDS_{LMS} und Geburtsgewicht in das Modell, dass das Geburtsgewicht keinen unabhängigen Faktor für FMD und IMT darstellte. Das bedeutet, der Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und den Gefäßparametern wurde durch das höhere Geburtsgewicht der adipösen Probanden vorgetäuscht.

3.6. Einfluss des Stillverhaltens

Einen Überblick über die Stilldauern in unserem Patientenkollektiv vermittelt Abbildung 8. Von 85 der 106 Teilnehmer lagen Informationen zum Stillverhalten vor. Es wurden 29 Personen (34,1%) nie gestillt, 37 Personen (43,5%) bis drei Monate, 12 Personen (14,1%) vier bis sechs Monate, vier Personen (4,7%) sieben bis neun Monate und drei Personen (3,5%) zehn bis zwölf Monate gestillt.

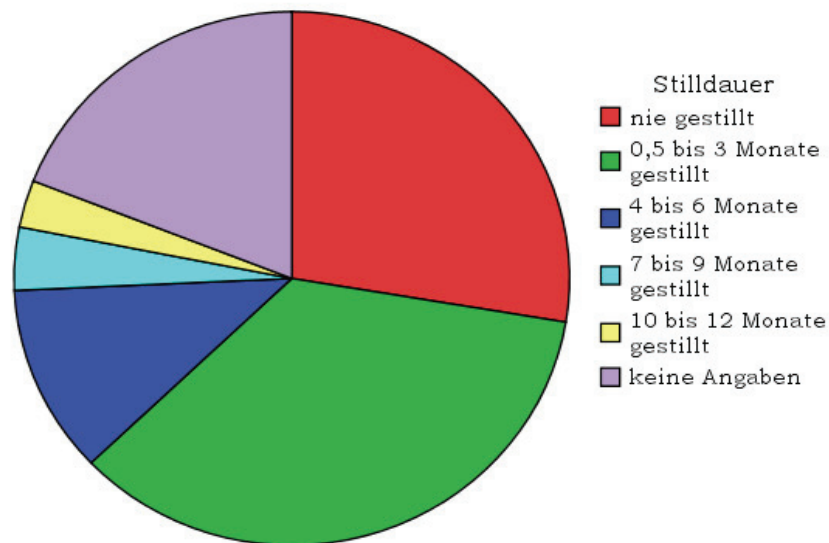


Abbildung 8: Stilldauern

Um den Einfluss des Stillverhaltens festzustellen, verglichen wir zunächst Kinder, die gestillt wurden, mit ungestillten Kinder, unabhängig davon, ob sie adipös oder normalgewichtig waren. Dabei zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede der IMT- und FMD-Werte.

Es folgte eine Korrelationsanalyse, um einen eventuellen Zusammenhang der Stilldauer mit Gefäßveränderungen festzustellen. Es konnte keine statistisch signifikante Korrelation nachgewiesen werden. Auch bei der getrennten Untersuchung von Normalgewichtigen und Adipösen fand sich kein signifikanter Einfluss des Stillens auf die Gefäßparameter.

Weiterhin wurde untersucht, ob die kürzer gestillten bzw. nie gestillten Kinder dicker waren. Im Mann-Whitney-Test zeigte sich, dass die adipösen Probanden unserer Untersuchungsgruppe im Mittel 2,4 Monate gestillt wurden, die normalgewichtigen Teilnehmer durchschnittlich 2,3. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

3.7. Einfluss des aktiven und passiven Nikotinkonsums

Es lagen von 103 der 106 Studienteilnehmer Informationen über ihren Nikotinkonsum vor. 77 Probanden gaben an, dass sie nicht rauchen würden, das sind 76,7 % der Befragten. Es gab 26 bekennende Raucher in unserem Probandenpool. Zur Quantifizierung des Nikotinkonsums wurde das Konzept der Packungsjahre verwendet.

Packungsjahre errechnen sich aus der Menge der durchschnittlich täglich gerauchten Zigaretten und der Rauchdauer in Jahren, wobei unterstellt wird, dass die Durchschnittsmenge über die Jahre hin konstant bleibt. Ein Packungsjahr bedeutet, dass eine Person ein Jahr lang täglich eine Packung Zigaretten geraucht hat [Bernaards et al. 2001]. Der Mittelwert der Packungsjahre unserer Probanden lag bei 0,23. Nur 1 Proband hatte 8 pack-years aufzuweisen und nur 32 % unserer rauchenden Probanden berichteten über 1 Packungsjahr oder mehr. Bei den Rauchern betrug die mittlere Packungsjahranzahl 0,85 und im Mittel rauchten sie 5,5 Zigaretten pro Tag.

Die Adipösen rauchten im Mittel genau so viele Zigaretten pro Tag wie die Normalgewichtigen. Aber die adipösen Raucher hatten durchschnittlich 1,4 packyears aufzuweisen, die normalgewichtigen 0,5. Das lag zum Teil daran, dass ein adipöser Patient acht packyears und einer zwei packyears hinter sich hatte, während die normalgewichtigen es auf maximal eines brachten.

Es zeigte sich, dass bei Normalgewichtigen das Rauchen eine höhere Intima-Media-Dicke der A. carotis communis bewirkte (Tabelle 12). Ein Einfluss für die flussbedingte Vasodilatation konnte nicht gezeigt werden. Bei den Adipösen waren keine Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern messbar.

Tabelle 12: Einfluss des Rauchens auf die flussbedingte Vasodilatation und die Intima-Media-Dicke

	<i>Adipositas</i>			<i>Normalgewicht</i>		
	Raucher	Nichtraucher	p	Raucher	Nichtraucher	p
	n = 12	n = 36		n = 14	n = 37	
FMD in %	4,1 ± 2,0	4,4 ± 2,6	n.s.	10,1 ± 2,6	10,0 ± 2,5	n.s.
IMT-ACC mitt in mm	0,49 ± 0,06	0,50 ± 0,07	n.s.	0,39 ± 0,07	0,35 ± 0,05	0,01 *
IMT-ACC max in mm	0,55 ± 0,07	0,55 ± 0,08	n.s.	0,43 ± 0,07	0,39 ± 0,05	0,02 *
IMT mitt in mm	0,51 ± 0,05	0,52 ± 0,05	n.s.	0,39 ± 0,05	0,37 ± 0,03	n.s.
IMT max in mm	0,58 ± 0,05	0,58 ± 0,06	n.s.	0,43 ± 0,06	0,42 ± 0,04	n.s.

FMD = flussbedingte Vasodilatation in %,

IMT mitt = Mittelwert der Intima-Media-Dicke aller Abschnitte der A.carotis,

IMT max = Mittelwert der Maximalwerte der Intima-Media-Dicke,

IMT-ACC mitt = Mittelwert der Intima-Media-Dicke der A. carotis communis,

IMT-ACC max = Mittelwert der Maxima der Intima-Media-Dicke der A. carotis communis

Von den 103 hier untersuchten Probanden waren 60 (58,3%) dem Passivrauchen ausgesetzt, 43 (41,7%) nicht. Es gab dabei keine signifikanten Unterschiede zwischen Normalgewichtigen und Adipösen. Es unterschieden sich die Werte für die flussbedingte Vasodilatation bei den normalgewichtigen Probanden, derweil sich bei den adipösen keine signifikanten Unterschiede zeigten. Während die FMD bei den Normalgewichtigen, die dem Passivrauchen ausgesetzt waren, nur $9,4 \pm 1,9\%$ betrug, waren es bei ihren nicht passiv rauchenden Pendanten $11,3 \pm 2,9\%$ ($p = 0,006^{**}$), siehe auch Abb. 9.

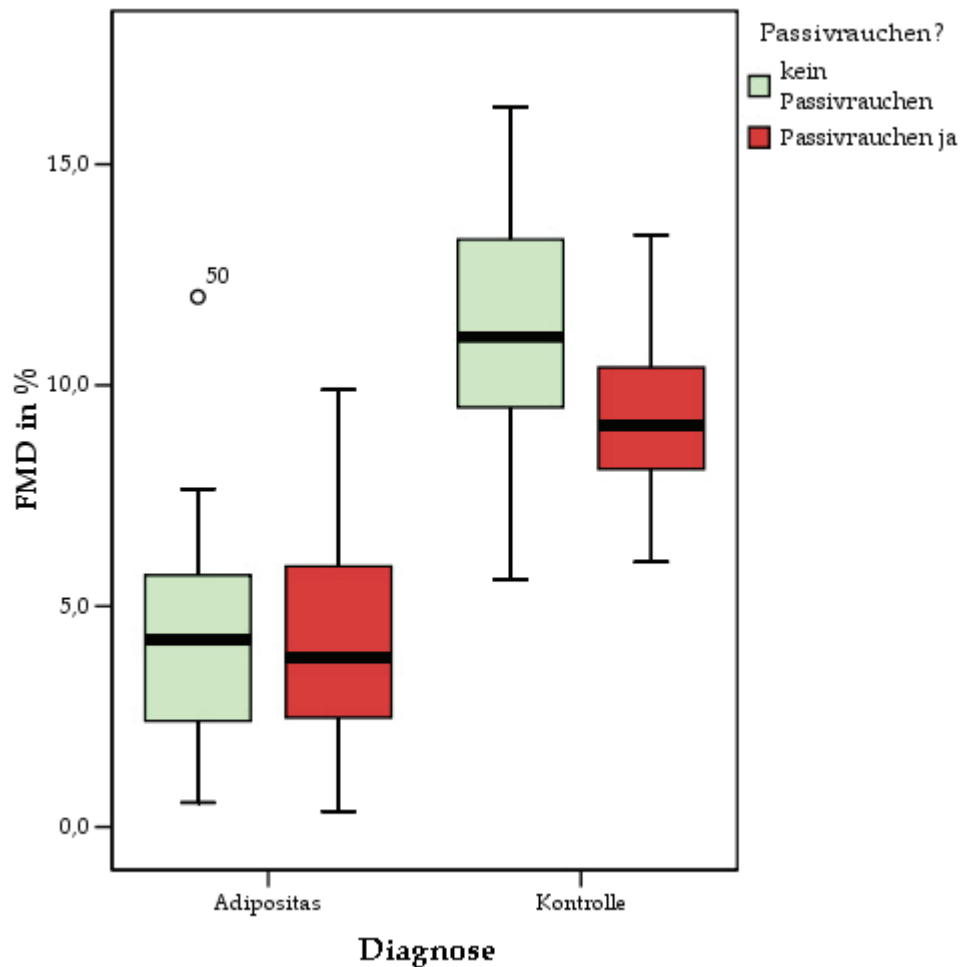


Abbildung 9: Einfluss des Passivrauchens auf die flussbedingte Vasodilatation

Es konnte kein Einfluss des Passivrauchens auf die Intima-Media-Dicke festgestellt werden, weder bei den Adipösen noch bei den Normalgewichtigen. Lediglich die Werte für die A. carotis communis waren bei den Adipösen etwas höher bei den Passivrauchern ($0,50 \pm 0,06$ mm) vs. Nicht-Passivrauchern ($0,48 \pm 0,07$ mm), allerdings war diese Beziehung nur *borderline* signifikant ($p = 0,16$).

Um herauszufinden, ob eine dosisabhängige Beziehung zwischen Rauchen und Gefäßveränderungen bestand, korrelierten wir packyears und Anzahl der Zigaretten pro Tag mit FMD und IMT. Lediglich für die Beziehung zwischen Anzahl der Zigaretten pro Tag und Intima-Media-Dicke der A. carotis communis gab es eine signifikante, wenn auch geringe Korrelation ($r = 0,34$; $p = 0,02$). Dies galt nur für die normalgewichtigen Probanden. Bei den Adipösen ließ sich eine solche Beziehung nicht nachweisen.

Zuletzt wurde untersucht, ob das Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft einen Einfluss auf die Gefäßparameter hatte. Von den 100 Probanden, bei denen Informationen dazu vorlagen, hatten 19 Mütter während der Schwangerschaft geraucht,

das sind 19%. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen Adipösen und Normalgewichtigen. Wir konnten jedoch weder bei den Adipösen noch bei den Normalgewichtigen eine Veränderung der Intima-Media-Dicke noch der flussbedingten Vasodilatation durch das Rauchen unter der Schwangerschaft feststellen. Es ergab sich jedoch aus der Multiplen Regressionsanalyse ein Einfluss auf die IMT, mehr dazu in Kapitel 3.8.

3.8. Multiple Regressionsanalyse

3.8.1 Multiple Regressionsanalyse der IMT

Um herauszufinden, wie stark der Einfluss der einzelnen der oben untersuchten Faktoren war und welche der Einflussfaktoren unabhängig von anderen auf die IMT und FMD wirkten, schloss sich eine multiple Regressionsanalyse an.

Es zeigte sich, dass der SDS_{LMS} einen starken Einfluss auf die IMT hatte (standardisierter Koeffizient Beta = 0,71, $p < 0,001$) und der systolische Blutdruck einen schwächeren, aber signifikanten unabhängigen Einfluss (standardisierter Koeffizient Beta = 0,19; $p = 0,02$). Der dritte unabhängige Prädiktor für die IMT war das Rauchen in der Schwangerschaft (standardisierter Koeffizient Beta = 0,15; $p = 0,03$). Diese Einflüsse waren unabhängig vom Alter, Geschlecht, BMI, waist-to-hip ratio, Familienanamnese, Schwangerschaftshypertonus, Geburtsgewicht, Stilldauer sowie aktivem (Rauchen ja/nein, Packungsjahre) und passivem Nikotinkonsum (Passivrauchen ja/nein, Anzahl rauchender Personen im Haushalt).

Tabelle 11 : Einfluss von BMI- SDS_{LMS} , systolischem Blutdruck und Rauchen während der Schwangerschaft auf die IMT

	standardisierter Koeffizient Beta	p
BMI-SDS_{LMS}	0,71	< 0,001 ***
systolischer Blutdruck	0,19	0,02 *
SS Rauchen	0,15	0,03 *

BMI- SDS_{LMS} = Standard Deviation Score des BMI

SS Rauchen = Rauchen während der Schwangerschaft

3.8.2. Multiple Regressionsanalyse der FMD

Die Ergebnisse der Multiplen Regressionsanalyse zeigt Tabelle 19. Es stellte sich ein signifikanter Einfluss des BMI-SDS_{LMS} dar (Beta-Koeffizient = - 0,48, $p < 0,001$ ***). Einen deutlich geringeren, aber dennoch signifikanten Einfluss hatte der systolische Blutdruck auf die FMD (Beta-Koeffizient = - 0,28, $p = 0,006$ **). Der Einfluss des Ruhedurchmessers und der Anzahl passivrauchender Personen hatte mit Beta-Koeffizienten von -0,19 bzw. - 0,17 noch geringeren, aber ebenfalls signifikanten Einfluss. Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Variablen Waist-to-hip-ratio, Familienanamnese, Rauchen in der Schwangerschaft, Schwangerschaftshypertonus, Geburtsgewicht, Stillen, Rauchen/Tag, Rauchen ja/nein, Passivrauchen ja/nein.

Tabelle 12: Einfluss von BMI-SDS_{LMS}, systolischem Blutdruck, Ruhedurchmesser der A. radialis und Anzahl passivrauchender Personen auf die FMD

	standardisierter Koeffizient Beta	p
BMI-SDS_{LMS}	- 0,48	< 0,001 ***
systolischer Blutdruck	- 0,28	0,006 **
Ruhedurchmesser	- 0,19	0,03 *
Anzahl passivrauchender Personen	- 0,17	0,03 *

BMI-SDS_{LMS}= Standard Deviation Score des BMI

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersucht die Auswirkungen von Adipositas bei Kindern und Jugendlichen auf die Gefäße im Sinne früher arteriosklerotischer Veränderungen unter dem Einfluss von Familienanamnese, Geburtsgewicht, Stillverhalten sowie dem Risikoverhalten, in Form des Nikotinkonsums. Zur Detektion der früharteriosklerotischen Gefäßveränderungen wurden aktuelle Techniken genutzt: die Bestimmung der Intima-Media-Dicke (IMT) und der flussbedingten Vasodilatation (FMD) mithilfe von hochauflösendem Ultraschall. Damit war es möglich, frühe Gefäßveränderungen nichtinvasiv und hochsensitiv nachzuweisen.

4.1. Diskussion der Methode

4.1.1. Pathogenese der Arteriosklerose

Die Entwicklung der Arteriosklerose ist in ihrem frühesten Stadium charakterisiert durch eine Störung der endothelialen Funktion [Crowther 2005]. Wahrscheinlich beginnt der Prozess mit einer vermehrten Expression von Adhäsionsmolekülen als Reaktion auf turbulenten Fluss bei einem ungünstigen Serum-Lipidprofil [Dinerman und Metha 1990, Jang et al. 1994]. Vor dem Hintergrund der dann auftretenden Zelladhäsion und dadurch bedingter endothelialer Dysfunktion kommt es zum Einwandern von Entzündungszellen, Freisetzen von Cytokinen und Ansammlung von Lipiden in der Intima. Es kommt zum Ablauf einer Entzündungs-Kaskade [Libby 2002]. Dabei scheint das C-reaktive Protein (CrP) eine besondere Rolle zu spielen, indem es die Wirkung von verschiedenen Cytokinen verstärkt und die Sekretion von endothelialem Stickoxid (NO) vermindert. Die Hemmung der NO-Freisetzung führt zu einem erhöhten vaskulären Tonus und möglicherweise einer stärkeren Plättchenaktivierung und Intimaproliferation [Abrams 1997].

Die Ansammlung von Lipiden kommt hauptsächlich durch die Bewegung von LDL aus dem Blut in die Gefäßwand zustande. Das LDL wird dann entweder oxidiert oder von Monozyten/Makrophagen phagozytiert (sie werden dadurch zu Schaumzellen). Oxidiertes LDL wiederum ist atherogenetisch und wirkt chemotaktisch auf Monozyten-Makrophagen [Crowther 2005]. Schaumzellen sezernieren eine Reihe von Cytokinen und Entzündungsmediatoren, wodurch u.a. vermehrt glatte Muskelzellen in die Intima einwandern.

Das Wachstum von arteriosklerotischen Plaques kommt v.a. durch die massenhafte Ansammlung von Schaumzellen und die Produktion von extrazellulärer Matrix zustande. Kommt es zu einer weiteren Lipideinlagerung und Bildung von Cholesterinkristallen einhergehend mit Ausfällung von Kalksalzen, resultiert eine kalzifizierte Plaque. Die Folgen können Einengung des Gefäßes mit relativem Blutmangel (z.B. bei stabiler Angina pectoris) oder Verschluss des Gefäßes durch Plaqueruptur (z. B. Myorardinfarkt) sein. Stary teilt arteriosklerotische Läsionen in acht Stadien ein [Stary 1995]. Dabei werden frühe Stufen (initiale Läsion, „fatty streak“ und Präatherom) von fortgeschrittenen (Atherom; Fibroatherom; Läsion mit Oberflächenverletzung, Hämorrhagie und/oder Thrombus; kalzifizierte Plaque; fibröse Plaque) unterschieden.

4.1.2. Geben FMD und IMT tatsächlich Vorstufen der Arteriosklerose wieder?

Es ist Gegenstand der Diskussion, ob bereits geringe Verdickungen der Gefäßwand der A. carotis (wie in dieser Untersuchung) pathologische Prozesse im Sinne einer Arteriosklerose widerspiegeln oder eher adaptive Reaktionen im Normbereich sind. So postulierten Glagov et al., dass eine IMT der A. carotis communis unterhalb eines bestimmten Niveaus eine bloße Anpassung an Veränderungen von hämodynamischen Scher- und Zugkräften und noch keine Arteriosklerose darstelle [Glagov et al. 1988]. Ihre Hypothese besagt, dass sowohl Zug- als auch Scherkräfte in der Arterie relativ konstant gehalten würden. Veränderungen des Blutflusses würden veränderte Scherkräfte bewirken. Das wiederum hätte Veränderungen des arteriellen Lumendurchmessers zur Folge, um die Höhe der Scherkraft wiederherzustellen. Das bewirke eine Verdickung der IMT, um die Zugkräfte konstant zu halten.

Auch Bots et al. sind der Auffassung, dass geringgradige IMT-Verdickungen ein Gleichgewichtsstadium reflektieren, bei dem die Effekte von Druck und Fluss sich die Waage halten. Jenseits einer bestimmten Höhe (1,0 bis 1,1 mm) repräsentiert IMT eher Arteriosklerose [Bots et al. 1997]. Doch bereits die adaptiven Veränderungen unterhalb des arteriosklerotischen Niveaus können durchaus Vorstufen atherosklerotischer Veränderungen sein [Glagov und Zarins 1989, Bots et al. 1997]. Im Vergleich zu anderen großen Arterien entwickelt sich eine Arteriosklerose der A. carotis communis erst relativ spät. IMT-Werte von 0,6 – 0,9 mm der A. carotis communis können mit erhöhten kardiovaskulären Risikofaktoren und bestehenden kardiovaskulären Krankheiten assoziiert sein [Grobbee und Bots 1994, Enderle et al. 1998]. Es lässt sich allerdings kein Schwellenwert festlegen, ab der die IMT pathologisch ist bzw. das Risiko stärker ansteigt [Bots et al. 1997, Bonithon-Kopp 1997]. Es gibt jedoch eine neuere Untersuchung, die

anhand einer großen Fallzahl Normogramme für die IMT-Werte der A. carotis bei jungen Erwachsenen erstellt [Stein et al. 2004]. Es liegen jedoch keine Normwerte für Kinder vor.

Bei der FMD bestehen weniger Zweifel, dass die gemessenen Einschränkungen tatsächlich Frühformen der Arteriosklerose darstellen, da hierbei die endotheliale Dysfunktion, ein frühes Schlüsselereignis in der Entwicklung der Arteriosklerose dargestellt wird [Ross 1993, Adams und Celermajer 1999].

Grundsätzlich kann davon ausgegangen werden, dass IMT und FMD Surrogatparameter für die Entwicklung einer Arteriosklerose darstellen. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass Menschen mit nachweislicher Arteriosklerose eine erhöhte IMT hatten im Gegensatz zu gefäßgesunden Gleichaltrigen [Gnasso et al. 1996, Lekakis 2000]. Es konnte nachgewiesen werden, dass eine erhöhte IMT mit einem höheren Risiko für künftige Herzinfarkte und Schlaganfälle einhergeht [Bots et al. 1997, Hodis et al. 1998]. Auch die durch FMD gemessene endotheliale Funktion korreliert eng mit der durch invasive Methoden nachgewiesenen koronaren endothelialen Funktion [Anderson et al. 1995] und mit Schwere und Ausmaß von koronarer Arteriosklerose [Neunteufl et al. 1997]. Während man mit der Messung der FMD zur Beurteilung der endothelialen Dysfunktion den funktionellen Aspekt der Entstehung der Arteriosklerose abklärt, handelt es sich bei der IMT-Messung um eine morphologische Einschätzung. Deshalb sind die durch IMT-Messung nachgewiesenen Veränderungen pathogenetisch spätere Stadien der Arteriosklerose als die durch FMD-Bestimmung ermittelten Einschränkungen.

Ein weiterer Vorteil beider Methoden ist die Anwendbarkeit auch bei Kindern. Bereits in diesem Alter sind Veränderungen von IMT und FMD bei Kindern mit besonderen Risikofaktoren festgestellt worden. So konnte eine Erhöhung der IMT bzw. Einschränkung der FMD bei Kindern mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie [Wiegman et al. 2004, Sorensen et al. 1994], Diabetes mellitus Typ I [Pomilio et al. 2002, Jarvisalo et al. 2004], Adipositas [Tounian et al. 2001, Zhu et al. 2005, Woo et al. 2004] und Hypertonie [Sorof et al. 2003] festgestellt werden, also Risikofaktoren, die eng mit der Entwicklung von Arteriosklerose zusammenhängen. Ein endgültiger Beweis, dass Kinder mit erhöhter IMT und eingeschränkter FMD tatsächlich eher Arteriosklerose entwickeln,

steht jedoch noch aus, da noch keine Ergebnisse von Längsschnittstudien vorliegen, die diese Parameter in der Kindheit messen und spätere arteriosklerotische Folgekrankheiten registrieren.

4.1.3. Einfluss der Lokalisation der Messung auf IMT und FMD

Es gibt einige Aspekte bei der Messung der IMT, die die Ergebnisse beeinflussen können. Zu beachten ist eine Besonderheit bei der Messung der schallkopfnahen Wand. Die sonografische Bildgebung basiert auf Unterschieden der akustischen Impedanz zwischen Geweben, die durch eine Zwischenschicht voneinander getrennt sind [Wong 1993]. Die Grenzschicht kann nur dann genau lokalisiert werden, wenn der Ultraschall von einem weniger dichten zu einem dichteren Material kommt. Andernfalls streuen die dichteren Schichten artifizielle Schallschatten, so dass die dahinterliegenden Strukturen nicht erkannt werden können. Der ideale Fall mit ansteigender akustischer Dichte wäre der Übergang von Blut (geringe Dichte) zu Intima, dann zu Media, schließlich Adventitia mit der höchsten Dichte. Genau dies ist bei der schallkopffernen Wand der Fall [Girerd et al. 1997].

Bei der schallkopfnahen Wand muss der Schall zunächst ein hoch echogenes Medium – die Adventitia – passieren, dann tritt er in ein weniger dichtes Gewebe über – die Media – und zuletzt gelangt er in das am wenigsten echogene Medium – das Blut. Die Adventitia-Media-Grenze kann nur schwer festgelegt werden, weil sie im Schallschatten der Adventitia liegt. Die Abgrenzung der Intima-Lumen-Grenze ist einfacher, da die Intima, zumindest bei normalen Arterien, sehr dünn ist. Vergleiche von sonografisch gemessenen IMT-Werten mit Messungen der Intima-Media-Dicke an histologischen Präparaten derselben Arterien zeigten, dass die sonografisch gemessene schallkopfferne Wand die tatsächliche Dicke wiedergibt, während die schallkopfnahen Wand bestenfalls eine Annäherung darstellt [Pignoli et al. 1986, Wong 1993, Montauban van Swijndregt et al. 1996]. In der vorliegenden Arbeit wurden die IMT-Werte aller Probanden hinsichtlich naher und ferner Wand verglichen. Bei den Mittelwerten aller Gefäßabschnitte (IMT mitt) und den Maxima der Mittelwerte aller Gefäßabschnitte der A. carotis (IMT max) waren die Unterschiede sehr gering und nicht signifikant. Bei der A. carotis communis veränderte die Einbeziehung der nahen Wand den Wert für die IMT, mit naher Wand war er etwas höher (0,42 vs. 0,43 mm für die Mittelwerte und 0,47 vs. 0,48 mm für die Maxima). Ähnliche Unterschiede ergaben sich für die A. carotis interna. Hier lag die mittlere IMT bei 0,31 mm ohne nahe Wand vs. 0,33 mm mit naher Wand, die mittlere Maximal-IMT der A. carotis interna betrug 0,36 mm ohne und 0,38 mm mit Einbeziehung

der nahen Wand. Bei der Bifurkation ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Trotz der sich ergebenden Unterschiede nutzten wir die Werte unter Einbeziehung auch der nahen Wand, da Einiges dafür spricht. Sie zeigt eine gute Reproduzierbarkeit. In der Rotterdam-Studie konnte demonstriert werden, dass die Assoziation der IMT der nahen Wand zu bestehender KHK genauso groß und präzise war wie die der fernen Wand. Die kombinierte IMT von naher und ferner Wand zeigte die stärkste Assoziation mit der KHK [Bots et al. 1997b]. Deshalb wurden auch in dieser Arbeit die Werte der IMT für die nahe Wand nicht unbeachtet gelassen.

Doch nicht nur die Lokalisation der IMT an der schallkopfnahen oder -fernen Wand spielt eine Rolle, sondern auch die Lokalisation an den unterschiedlichen Abschnitten der A. carotis. So wird in vielen Studien nur die IMT der A. carotis communis bestimmt, in anderen zusätzlich auch die der Bifurkation, der A. carotis interna, bzw. ein Mittelwert der drei Abschnitte. Während es kaum Probleme bereitet, die A. carotis communis sonografisch darzustellen und die IMT zu bestimmen, ist die für die Bifurkation und insbesondere die A. carotis interna weitaus schwieriger. So war es in der vorliegenden Arbeit oft nicht möglich, die A. carotis interna in der notwendigen Qualität abzubilden, ein Problem, dass auch in der Literatur auftaucht [Bots et al. 2003]. Zudem dauerte aufgrund dieser Schwierigkeiten die Erfassung aller drei Abschnitte wesentlich länger als die Erfassung nur der A. carotis communis oder der A. carotis communis und der Bifurkation. In Anbetracht dessen und nach Auswertung erster Zwischenergebnisse, die zeigten, dass die Messungen der IMT der A. carotis interna nicht reliabel waren, wurde entschieden, diese nicht weiter zu erheben. So ist zu erklären, weshalb Werte der IMT der A. carotis interna nur bei 41 Probanden vorlagen.

In einigen Studien wird mit der mittleren IMT gerechnet, in anderen sind es die Mittelwerte der Maxima der IMT. Bots et al. analysierten in einer Meta-Analyse die Vor- und Nachteile von den Mittelwerten der IMT (IMT mitt) vs. den Mittelwerten der Maxima der IMT (IMT max). Sie konnten zeigen, dass IMT mitt und IMT max eine ähnliche Reproduzierbarkeit hatten und zukünftige kardiovaskuläre Krankheiten gleich gut vorhersagen [Bots et al. 2003]. Deshalb wurde auch in der vorliegenden Arbeit immer IMT mitt und IMT max angegeben.

Für die akkurate Messung der FMD spielt der Durchmesser des Zielgefäßes eine entscheidende Rolle. In anderen Arbeiten wurden die A. femoralis, brachialis und radialis gemessen, da sie meist den idealen Durchmesser von 2,5 bis 5 mm aufweisen [Raitakari und Celermajer 2000]. Der durchschnittliche Ruhedurchmesser der A. radialis bei den

Probanden dieser Arbeit betrug $2,41 \pm 0,4$ mm, was nur geringfügig unter dem idealen Durchmesser liegt. Die Schwierigkeit bei zu kleinen Arterien liegt in ihrer erschwerten Auffindbarkeit begründet, was bei unserer Arbeit jedoch keine wesentlichen Schwierigkeiten verursachte, da mit einem hochauflösenden 15 Hz-Schallkopf gearbeitet wurde. Eine weitere Fehlerquelle besteht darin, dass sehr kleine Veränderungen sich als große prozentuale Änderungen äußern, d.h. eventuell falsch hohe Werte gemessen werden, zumindest bei kleinen Änderungen. Doch auch dieser Gefahr kann durch den extrem hoch auflösenden Schallkopf begegnet werden. Raitakari und Celermajer empfehlen Geräte mit einer Frequenz von mindestens 7,0 MHz, wobei die axiale Auflösung umso besser wird, je kürzer die Wellenlänge, also je höher die Frequenz ist [Raitakari und Celermajer 2000]. Der für diese Arbeit verwendete 15 MHz Linearschallkopf zeigt demzufolge eine sehr hohe Trennschärfe.

4.1.4. Einfluss von Alter und Geschlecht

Bei Erwachsenen ist die IMT abhängig von Alter und Geschlecht [Howard et al. 1993]. Ishizu et al. konnten bei 60 gesunden Kindern im Alter von 5 bis 14 Jahren einen linearen Anstieg des Mittelwertes der IMT bei zunehmendem Alter zeigen. Dagegen konnten Sass et al. bei einer großen Gruppe von Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 25 Jahren feststellen, dass die IMT bis zu einem Alter von 18 Jahren nicht vom Alter und Geschlecht beeinflusst wurde [Sass et al. 1998]. Auch bei den Probanden dieser Arbeit konnte kein Einfluss des Alters auf FMD und IMT festgestellt werden. Anders verhielt es sich mit dem Einfluss des Geschlechts. In dieser Arbeit schien es zunächst so, als hätten die männlichen Probanden höhere IMT-Werte und stärker eingeschränkte FMD-Werte. Diese Unterschiede waren allerdings vorgetäuscht durch die unterschiedliche Geschlechterverteilung in den Gruppen der Normalgewichtigen und Adipösen. Da in der Gruppe der Adipösen mehr Jungen und in der Kontrollgruppe mehr Mädchen waren, ergab sich, dass 61,2 % aller männlichen, aber nur 36,8% aller weiblichen Probanden adipös waren. Nachdem wir die Gruppen getrennt auf den Einfluss des Geschlechts untersuchten, zeigte sich ein Einfluss des Geschlechts zwar bei den Normalgewichtigen, nicht aber bei Adipösen. Die Geschlechtsunterschiede waren statistisch signifikant für IMT max. und die IMT der A. carotis communis. IMT mitt, die IMT der Bifurkation und FMD wurden vom Geschlecht bei den Normalgewichtigen nicht beeinflusst.

4.2. Diskussion der Ergebnisse

4.2.1. Einfluss der Adipositas auf IMT und FMD

Die vorliegende Untersuchung zeigte, dass bei adipösen im Vergleich zu normalgewichtigen Kindern und Jugendlichen Gefäßveränderungen vorkommen, die durch erhöhte Intima-Media-Dicken (IMT) und eingeschränkte flussbedingte Vasodilatation (FMD) nachgewiesen wurden. Zu diesen Ergebnissen kamen auch andere Untersucher. Bei adipösen französischen Kindern konnten endotheliale Dysfunktion, angezeigt durch reduzierte FMD, und erhöhte Steifigkeit der Gefäßwand, wenn auch ohne erhöhte IMT, nachgewiesen werden [Tounian et al. 2001]. Eine weitere Studie verglich adipöse Schulkinder aus Hongkong mit ihren normalgewichtigen Schulkameraden und fand eine signifikant erhöhte IMT bei den Adipösen [Woo et al. 2004]. In einer chinesischen Studie wurden bei 43 übergewichtigen Kindern ebenfalls erhöhte IMT- und eingeschränkte FMD-Werte gemessen [Zhu et al. 2005]. In einer koreanischen Studie konnten erhöhte IMT- und eingeschränkte FMD-Werte bei 38 adipösen Kindern im Vergleich zu normalgewichtigen nachgewiesen und eine Verbindung zum CrP-Spiegel (C-reaktives Protein) hergestellt werden [Roh et al. 2007]. Eine australische Untersuchung zeigte, dass Kinder mit Adipositas eine ähnlich stark eingeschränkte FMD haben wie Kinder mit Diabetes mellitus Typ I [Peña et al. 2006]. In der vorliegenden Arbeit fanden wir ebenfalls eine signifikant höhere IMT bei adipösen deutschen Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu Normalgewichtigen.

Die in der Literatur berichteten Werte für die Mittelwerte der ACC-IMT bei Normalgewichtigen zeigten eine weite Spanne zwischen 0,32 mm [Singh et al. 2003] bis 0,64 mm [Sorof et al. 2003], andere lagen mit 0,42 [Järvisalo et al. 2001], 0,46 mm [Zhu et al. 2004], 0,47 mm [Wiegmann et al. 2004] und 0,50 mm [Tounian et al. 2001] dazwischen. Unsere Kontrollpatienten lagen mit 0,36 mm eindeutig im unteren Feld. Der Mittelwert der IMT der A. carotis communis von 0,49 mm bei den von uns untersuchten Adipösen konnte bereits von Tounian et al. [2001] und Woo et al. [2004] berichtet werden. Andere Gruppen fanden bedeutend höhere Werte, z.B. Sorof et al. [2003] mit 0,60 mm oder Zhu et al. [2005] mit 0,61 mm.

Auch die Werte für die FMD in früher publizierten Studien gehen weit auseinander. Bei normalgewichtigen Kindern und Jugendlichen zeigten sich Werte zwischen 9,0 % [Tounian et al. 2001], 9,7 % [Woo et al. 2004] und 18,8 % [Zhu et al. 2005], bei Adipösen zwischen 5,0 [Tounian et al. 2001] 6,6 % [Woo et al. 2004] und 10,9 % [Zhu et al. 2005]. Die

von uns gemessene Werte lagen mit 9,97 % bei den Normalgewichtigen und 4,32 % bei den Adipösen im Bereich der von Tounian et al. und Woo et al. berichteten Werte.

Studien bei Erwachsenen konnten zeigen, dass eine signifikant erhöhte IMT und eingeschränkte FMD mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen einhergeht [Bots et al. 1997a, Hodis et al. 1998, Neunteufl et al. 1997]. Daher ist es alarmierend, dass schon bei Kindern und Jugendlichen bedeutend höhere IMT und eingeschränkte FMD vorliegen. Ishizu et al. [2004] untersuchten 60 gesunde Kinder im Alter von 5 bis 14 Jahren und gaben für den linearen altersabhängigen Anstieg der IMT die folgende Formel an:

$$IMT[mm] = 0,009 \cdot Alter[Jahre] + 0,35.$$

Nach dieser Formel läge das Durchschnittsalter unserer adipösen Probanden mit ihrer IMT von 0,49 mm bei 15,6 Jahren, während ihr tatsächliches Durchschnittsalter 13,7 Jahre betrug.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Adipositas bereits im Kindes- und Jugendalter einen schädigenden Einfluss sowohl auf strukturelle als auch funktionelle arteriosklerotische Surrogatmarker hat. Das bedeutet, dass Adipositas nicht nur einen Risikofaktor für die spätere Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen darstellt, sondern eine bereits bestehende Einschränkung der vaskulären Funktion bewirkt [Tounian et al. 2001]. Unklar ist jedoch der Mechanismus, über den Adipositas Gefäßveränderungen bewirkt. Dass der Effekt lediglich über bei Adipositas konsekutiv vorkommende Dyslipidämie oder gestörten Glucosestoffwechsel zustande kommt, konnten Woo et al. widerlegen, die erhöhte IMT- und eingeschränkte FMD-Werte bei Adipösen unabhängig vom Blutinsulin-, Triglycerid- und LDL-Spiegel nachweisen konnten [Woo et al. 2004]. Es bleibt zu erforschen, welche Rolle Leptin- und CRP-Spiegel sowie veränderte Insulinresistenz und -sensitivität spielen. Dies konnte die vorliegende Arbeit nicht leisten. Ebenso wenig konnte nachgewiesen werden, dass der Effekt der Adipositas auf den Gefäßstatus unabhängig von Dyslipidämie und gestörtem Glucosestoffwechsel besteht, da das Hauptaugenmerk auf den Einflussfaktoren Familienanamnese, Geburtsgewicht, Stillverhalten und Nikotinkonsum lag.

Bei der Multiplen Regressionsanalyse zeigte sich zudem, dass das Ausmaß der Adipositas ein stärkerer Einflussfaktor war als alle anderen hier untersuchten Parameter wie Blutdruck, Familienanamnese, Stillverhalten, Geburtsgewicht und Nikotinkonsum.

Auf einen weiteren Aspekt konnte in diesem Rahmen nicht eingegangen werden – die reduzierte körperliche Fitness adipöser Probanden.

Es wurde mit einem Teil der hier untersuchten und weiteren adipösen Probanden eine Interventionsstudie der Abteilung für pädiatrische Kardiologie der Universität Rostock durchgeführt [Meyer 2006]. Von 67 adipösen Kindern und Jugendlichen wurde die Hälfte randomisiert in ein körperliches Übungsprogramm eingeteilt (eine Stunde, dreimal pro Woche), die andere Hälfte erhielt kein körperliches Training. Bei der Interventionsgruppe konnte nach 6 Monaten regelmäßiger sportlicher Aktivität eine geringere IMT (prä $0,48 \pm 0,08$ mm vs. post $0,44 \pm 0,08$ mm, Abnahme 6,3%) und eine Zunahme der FMD um 127% (prä $4,09 \pm 1,76\%$ vs. post $7,71 \pm 2,53\%$) nachgewiesen werden.

4.2.2. Einfluss der Familienanamnese auf FMD und IMT

Es ist bekannt, dass Personen, deren nahe Verwandte KHK und Schlaganfälle erlitten, ein höheres Risiko haben, Arteriosklerose zu entwickeln. Dies zeigt sich beispielsweise an eingeschränkten FMD-Werten im Gegensatz zu Personen ohne eine solche Familienanamnese, wie Clarkson et al. [1997] bei jungen Erwachsenen zeigten und Wang et al. [2003] für erhöhte IMT-Werte bei älteren Erwachsenen zeigten. Daß bereits bei Kindern und Jugendlichen IMT- und FMD-Veränderungen in Assoziation mit einer KHK-Familienanamnese vorliegen können, zeigte ein italienisches Forscherteam. Sie untersuchten die Kinder von Patienten, die wegen Herzinfarkt stationär behandelt wurden und die zum Zeitpunkt des Myokardinfarktes jünger als 60 Jahre alt waren [Gaeta et al. 2000]. Die 40 untersuchten Kinder waren zwischen sechs und 30 Jahren alt. Es zeigte sich, dass bei ihnen im Vergleich zu alters- und geschlechtsgleichen Kontrollen eine stärker eingeschränkte FMD ($5,7 \pm 5\%$ vs. $10,2 \pm 6,6\%$) und eine größere mittlere IMT der A. carotis communis vorlag ($0,49 \pm 0,08$ mm vs. $0,44 \pm 0,07$ mm). Einige Jahre später legte die Gruppe weitere Ergebnisse vor [Cuomo et al. 2002]. Es wurden inzwischen 114 Kinder von Herzinfarktpatienten in die Untersuchung eingeschlossen. 54 von ihnen waren im Alter von fünf bis 18 Jahren (mittleres Alter $12,8 \pm 3,8$ Jahre), auf die ich mich konzentrieren möchte, da sie etwa dem Alter der hier untersuchten Probanden entsprechen. Die IMT-Werte der Kinder der Infarktpatienten lagen bei $0,45 \pm 0,08$ mm, bei den Kontrollen bei $0,40 \pm 0,07$ mm. Bei den von uns untersuchten Kindern und Jugendlichen fand sich kein Unterschied der IMT und FMD abhängig von der Familienanamnese. Dies könnte zum einen daran liegen, dass wir keine Unterscheidung machten, ob die von arteriosklerotischen Erkrankungen betroffenen Familienmitglieder Verwandte ersten oder zweiten Grades waren. In den meisten Fällen handelte es sich um die Großeltern der Probanden. Gaeta et al. hatten nur Personen untersucht, die die

leiblichen Kinder der Betroffenen waren. Es ist möglich, dass die IMT und FMD stärker verändert sind, wenn Verwandte ersten Grades betroffen sind. Weiterhin ist zu beachten, dass die uns vorliegenden Informationen von den Probanden oder deren Eltern stammen und wir nicht prüfen konnten, ob tatsächlich Herzinfarkte, Schlaganfälle usw. in der Familie vorlagen. Im Gegensatz dazu waren Gaeta et al. von den Betroffenen ausgegangen und hatten daher den Nachweis, dass sie tatsächlich einen Myokardinfarkt erlitten hatten.

Silberberg et al. überprüften die Richtigkeit der Angaben der Todesursachen von Eltern und Großeltern, die ihnen berichtet worden waren [Silberberg et al. 1994]. Sie fanden für die Todesursache KHK bei Verwandten ersten Grades eine Sensitivität von 0,81 und eine Spezifität von 0,61. Da bei der vorliegenden Untersuchung die Eltern befragt wurden und die betroffenen Personen meist die Großeltern waren, handelt es sich um eine Verwandschaft zweiten Grades. Greenlund et al. berichten über falsch positive Angaben (KHK) in 14,8% der Fälle [Greenlund et al. 1997].

Weiterhin ist zu bedenken, dass nur 12 unserer normalgewichtigen und 14 der adipösen Probanden überhaupt eine positive Familienanamnese hatten. Bei dieser kleinen Anzahl und der oben genannten Fehlerquote kann es durchaus sein, dass ein eventuell vorhandener Effekt der Familienanamnese nicht erkannt wurde.

Interessanterweise zeichnete sich bei den adipösen Probanden ohne positive Familienanamnese eine höhere IMT ab als bei den adipösen Patienten mit positiver Familienanamnese. Das lag darin begründet, dass das Ausmaß der Adipositas, gemessen durch den BMI-SDS_{LMS}, bei den adipösen ohne positive Familienanamnese größer war als bei denen mit positiver Familienanamnese. Während bei den Adipösen ohne positive Familienanamnese der BMI im Mittel $32,1 \pm 5,1$ kg/m² betrug, lag der BMI-Mittelwert in der anderen Subgruppe bei $29,6 \pm 2,1$ kg/m². Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Das heißt, die Adipositas war in der ersten Subgruppe stärker ausgeprägt. Dies bestätigte auch die Analyse des SDS(LMS). Während er in der Gruppe der Adipösen ohne positive Familienanamnese durchschnittlich $2,55 \pm 0,45$ betrug, lag er in der Subgruppe mit positiver Familienanamnese im Mittel bei $2,27 \pm 0,28$. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,18 *$).

Um einen Einfluß der Familienanamnese tatsächlich festzustellen, wäre es beispielsweise sinnvoll, das Auftreten der arteriosklerotischen Folgekrankheiten zweifelsfrei nachzuweisen, indem man von hospitalisierten Patienten ausgeht und deren Nachfahren untersucht.

4.2.3. Geburtsgewicht

Bei den untersuchten Probanden zeigte sich eine annähernd J-förmige Beziehung zwischen IMT und Geburtsgewicht und eine umgekehrt J-förmige Assoziation zwischen FMD und Geburtsgewicht. Diese Assoziationen waren allerdings nicht unabhängig vom BMI. In der multiplen Regressionsanalyse zeigte sich, dass das Geburtsgewicht keinen Einfluss auf die Gefäßparameter FMD und IMT hatte. Der oben beschriebene Effekt kam durch den Zusammenhang von Geburtsgewicht und Adipositas zustande: Die adipösen Personen hatten ein höheres Geburtsgewicht als die normalgewichtigen Kontrollpersonen und das Geburtsgewicht zeigte eine J-förmige Beziehung mit BMI und BMI-SDS_{LMS}.

Ein Zusammenhang von Geburtsgewicht mit dem BMI im späteren Leben ist in der Literatur beschrieben. Bei der „*Nurses' Health Study*“ zeigte sich eine U-förmige Beziehung zwischen BMI im Erwachsenenalter und Geburtsgewicht [Curhan et al. 1996]. Schäfer-Graf und ihre Kollegen konnten für Kinder diabetischer Mütter zeigen, dass das Risiko von Übergewicht im Kindesalter größer ist, je höher der BMI bei der Geburt war [Schaefer-Graf et al. 2005]. Eine Untersuchung von 296 US-amerikanischen Jugendlichen ergab eine U-förmige Beziehung zwischen Geburtsgewicht und BMI [Murtaugh et al. 2003]. Dies bedeutet, dass sowohl ein sehr niedriges als auch ein sehr hohes Geburtsgewicht mit einem erhöhten BMI im weiteren Leben einhergeht. Dieser Zusammenhang zeigte sich tendenziell auch bei den hier vorliegenden Ergebnisse. Die Beziehung zwischen sehr niedrigem Geburtsgewicht und hohem BMI ist jedoch nur schwach angedeutet, sodass sich statt der U-Form eher eine J-Form abzeichnet. Im Bereich mittlerer Geburtsgewichte zeigte sich mit zunehmendem Geburtsgewicht ein höherer BMI und BMI-SDS_{LMS} zum Untersuchungszeitpunkt.

In der Literatur finden sich Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und Arteriosklerose bzw. deren Frühzeichen und Risikofaktoren. Vos et al. fanden bei jungen Erwachsenen eine Zunahme des Arteriosklerose-Risikos (gemessen durch den Framingham Risk Score), je geringer das Geburtsgewicht war [Vos et al. 2006]. Im Gegensatz zu den hier vorliegenden Ergebnissen zeigten andere Untersuchungen eine stärker eingeschränkte FMD, je geringer das Geburtsgewicht war. Leeson et al. fanden für

einen Anstieg des Geburtsgewichtes um eine Standardabweichung (530 g) eine Steigerung der FMD um 0,5% [Leeson et al. 1997]. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bereits früher in anderen Untersuchungen [Norman 2003, Martin 2000].

Dabei ist jedoch zu beachten, dass diese Studien mit normalgewichtigen Teilnehmern arbeiteten, so dass der weiter oben erwähnte Effekt des Geburtsgewichtes auf den BMI nicht einbezogen war. Es ist davon auszugehen, dass in unserer Untersuchung der Einfluß der Adipositas auf FMD und IMT dominiert.

4.2.4. Einfluss des Stillverhaltens

Bei den hier untersuchten Personen konnte kein Einfluss des Stillverhaltens auf die IMT und FMD festgestellt werden. Auch der BMI war unabhängig von der Stilldauer. Owen et al. führten eine Meta-Analyse zum Zusammenhang zwischen Stillverhalten und späterem BMI durch und fanden in 36 von 70 ausgewerteten Studien das Ergebnis, dass muttermilchernährte Kinder im späteren Leben schlanker sind (geringerer mittlerer BMI) als flaschenernährte. Die Unterschiede sind jedoch so gering, dass die Autoren zu dem Schluss kamen, dass sie eher durch Störfaktoren hervorgerufen sind und dass es eher unwahrscheinlich ist, dass Stillen einen Einfluss auf den späteren BMI hat [Owen et al. 2005].

Dies geht konform mit unserer Untersuchung. Sollte ein geringer Unterschied im BMI zwischen Muttermilch- und Formula-ernährten Kindern bestehen, so sind unsere Fallzahlen zu gering, diese diskreten Unterschiede aufzuspüren. Von den 85 Probanden, von denen Informationen über das Stillverhalten vorlagen, wurden 34% nie gestillt und 77,6% weniger als drei Monate gestillt. Das heißt, dass weniger als ein Viertel über längere Zeit gestillt wurden und ein möglicher protektiver Effekt des Stillens aufgrund der geringen Fallzahl nicht sichtbar wurde.

Auch wenn der Einfluss des Stillens auf den BMI, wenn überhaupt, dann sehr gering ist, gibt es doch einige Hinweise darauf, dass es einen Zusammenhang zwischen Muttermilchernährung und späterer Gefäßgesundheit gibt. So fanden Martin et al. in einer Kohorten-Studie bei 63- bis 82-jährigen Teilnehmern geringere Intima-Media-Dicken der A. carotis bei denen, die gestillt wurden im Vergleich zu flaschenernährten Probanden [Martin et al. 2005]. Es liegen jedoch keine Studien vor, die bereits bei Kindern und Jugendlichen den Zusammenhang zwischen Muttermilchernährung und FMD bzw. IMT untersuchen. Abgesehen von unserer geringen Probandenzahl könnte es also sein, dass ein etwaiger protektiver Effekt des Stillens für die Gefäße erst in einem höheren Lebensalter deutlich wird. Unabhängig davon sind die Vorteile des Stillens unbestritten.

4.2.5. Einfluss von aktivem und passivem Nikotinkonsum

Bei den von uns untersuchten Probanden zeigten sich Einflüsse des Nikotinkonsumes nur bei den normalgewichtigen, nicht bei den adipösen. So hatten die normalgewichtigen Raucher eine höhere IMT als die normalgewichtigen Nichtraucher ($0,39 \pm 0,07$ mm vs. $0,35 \pm 0,05$ mm). Die dem Passivrauchen ausgesetzten normalgewichtigen Probanden hatten eine stärker eingeschränkte FMD als die normalgewichtigen ohne Belastung durch Umgebungsrauch ($9,4 \pm 1,9\%$ vs. $11,3 \pm 2,9\%$).

In der Literatur ist eine IMT-Erhöhung bei erwachsenen Rauchern beschrieben [Poredos et al. 1999]. Die IMT-Werte lassen sich aber nicht vergleichen, da die von Poredos et al. untersuchten 88 Raucher ein mittleres Alter von 33,8 Jahren hatten und daher altersbedingt viel höhere IMT-Werte aufwiesen. Celermajer und seine Kollegen [1993] konnten demonstrieren, dass bei 200 normotensiven nichtdiabetischen Probanden mit normalen Blutfettwerten und ohne bekannte Familienanamnese für KHK eine eingeschränkte FMD bei den Rauchern ($4 \pm 3,9\%$) im Vergleich zu Nichtrauchern ($10 \pm 3,3\%$) vorlag, während dies bei unseren normalgewichtigen Probanden nicht gelang.

Der Grund ist möglicherweise, dass nur 14 der normalgewichtigen Probanden rauchten und deshalb ein eventuell vorhandener Effekt nicht erkannt werden konnte. Zudem waren unsere Probanden sehr jung und hatten nur eine geringe Anzahl Packungsjahre aufzuweisen. Celermajer et al. nennen die Schwelle für das Auftreten von eingeschränkter FMD bei 20 packyears. Methodisch ist zu beachten, dass bei den Befragungen meistens die Eltern bei der Befragung zugegen waren, was möglicherweise zu einem methodischen Fehler geführt hat. Eventuell gaben einige Probanden ihren Zigarettenkonsum niedriger an oder verschwiegen ihn. Auch dies kann zu dem Unterschied der Ergebnisse beigetragen haben.

Bei der Untersuchung an Passivrauchern zeigte sich durchaus ein Unterschied in der FMD bei den Normalgewichtigen. Celermajer et al. legten eine Untersuchung vor, in der auch das Passivrauchen berücksichtigt wurde [Celermajer et al. 1996]. Dabei fand sich an 78 Probanden im Alter zwischen 15 und 30 Jahren mittels hochauflösenden Ultraschalls eine eingeschränkte FMD bei aktiven ($FMD\ 4,4 \pm 3,1\%$) und passiven ($3,1 \pm 2,7\%$) Rauchern, während sie bei den Nichtrauchern normal war ($8,2 \pm 3,1\%$). Dabei war die FMD um so geringer, je größer die Dauer (in Stunden pro Tag) war, während derer die Nichtraucher dem Passivrauchen ausgesetzt waren. Die FMD unserer Passivraucher lag bei $9,4 \pm 1,9\%$, was deutlich höher ist als bei den von Celermajer vorgelegten Daten. Die

von Raitakari et al. ermittelte FMD bei Passivrauchern lag sogar nur bei $2,3 \pm 2,1\%$ [Raitakari et al. 1999]. Problematisch hinsichtlich der Vergleichbarkeit unserer Daten mit denen anderer Gruppen ist, dass wir das Passivrauchen durch Anzahl rauchender Personen quantifizierten. Andere taten dies durch die Angabe der täglichen oder wöchentlichen Rauchexposition [Clermayer et al. 1996, Howard et al. 1998, Raitakari et al. 1999]. Es ist daher möglich, dass die stärker eingeschränkte FMD bei Raitakari und Clermayer durch eine stärkere bzw. längere Nikotinexposition der Probanden erklärbar ist. Außerdem waren die bei diesen beiden Untersuchungen getesteten Probanden durchschnittlich älter als die von uns untersuchten und sind daher eventuell über längere Jahre dem schädlichen Einfluss des Passivrauchens ausgesetzt gewesen.

Bei der Multiplen Regressionsanalyse zeigte sich ein zwar geringer, aber signifikanter Einfluss des Rauchens der Mutter während der Schwangerschaft auf die IMT (Beta = 0,15), der etwa in der Größenordnung des Einflusses des systolischen Blutdruckes liegt (Beta = 0,19). In der Literatur fand sich nur eine Studie, die IMT-Werte von Kindern mit dem Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft in Beziehung setzt. Gunes et al. [2007] fanden bei Neugeborenen eine erhöhte mittlere IMT der Aorta abdominalis bei Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft geraucht hatten (0,455 mm vs. 0,403 mm). Die Werte sind jedoch mit unseren nicht direkt vergleichbar, da es sich um eine andere Altersgruppe (Neugeborene) und eine andere Lokalisation der Gefäßmessung (Aorta) handelt.

Erstaunlich war, dass bei den adipösen Untersuchten keine Einflüsse auf die Gefäßparameter beobachtet werden konnten, weder durch Rauchen noch durch Passivrauchen. Das wäre dadurch zu erklären, dass das Vorliegen der Adipositas einen weitaus tiefgreifenderen Risikofaktor darstellt als das Rauchen, zumindest bei dem moderaten Ausmaß und Zeitfaktor des Konsums der Untersuchten. Gestützt wird diese Hypothese durch die Ergebnisse der Mutliplen Regressionsanalyse. Es zeigte sich, dass der Einfluss der Adipositas mit einem Beta-Koeffizienten von -0,48 weitaus größer war als der des Passivrauchens mit einem Beta-Koeffizienten von -0,17.

5. Zusammenfassung

Ziel der Untersuchung war es, das Ausmaß der Gefährdung der Arterien von adipösen Kindern und Jugendlichen unter der besonderen Beachtung der Familienanamnese, des Geburtsgewichtes, des Stillverhaltens und des Nikotinkonsums zu betrachten. Es bieten sich insbesondere nichtinvasive Gefäßuntersuchungen an, um Frühformen und Vorstufen im pathogenetischen Prozess der Arteriosklerose festzustellen, noch bevor manifeste, irreversible Schäden an den Gefäßen aufgetreten sind, um hier intervenieren zu können.

In der vorliegenden Untersuchung konnte belegt werden, dass adipöse Kinder und Jugendliche im Vergleich zu normalgewichtigen unphysiologische Gefäßveränderungen haben, gemessen an einer signifikant erhöhten Intima-Media-Dicke (im Mittel 0,51 mm vs. 0,38 mm) und einer signifikant eingeschränkten flussbedingten Vasodilatation (im Mittel 4,32% vs. 9,97%).

Bei der Multiplen Regressionsanalyse zur Bestimmung, welcher Einflussfaktor wie stark die Zielparameter FMD und IMT beeinflusst, ergab sich, dass jeweils die Adipositas (gemessen am BMI-SDS_{LMS}) den weitaus stärksten Einfluss hat (Beta = -0,48 für die FMD und Beta = 0,71 für die IMT), wohingegen andere Faktoren kaum noch zum Tragen kommen. Einen geringen Einfluss auf die IMT haben der systolische Blutdruck (Beta = 0,19) und Rauchen während der Schwangerschaft (Beta = 0,15). Auf die FMD haben daneben auch der systolische Blutdruck (Beta = -0,28), der Ruhedurchmesser der A. radialis (Beta = -0,19) und die Anzahl passivrauchender Personen im Haushalt (Beta = -0,17) einen Einfluss.

Daraus kann meines Erachtens geschlossen werden, dass die Adipositas den weitaus stärksten Einfluss auf die Gefäße ausübt, wobei andere Einflussfaktoren unabhängig davon weniger zum Tragen kommen. In der Konsequenz heißt das, dass die Schädigung der Gefäße durch das Vorliegen von Adipositas den schädlichen Einfluss anderer bekannter Risikofaktoren bei Weitem übertrifft.

Ein negativer Einfluss des Aktiv- und Passivrauchens ließ sich jedoch bei Normalgewichtigen nachweisen. So hatten normalgewichtige Nichtraucher eine signifikant niedrigere IMT (im Mittel 0,35 mm) als normalgewichtige Raucher (im Mittel 0,39 mm). Normalgewichtige, die dem Passivrauchen ausgesetzt waren, hatten eine

stärker eingeschränkte FMD als solche, die nicht passiv Nikotin konsumierten (im Mittel 9,4% vs. 11,3%). Diese Unterschiede sind hoch signifikant.

Es konnte kein Einfluss der Familienanamnese, des Stillverhaltens und des Geburtsgewichtes auf FMD und IMT aufgezeigt werden. Andere Untersuchungen legen nahe, dass Zusammenhänge dennoch bestehen. Meines Erachtens sind jedoch die Veränderungen, die mit der Adipositas einhergehen, weitaus gravierender, so dass der Einfluss von Familienanamnese, Stillverhalten und Geburtsgewicht durch das Vorhandensein der Adipositas überlagert wurde.

Sichtbar wurde der Zusammenhang zwischen BMI und Geburtsgewicht, es bestand ein J-förmiger Zusammenhang.

In der vorliegenden Arbeit konnte bestätigt werden, dass bereits bei Kindern und Jugendlichen Gefäßveränderungen im Sinne von frühen Stufen der Arteriosklerose auftreten, die mit dem Vorliegen von Adipositas assoziiert sind. Der Einfluss des Auftretens einer Adipositas ist so stark, dass andere Risikofaktoren wie Nikotinkonsum, Familienanamnese, Geburtsgewicht und Stillverhalten eine untergeordnete bzw. keine statistisch signifikante Rolle spielen im Gegensatz zu normalgewichtigen Personen. Dies belegt einmal mehr den schädigenden Einfluss auf die Gesundheit der Gefäße, der mit der Adipositas assoziiert ist und der bereits in der Kindheit sichtbar gemacht werden kann. Dies unterstreicht, wie wichtig es ist, Adipositas schon in der Kindheit konsequent zu behandeln oder besser noch von vornherein durch verbesserte Aufklärung und Aktivitäten zu verhindern, dass immer mehr Kinder immer dicker werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Abrams J:
Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease. Am J Cardiol 1997; 79: 2-9.
2. Adams MR, Celermajer DS:
Detection of presymptomatic atherosclerosis – A current perspective. Clin Sci 1999; 97: 615-624.
3. AGA – Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter:
Leitlinien. Konsensuskonferenz der AGA am 10.09.2004.
4. Aggoun Y, Szezepanski I, Bonnet D:
Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events in children. Pediatr Res 2005; 58: 173-178.
5. Ambrose JA, Barua RS:
The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease – an update. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1731-1737.
6. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al:
Close relationship of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 1235-1241.
7. Bak S, Gaist D, Sindrup SH, Skytthe A, Christensen K:
Genetic liability in stroke: a long-term follow-up study of Danish twins. Stroke 2002; 33: 769-774.
8. Barnoya J, Glantz J:
Cardiovascular effects of secondhand smoke – Nearly as large as smoking. Circulation 2005; 111: 2684-2698.
9. Benecke A, Vogel H:
Adipositas und Übergewicht. Berlin 2003 (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, hrsg. vom Robert-Koch-Institut, Heft 16).
10. Bornaards CM, Twisk JW, Snel J, Van Mechelen W, Kemper HC:
Is calculating pack-years retrospectively a valid method to estimate life-time tobacco smoking? A comparison between prospectively calculated pack-years and retrospectively calculated pack-years. Addiction 2001; 96: 1653-61.
11. Birch LL, Fisher JO:
Development of eating behaviors among children and adolescents. Pediatrics 1998; 101: 539-548.
12. Blieden CB, Kuberger N, Goetz R et al.:
Non-traditional risk factors for atherosclerosis in high-risk children. Isr J Med Sci 1996; 32: 1255-1261.
13. Bonithon-Kopp C:
Prevalence of and risk factors for intima-media thickening – A literature review. In: Touboul PJ, Crouse JR III (Hrsg.): *Intima-media thickness and atherosclerosis –*

- Predicting the risk?* New York, London: The Partheneon Publishing Group, 1997; pp 27-44.
14. Bots ML, Evans GW, Riley WA, Grobbee DE:
Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies – design options, progression rates and sample size considerations – A point of view. Stroke 2003; 34: 2985-2994.
 15. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE:
Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction – The Rotterdam Study. Circulation 1997; 96: 1432-1437.
 16. Bots ML, de Jong PT, Hofman A, Grobbee DE:
Left, right, near or far wall common carotid intima-media thickness measurements - associations with cardiovascular disease and lower extremity arterial atherosclerosis. J Clin Epidemiol 1997; 50: 801-807.
 17. Bouchard C:
Genetics of obesity in humans – current issues. Ciba Found Symp 1996; 201: 108-115.
 18. Britz B, Siegfried W, Ziegler A, Lamerz C, Herpertz-Dahlmann BM et al.: **Rates of psychiatric disorder in a clinical study group of adolescents with extreme obesity via a population based study.** Int J Obes 2000; 24: 1707-1714.
 19. Caprio S, Hyman LD, McCarthy S, Lange R, Bronson M, Tamborlane WV:
Fat distribution and cardiovascular risk factors in obese adolescent girls - importance of the intraabdominal fat depot. Am J Clin Nutr 1996; 64: 12-17.
 20. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE:
Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992; 340: 1111-1115.
 21. Celermajer D S, Sorensen K E, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, Deanfield JE:
Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. Circulation 1993; 88: 2149-2155.
 22. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P et al.:
Passive smoking is related with endothelium-dependent dilatation in healthy young adults. N Engl J Med 1996; 334: 150-154.
 23. Clarkson P, Celermajer DS, Powe AJ, Donald AE, Henry RMA, Deanfield JE:
Endothelium-dependent dilatation is impaired in young healthy subjects with a family history of premature coronary disease. Circulation 1997; 96(10): 3378-83.
 24. Cole TJ:
The LMS method for constructing normalized growth standards. Eu J Clin Nutr 1990; 44: 45-60.
 25. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R; International Brachial Artery Reactivity Task Force:
Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery - a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 257-65.

-
26. Crowther MA:
Pathogenesis of atherosclerosis. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2005; 436-441.
 27. Cuomo S, Guarini P, Gaeta G, De Michele M, Boeri F, Dorn J, Bond MG, Trevisan M:
Increased carotid intima-media thickness in children-adolescents, and young adults with a parental history of premature myocardial infarction. Eur Heart J 2002; 23: 1345-50.
 28. Curhan GC, Chertow GM, Willet WC, Spiegelman D, Colditz GA, Manson JE, Speizer FE, Stampfer MJ:
Birth weight and adult hypertension and obesity in women. Circulation 1996; 94: 1310-1315.
 29. Daniels SR, Arnett DK, Eckel RH, Gidding SS, Hayman LL, Kumanyika S, Robinson TN, Scott BJ, Jeor SS, Williams CL:
Overweight in children and adolescents – pathophysiology, consequences, and treatment. Circulation 2005; 111: 1999-2012.
 30. Davies P, Gregory J, White A:
Physical activity and body fatness in pre-school children. Int J Obes 1995; 19: 6-10.
 31. Dawber TR:
The Framingham Study – The epidemiology of atherosclerotic disease. Harvard University Press, Cambridge 1980.
 32. Dietz WH:
Health consequences of obesity in youth - Childhood predictors of adult disease. Pediatrics 1998; 101: 518-525.
 33. Dinerman JL, Metha, JL:
Endothelial, platelet and leucocyte interactions in ischemic heart disease: insight in potential mechanisms and their clinical relevance. J Am Coll Cardiol 1990; 16: 207-222.
 34. Dorn, Harold F:
Tobacco consumption and mortality from cancer and other diseases. Public Health Rep 1959; 74: 581-593.
 35. Ebbeling CA, Pawlak DB, Ludwig DS:
Childhood obesity - Public-health crisis, common sense cure. Lancet 2002; 360: 473-482.
 36. Eckel RH, Krauss RM:
American Heart Association Call to Action - Obesity as a Major Risk Factor for Coronary Heart Disease. Circulation 1998; 97: 2099-2100.
 37. Enderle MD, Schroeder S, Ossen R, et al.:
Comparison of peripheral endothelial dysfunction and intimal media thickness in patients with suspected coronary artery disease. Heart 1998; 80:349-54.
 38. Esen AM, Barutcu I, Acar M, Degirmenci B, Kaya D, Turmen M, Melek M, Onrat E, Esen OB, Kirma C:
Effect of smoking on endothelial function and wall thickness of brachial artery. Circ J 2004; 68: 1123-1126.

-
39. Fall CH, Barker DJ, Osmond C, Winter PD, Clark PM, Hales CN:
Relation of infant feeding to adult serum cholesterol concentration and death from ischaemic heart disease.BMJ 1992; 304: 801-805.
 40. Freedman, DS, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS:
The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents - The Bogalusa Heart Study. Pediatrics 1999; 103: 1175-1182.
 41. Gaeta G, De Michele M, Cuomo S, Guarini P, Foglia MC, Bond MG, Trevisan M:
Arterial abnormalities in the offspring of patients with premature myocardial infarction. N Engl J Med 2000; 343: 840-846.
 42. Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Camargo CA, Berkey CS, Frazier AL et al.:
Risk of over weight among adolescents who were breastfed as infants. JAMA 2001; 285: 2461-2467.
 43. Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Berkey CS, Field AE, Colditz GA:
Maternal gestational diabetes, birth weight, and adolescent obesity. Pediatrics 2003; 111: 221-226.
 44. Girerd, X.; Boutouyrie, P.; Pannier, B.; Mourad, J.-J.; Safar, M.; Laurent, S.:
Noninvasive ultrasound methods for the measurement of arterial wall thickness. In: Touboul, P.J.; Crouse, J.R. III (Hrsg.): Intima-media thickness and atherosclerosis - Predicting the risk? New York, London: The Partheneon Publishing Group, 1997; pp 45-57.
 45. Glagov S, Zarins C, Giddens DP, Ku DN:
Hemodynamics and atherosclerosis. Arch Pathol Lab Med 1988; 112: 1018-31.
 46. Glagov S, Zarins CK:
Is intimal hyperplasia an adaptive response or a pathologic process? Observations on the nature of nonatherosclerotic intimal thickening. J Vasc Surg. 1989; 10: 571-573.
 47. Gnasso A, Irace C, Mattioli PL, Pujia A:
Carotid intima-media thickness and coronary heart disease factors. Atherosclerosis 1996; 119: 7-15
 48. Greenlund KJ, Valdez R, Bao W, Wattingey WA, Srinivasan SR, Berenson GS :
Verification of parental history of coronary artery disease and associations with adult offspring risk factors in a community sample - The Bogalusa Heart Study. Am J Med Sci 1997; 313: 220-27.
 49. Grobbee DE, Bots ML:
Carotid intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. J Intern Med 1994; 236: 567-73
 50. Grummer-Strawn LM, Mei Z:
Does breastfeeding protect against pediatric overweight? - Analysis of longitudinal data from the Centers for Disease Control and Prevention Pediatric Nutrition Surveillance System. Pediatrics 2004; 113: e81-e86.
 51. Gunes T, Koklu E, Yikilmaz A, Ozturk MA, Akcakus M, Kurtoglu S, Coskun A, Koklu S:
Influence of maternal smoking on neonatal aortic intima-media thickness, serum IGF-I and IGFBP-3 levels. Eur J Pediatr 2007 [epub ahead of print]

-
52. Hackam DG, Anand SS:
Emerging Risk Factors for Atherosclerotic Vascular Disease: A Critical Review of the Evidence. JAMA 2003; 290: 932-940.
53. Hamosh M:
Does infant nutrition affect adiposity and cholesterol levels in the adult? J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998; 7: 10-16.
54. Hediger ML, Overpeck MD, Kuczmarski RJ, Ruan WJ:
Association between Infant breastfeeding and overweight in young children. JAMA 2001; 285: 2453-2460
55. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH Azen SP:
The Role of Carotid Arterial Intima-Media Thickness in Predicting Clinical Coronary Events. Ann Intern Med 1998; 262-269.
56. Holbrook JS, Grundy SM, Hennekens CH, Kannel WB, Strong JP:
Cigarette smoking and cardiovascular disease – a statement for health professionals by a task force appointed by the steering committee of the American Heart Association. Circulation 1984; 70: 1114A-1117A.
57. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, Burke GL:
Carotid artery intimal-medial thickness in general populations as evaluated by B-mode ultrasound – ARIC Investigators. Stroke. 1993; 24 : 1297-304.
58. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, Diez-Roux A, Evans GW, McGovern P, Nieto FJ, Tell GS:
Cigarette smoking and the progression of atherosclerosis – the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. JAMA 1998; 271: 119-124.
59. Ishizu T, Ishimitsu T, Yanagi H, Seo Y, Obara K, Moriyama N, Watanabe S, Yamaguchi I:
Effect of age on carotid arterial intima-media thickness in childhood. Heart and Vessels 2004; 19: 189-195.
60. Jang Y, Lincoff AM, Plow EF, Topol EJ:
Cell adhesion molecules in coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 1591-1601.
61. Järvisalo MJ, Raitakari M, Toikka JO, Putto-Jaurila A, Rontu R, Laine S, Lehtimäki T, Rönkämaa T, Viikari J, Raitakari OT:
Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. Circulation 2004; 109: 1750-1755.
62. Jousilahti P, Puska P, Vartiainen E, Pekkanen J, Tuomilehto J:
Parental history of premature coronary heart disease: an independent risk factor of myocardial infarction. J Clin Epidemiol 1996; 49: 497-503.
63. Jousilahti P, Rastenyte D, Tuomilehto J, Sarti C, Vartiainen E :
Parental history of cardiovascular disease and stroke – A prospective follow-up of 14371 middle-aged men and women in Finland. Stroke 1997; 28 : 1361-1366.
64. Keys A :
Coronary heart disease – the global picture. Atherosclerosis 1975 ; 22 : 149-192.
65. von Kries R, Koletzko B, Sauerwald T, von Mutius E, Barnert D, Grunert V, von Voss H :
Breast feeding and obesity – Cross sectional study. BMJ 1999 ; 19 : 147-150.

-
66. Lawlor DA, Ronalds G, Clark H, Davey Smith G, Leon DA:
Birth weight is inversely associated with incident coronary heart disease and stroke among individuals born in the 1950s – Findings from the Aberdeen Children of the 1950s prospective cohort study. *Circulation* 2005; 112: 1414-1418.
67. Lederman SA, Akabas SR, Moore BJ, Bentley ME, Devaney B, Gillman MW, Kramer MS, Mennella JA, Ness A, Wardle J:
Summary of the presentations at the conference on preventing childhood obesity, December 8, 2003. *Pediatrics* 2004; 114: 1146-1173.
68. Leeson CPM, Whincup PH, Cook DG, Donald AE, Papacosta O, Lucas A, Deanfield JE:
Flow-mediated dilatation in 9- to 11-year-old children – The influence of intrauterine and childhood factors. *Circulation* 1997; 96: 2233-2238.
69. Lekakis JP, Papamichael CM, Cimponeriu AT, Stamatelopoulos KS, Papaioannou TG, Kanakakis J, Alevizaki MK, Papapanagiotou A, Kalofoutis AT, Stamatelopoulos SF:
Atherosclerotic changes of extracoronary arteries are associated with the extent of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 2000; 85: 949-52.
70. Libby P:
Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420: 868-874.
71. Lucas A, Boyes B, Bloom SR, Aynsley-Green A:
Metabolic and endocrine responses to milk fed in six-day-old term infants - Differences between breast and cow's milk formula feeding. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70: 195-200.
72. Magnus P, Beaglehole R:
The Real Contribution of the Major Risk Factors to the Coronary Epidemics - Time to end the „only-50%“ myth. *Arch Intern Med* 2001 161: 2657-2660.
73. Martin H, Hu J, Gennser G, Norman M:
Impaired endothelial function and increased carotid stiffness in 9-year-old children with low birthweight. *Circulation* 2000; 102: 2739-2744.
74. Martin RM, Ebrahim S, Griffin M, Smith GD, Nicolaides AN, Georgiou N, Watson S, Frankel S, Holly JPM, Gunnell D:
Breastfeeding and atherosclerosis – Intima-media thickness and plaques at 65-year follow-up of the Boyd Orr cohort. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1482-1488.
75. Martyn CN, Barker DJ, Osmond C:
Mother's pelvic size, fetal growth, and death from stroke and coronary heart disease in men in the UK. *Lancet* 1996; 348: 1264-1268.
76. Matturri L, Lavezzi AM, Ottaviani G, Rossi L:
Intimal preatherosclerotic thickening of the coronary arteries in human fetuses of smoker mothers. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 2234-2238
77. Mendis S, Nordet P, Fernandez-Britto JE, Sternby N:
Atherosclerosis in children and young adults - An overview of the World Health Organization and International Society and Federation of Cardiology study on Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth study (1985-1995). *Prevention and Control* 2005; 1: 3-15.

-
78. Meyer AA, Kundt G, Schuff-Werner P, Kienast W:
Improvement of early vascular changes and cardiovascular risk factors in obese children after six-month exercise program. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 1865-70.
79. Miralles O, Sanchez J, Palou A, Pico C:
A physiological role of breast milk leptin in body weight control in developing infants. Obesity 2006; 14: 1371-1377.
80. Montauban van Swijndregt AD, The SH, Gussenhoven EJ, Lancee CT, Rijsterborgh H, de Groot E, van der Steen AF, Bom N, Ackerstaff RG:
An in vitro evaluation of the line pattern of the near and far walls of carotid arteries using B-mode ultrasound. Ultrasound Med Biol. 1996;22(8):1007-15.
81. Mossberg, H.O.:
40-year follow-up of overweight children. Lancet 1989; 2: 491-493.
82. Murtaugh MA, Jacobs DR, Moran A, Steinberger J, Sinaiko AR:
Relation of birthweight to fasting insulin, insulin resistance, and body size in adolescence. Diabetes Care 2003; 26: 187-192.
83. Myers RH, Kiely DK, Kannel WB:
Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease - The Framingham Study. Am Heart J 1990; 120:963-969.
84. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, Witztum JL, Palumbo J, Palinski W:
Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia - Intimal accumulation of LDL and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. J Clin Invest 1997; 100: 2680-90.
85. Nelson E, Jodscheit K, Guo Y:
Maternal passive smoking during pregnancy and fetal developmental toxicity - Part 1: gross morphological effects. Hum Exp Toxicol 1999; 18: 252-256.
86. Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, et al:
Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. Atherosclerosis. 1997; 129:111-8.
87. Nilsson J:
Growth factors and the pathogenesis of atherosclerosis. Atherosclerosis 1986; 62: 185-199.
88. Nora JJ:
Identifying the child at risk for coronary disease as an adult - A strategy for prevention. J Paed 1980; 97: 706-14.
89. Norman M, Martin H:
Preterm birth attenuates association between low birth weight and endothelial dysfunction. Circulation 2003; 108: 996-1001.
90. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, Layden J, Carnes BA, Brody J, Hayflick L, Butler RN, Allison DB, Ludwig DS:
A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. N Engl Med 2005; 352: 1138-1145.
91. Owen CG, Martin RM, Whincup PH, Davey-Smith G, Gillman MW, Cook DG:
The effect of breastfeeding on mean body mass index throughout life - A quantitative review of published and unpublished observational evidence. Am J Clin Nutr 2005; 82: 1298-1307.

-
92. Peña AS, Wiltshire E, MacKenzie K, Gent R, Piotto L, Hirte C, Couper J:
Vascular endothelial and smooth muscle function relates to body mass index and glucose in obese and nonobese children. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 4467-4471.
 93. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R:
Intimal plus medial thickness of the arterial wall - A direct measurement with ultrasound imaging. Circulation 1986; 74: 1399-1406.
 94. Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Daniels SR, et al.:
Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. J Pediatr. 1996; 128: 608-615
 95. Pomilio M, Mohn A, Verrotti A, Chiarelli F:
Endothelial dysfunction in children with type 1 diabetes mellitus. J Pediatr Endocrinol Metab 2002; 15: 343-361.
 96. Poredos P, Orehek M, Tratnik E:
Smoking is associated with dose-related increase of intima-media thickness and endothelial dysfunction. Angiology 1999; 50: 201-208.
 97. Puranik R, Celermajer DS:
Smoking and endothelial function. Prog Cardiovasc Dis 2003; 45: 443-458.
 98. Raitakari OT, Adams MR, McCredie R, Celermajer DS:
Arterial endothelial dysfunction related to passive smoking is potentially reversible in healthy young adults. Ann Intern Med 1999; 130: 578-581.
 99. Raitakari OT, Celermajer DS:
Flow-mediated dilatation. Br J Clin Pharmacol 2000; 50: 397-404.
 100. Report of the Surgeon General:
The health consequences of smoking - Cardiovascular disease. Washington DC: US Department of Health and Human Services, Office on Smoking and Health; 1983. DHHS (PHS); 84-50204.
 101. Roh EJ, Lim JW, KoKO, Cheon EJ:
A useful predictor of early atherosclerosis in children - serum high-sensitivity C-reactive protein. J Korean Med Sci 2007; 22: 192-197.
 102. Ross R:
The pathogenesis of atherosclerosis - a perspective for the 1990s. Nature 1993; 362: 801-809.
 103. Sass C, Herbeth B, Chapet O, Siest G, Visvikis S, Zannad F:
Intima-media thickness and diameter of carotid and femoral arteries in children, adolescents and adults from the Stanislas cohort: effect of age, sex, anthropometry and blood pressure. J Hypertens 1998; 16: 1593-1602.
 104. Schaefer-Graf UM, Pawliczak J, Passow D, Hartmann R, Rossi R, Bühner C, Harder T, Plagemann A, Vetter K, Kordonouri O:
Birth weight and paternal BMI predict overweight in children from mothers with gestational diabetes. Diabetes Care 2005; 28: 1745-1750.
 105. Silberberg J, Wlodarczyk J, Hensley M, Ray C, Alexander H, Basta M, Hughes J:
Accuracy of reported family history of heart disease: the impact of "don't know" responses. Aust N Z J Med 1994; 24: 386-89

-
106. Singh TP, Groehn H, Kazmers A:
Vascular function and carotid intimal-medial thickness in children with insulin-dependent diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 661-665.
107. Soergel, M.; Kischstein, M.; Busch, B. et al.:
Oscillometric 24-hour blood pressure values in healthy children and adolescents – a multicenter trial including 1141 subjects. J Pediatr 1997; 130: 178-184
108. Sorensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos d, Hatcher G, Betteridge DJ, Deanfield JE:
Impairment of endothelial-dependent dilatation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein(a) level. J Clin Invest 1994; 93: 50-55.
109. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DS, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield JE:
Non-invasive measurement of endothelium dependent arterial responses in man: accuracy and reproducibility. Br Heart J. 1995; 74: 247-253.
110. Sorensen HT, Sabroe S, Rothman KJ, Fischer P, Sorensen TIA:
Relation between weight and length at birth and body mass index in young adulthood – A cohort study. BMJ 1997; 315: 1137.
111. Sorof JM, Alexandrov AV, Cardwell G, Portman RJ:
Carotid artery intimal-medial thickness and left ventricular hypertrophy in children with elevated blood pressure. Pediatrics 2003; 111: 61-66.
112. Strydom HC:
Natural History of atherosclerosis.
In: Touboul PJ, Crouse JR III (Hrsg.): *Intima-media thickness and atherosclerosis - Predicting the risk?* New York, London: The Parthenon Publishing Group, 1997; pp 1-18.
113. Stein JH, Douglas PS, Srinivasan SR, Bond G, Tang R, Li S, Chen W, Berenson GS:
Distribution and cross-sectional age-related increases of carotid artery intima-media thickness in young adults – The Bogalusa heart study. Stroke 2004; 35: 2782-2787.
114. Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL, McClearn GE:
The body-mass index of twins who have been reared apart. N Engl J Med 1990; 322: 1483-1487.
115. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, Giradet JP, Bonnet D:
Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: A prospective study. Lancet 2001; 358: 1400-1404.
116. Verrier RL, Mittelman MA:
Cardiovascular consequences of anger and other stress. Baillieres Clin Neurol 1997; 6: 245-269.
117. Vos LE, Oren A, Bots ML, Gorissen WHM, Grobbee DE, Uitterwaal CSPM:
Birth size and coronary heart disease risk score in young adulthood – The atherosclerosis risk in young adults (ARYA) study. Eur J Epidemiol 2006; 21: 33-38.

-
118. Wabitsch M:
Kinder un Jugendliche mit Adipositas in Deutschland – Aufruf zum Handeln.
Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 2004; 47: 251-255.
119. Wabitsch M, Zwiauer K, Hebebrand J, Kiess W (Hg.):
Adipositas bei Kindern und Jugendlichen - Grundlagen und Klinik. Springer-Verlag, Berlin 2005.
120. Wang, TJ, Nam BH, D'Agostino RB, Wolf, PA, Lloyd-Jones DM, MacRae CA, Wilson PW, Polak JF, O'Donnell CJ:
Carotid intima-media thickness is associated with premature parental coronary heart disease - The Framingham Heart Study. Circulation 2003; 108(5):572-6
121. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH:
Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. N Engl J Med 1997; 337: 926-927.
122. Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD, Sijbrands EJ, Kastelein JJ:
Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolemia. Lancet 2004; 363: 369-370.
123. Wolman P.G.:
Feeding practices in infancy and prevalence of obesity in preschool children. Am Diet Assoc 1984; 84: 436-438.
124. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond G:
Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: verification of intima-media thickness. Arterioscler Thromb 1993; 13: 482-486.
125. Woo KS, Chook P, Yu CW, Sung RY, Qiao M, Leung SS, Lam CW, Metreweli C, Celermajer DS:
Overweight in children ist associated with arterial endothelial dysfunction and intima-media tickening. Int J Obes Relat Metab Disord 2004; 28: 852-857.
126. **The world health report 2002 - Reducing risks, promoting healthy life.** Geneva, World Health Organization 2002.
127. **The world health report 2003 - Shaping the future.** Geneva, World Health Organization 2003.
128. Zhu W, Huang X, He J, Li M, Neubauer H:
Arterial intima-media thickening and endothelial dysfunction in obese chinese children. Eur J Pediatr 2005; 164: 337-344.
129. Zive MM, McKay H, Frank-Spohrer GC, Broyles SL, Nelson JA, Nader PR:
Infant feeding practices and adiposity in 4-y-old Anglo- and Mexican-Americans. Am J Clin Nutr. 1992; 55: 1104-1108.

7. Thesen der Arbeit

1. Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, Frühformen der Arteriosklerose bei adipösen Kindern und Jugendlichen unter dem Gesichtspunkt der Familienanamnese, des Geburtsgewichtes, des Stillverhaltens und des aktiven und passiven Nikotinkonsums zu beurteilen. Dazu wurden neue nichtinvasive Methoden genutzt: die sonografische Messung der Intima-Media-Dicke der A. carotis (IMT) und die Einschätzung der endothelialen Dysfunktion mit Hilfe der flussbedingten Vasodilatation (FMD) der A. radialis.
2. Anhand der Ergebnisse früherer Arbeiten kann grundsätzlich davon ausgegangen werden, dass sowohl IMT und FMD Surrogatparameter für die Entwicklung einer Arteriosklerose darstellen. Bereits bei Kindern sind Veränderungen dieser beiden Gefäßparameter bei bestimmten Risikofaktoren, die eng mit der Entwicklung einer Arteriosklerose zusammenhängen, festgestellt worden.
3. An der Untersuchung nahmen 51 adipöse Probanden sowie 55 nicht adipöse Probanden aus Rostock und Umgebung teil. Während eines zweitägigen Aufenthaltes auf der kinderkardiologischen Station der Universität Rostock wurde eine ausführliche Anamnese erhoben sowie ein Risikoprofil erstellt. Bei allen Probanden wurden die Gefäßuntersuchungen zur Bestimmung von FMD und IMT von einem erfahrenen, zertifizierten Arzt durchgeführt.
4. Mit den hochsensitiven Messungen konnte belegt werden, dass adipöse Kinder und Jugendliche im Vergleich zu normalgewichtigen unphysiologische Gefäßveränderungen haben, gemessen an einer signifikant erhöhten Intima-Media-Dicke (im Mittel 0,51 mm vs. 0,38 mm) und einer signifikant eingeschränkten flussbedingten Vasodilatation (im Mittel 4,32% vs. 9,97%).

5. Mit Hilfe der Multiplen Regressionsanalyse ergab sich, dass jeweils die Adipositas (gemessen am BMI-SDS_{LMS}) den weitaus stärksten Einfluss auf die Gefäßparameter hat, wohingegen andere Faktoren (der systolische Blutdruck, Rauchen während der Schwangerschaft, Passivrauchen) nur eine geringe Rolle spielen.
6. Es konnte kein Einfluss der Familienanamnese, des Stillverhaltens und des Geburtsgewichtes auf die Gefäßparameter FMD und IMT aufgezeigt werden. Hier müssen jedoch auch methodische Mängel eingeräumt werden.
7. Es konnte jedoch ein Zusammenhang zwischen BMI und Geburtsgewicht hergestellt werden in dem Sinne, dass die adipösen Personen ein höheres Geburtsgewicht hatten als die normalgewichtigen Kontrollpersonen. Das Geburtsgewicht zeigte eine J-förmige Beziehung zum Body-mass-Index.
8. Bei normalgewichtigen Probanden konnte gezeigt werden, dass Raucher eine signifikant höhere IMT hatten als Nichtraucher (0,39 mm vs. 0,35 mm). Die dem Passivrauchen ausgesetzten normalgewichtigen Individuen hatten eine stärker eingeschränkte FMD als diejenigen ohne Belastung durch Umgebungsrauch (9,4% vs. 11,3%).
9. Die sonografischen Techniken der Messung von FMD und IMT erwiesen sich als praktikabel. Sie sind hochsensitiv und risikoarm und erlauben den Einsatz auch bei gesunden bzw. asymptomatischen Individuen. Mit ihrer Hilfe können frühe und potenziell reversible Formen der Arteriosklerose nachgewiesen werden. Dies konnte an nicht adipösen Rauchern und Passivrauchern belegt werden.
10. Die Beurteilung der Reversibilität der Gefäßveränderungen, z.B. durch Sport- und Ernährungsprogramme, ist Gegenstand der aktuellen Forschung und sollte weiter intensiviert werden.

8. Lebenslauf und Danksagung

PERSÖNLICHE INFORMATIONEN

Name:	Julia Kretzschmar
Geburtsdatum und -ort:	29.10.1979, Waren (Müritz)
Familienstand:	verheiratet
Anschrift:	Römerberg 6, 65 183 Wiesbaden

AUSBILDUNG

1998	Abitur mit der Gesamtnote 1,1
WS 1998 – SS 2005	Medizinstudium an der Universität Rostock
Oktober 2003 – April 2004	Forschungssemester zur Arbeit an der vorliegenden Dissertation
Juni 2005	Abschluss des Studiums mit der Gesamtnote 1,99
Juli 2005 – Januar 2006	Arbeit an der Dissertation und Tätigkeit als wissenschaftliche Hilfskraft in der Kinderkardiologie der Universität Rostock

PRAKTISCHE ERFAHRUNGEN

Famulaturen:

10.09.2001 – 05.10.2001	Allgemeinarztpraxis, Rostock
04.02.2002 – 01.03.2002	Innere Medizin Abteilung Nephrologie, Klinik für Innere Medizin der Universität Rostock
29.07.2002 – 30.08.2002	Innere Medizin Abteilung Pulmologie, Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe, Berlin
01.02.2003 – 21.03.2003	Innere Medizin, Universitätskrankenhaus Santiago de Compostela, Spanien

Praktisches Jahr:

19.04.2004 – 30.07.2004	Klinik für Psychosomatik und Psychotherapeutische Medizin der Universität Rostock
09.08.2004 – 26.11.2004	Klinik für Innere Medizin, Abteilung Kardiologie und Endokrinologie der Universität Rostock
29.11.2004 – 18.03.2005	Abteilung Chirurgie des Hospital Clínico Quirúrgico, Medizinische Hochschule Santiago, Kuba

BERUFLICHE TÄTIGKEIT

seit 15.01.2006	Assistenzärztin in der Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie der Dr. Horst Schmidt Kliniken, Schlangenbad
-----------------	--

Wiesbaden, 14. November 2008

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Kienast danke ich für die Überlassung des Themas und die Unterstützung und Anregungen bei der Manuskripterstellung.

Herrn Dr. med. A. Meyer danke ich für seine hervorragende Betreuung, Hilfsbereitschaft und Geduld.

9. Anhang

9.1. Dokumentations- und Erhebungsbögen

11. Hauptbogen zur Dokumentation der erhobenen Ergebnisse

12. Anamnesebogen

13. Dokumentationsbögen für die Ultraschalluntersuchungen

i. Dokumentationsbögen für die FMD-Messungen

ii. Dokumentationsbögen für die Carotissonographie

9.2. Perzentilen für den Body-Mass-Index

9.1.1. Risikoscreening Hauptbogen

1/1

Patientendaten:

Patientennummer:

Initialen:

Geburtsdatum: T. M. J. weibl. männl.

Datenerhebung vom: T. M. J.

Ersterhebung: Folgeuntersuchung: Nr.:

Anamnese

Anamnesebogen vorhanden: ja nein

Einverständniserklärung: ja nein

Aufnahmeuntersuchung:

Körpergewicht: kg Percentile

Körperlänge: cm Percentile

BMI: , kg/m² Percentile

Taillenumfang: cm Hüftumfang: cm

Waist-to-hip ratio: ,

Hautfaltendicke (Mittelwert): subscapulär mm Triceps mm

Impedanzmessung:

Blutdruck in mmHg:	Arm re.	/	Arm li.	/
	Bein re.	/	Bein li.	/
Körperliche Untersuchung:	normal	ja	nein	
Spezifizierung:				

9.1.2.**Anamnesebogen****Patientendaten:**

Patientennummer:

Initialen:

T. M. J.

Geburtsdatum:

weibl.

männl.

T. M. J.

Datenerhebung vom:

Familienanamnese:

Arteriosklerose in der Verwandtschaft ersten und zweiten Grades

ja

nein

Alter bei ersten Symptomen in Jahren

Mutter

Vater

Großvater ms

Großmutter ms

Großvater vs

Großmutter ms

<u>Art der Erkrankung</u>	wer?
koronare Herzkrankheit, Herzinfarkt	
Angina pectoris	
Schlaganfall	
Durchblutungsstörungen	
plötzlicher Todesfall	
Bluthochdruck	
Diabetes	
insulinpflichtig	ja nein
Erhöhte Blutfettwerte	

Eigenanamnese:			
Schwangerschaftsverlauf			
Rauchen während der Schwangerschaft	ja €	nein €	
erhöhter Blutdruck der Mutter	ja €	nein €	
Hellp-Syndrom/Präeklampsie	ja €	nein €	
Geburtsgewicht	€€€€ g		
Schwangerschaftswochen	€€		
Stillen	ja €	nein €	
wieviel Monate ?	€€		

Risikoverhalten:

Rauchen	ja €	nein €
wieviel? €€ / Tag		
wie lange? €		
(gemessen in Pack-years = 1 Päckchen Zigaretten pro Tag über 1 Jahr)		
Passivrauchen	ja €	nein €
wie viele Personen im Haushalt? €		
 Ernährung		
gemeinsame Mahlzeiten?	ja €	nein €
Wird auf gesunde Ernährung geachtet?	ja €	nein €
 Abschätzung der Anteile in Prozent von		
tierische Fette (Fleisch, Wurst u.a.)	€€	
Süßigkeiten	€€	
Fisch wie oft pro Woche	€€	
Ernährungsprotokoll	ja €	nein €

9.1.3. Dokumentationsbogen 1 zur Erhebung der FMD-Werte

Blutdruck: _____ mmHg

	Weite 1	Weite 2	Weite 3	Weite 4	Weite 5	Mittelwert
Messung 1 vor der Stauung						
Fluß max						
min						
Messung 1 nach der Stauung						
20 sek						
Fluß max						
min						
40 sek						
Fluß max						
min						
60 sek						
Fluß max						
min						
80 sek						
Fluß max						
min						
100 sek						
Fluß max						
min						
120 sek						
Fluß max						
min						
150 sek						
Fluß max						
min						
180 sek						
Fluß max						
min						
240 sek						
Fluß max						
min						
300 sek						
Fluß max						
min						

Maximal Zunahme der Weite in mm _____ und Prozent _____ .

Flusszunahme: ja ____ nein ____

Dokumentationsbogen 2 zur Erhebung der FMD-Werte

Blutdruck: _____ mmHg

	Weite 1	Weite 2	Weite 3	Weite 4	Weite 5	Mittelwert
Messung 2 vor der Stauung						
Fluß max						
min						
Messung 2 nach der Stauung						
20 sek						
Fluß max						
min						
40 sek						
Fluß max						
min						
60 sek						
Fluß max						
min						
80 sek						
Fluß max						
min						
100 sek						
Fluß max						
min						
120 sek						
Fluß max						
min						
150 sek						
Fluß max						
min						
180 sek						
Fluß max						
min						
240 sek						
Fluß max						
min						
300 sek						
Fluß max						
min						

Maximal Zunahme der Weite in mm _____ und Prozent _____ .

Flusszunahme: ja _____ nein _____

Mittelwert aus Messung 1 und 2: _____ %

9.1.4. Messungen Carotissonographie

Probandennummer : _____

Datum : _____

	Messung 1	2	3	4	5	Mittelwert	Maximal wert
A. car. com. re.							
far wall							
near wall							
Bifurkation re.							
far wall							
near wall							
A. car. int. re.							
far wall							
near wall							
Dehnbarkeit re.							
max.							
min.							
Index							
A. car. com. li							
near wall							
far wall							
Bifurkation li.							
near wall							
far wall							
A. car. int. li.							
near wall							
far wall							
Dehnbarkeit li.							
max.							
min.							
Index							

Blutdruck: _____ mmHg

Mittelwert rechts _____ mm

Maximalwert rechts _____ mm

Mittelwert links _____ mm

Maximalwert links _____ mm

Auffälligkeiten:

9.2. Pertentilen für den Body-Mass Index

aus: AGA – Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter:
Leitlinien. Konsensuskonferenz der AGA am 10.09.2004; S 14f.

9.2.1. Perzentile für den Body Mass Index (in kg/m²) von Mädchen im Alter von 0 bis 18

Jahren

Alter (Jahre)	L	S	P3	P10	P25	P50 (M)	P75	P90	P97	P99.5
0	1,34	0,10	10,21	10,99	11,75	12,58	13,40	14,12	14,81	15,61
0,5	-0,03	0,08	13,86	14,55	15,29	16,16	17,08	17,95	18,85	19,98
1	-0,44	0,08	14,14	14,81	15,53	16,40	17,34	18,25	19,22	20,41
1,5	-0,71	0,08	13,94	14,59	15,32	16,19	17,16	18,11	19,15	20,48
2	-0,92	0,09	13,68	14,33	15,05	15,93	16,93	17,92	19,03	20,48
2,5	-1,07	0,09	13,46	14,10	14,82	15,71	16,73	17,76	18,92	20,51
3	-1,19	0,09	13,29	13,93	14,64	15,54	16,57	17,64	18,84	20,46
3,5	-1,30	0,09	13,16	13,79	14,51	15,42	16,46	17,56	18,81	20,54
4	-1,38	0,10	13,06	13,69	14,42	15,33	16,40	17,54	18,85	20,75
4,5	-1,46	0,10	13,00	13,64	14,37	15,31	16,41	17,58	18,97	20,97
5	-1,52	0,10	12,97	13,61	14,36	15,32	16,46	17,69	19,16	21,34
5,5	-1,58	0,10	12,94	13,60	14,36	15,35	16,53	17,83	19,40	21,74
6	-1,62	0,11	12,92	13,59	14,37	15,39	16,63	17,99	19,67	22,28
6,5	-1,65	0,11	12,93	13,62	14,42	15,48	16,77	18,21	20,01	22,78
7	-1,66	0,12	12,98	13,69	14,52	15,62	16,98	18,51	20,44	23,48
7,5	-1,65	0,12	13,06	13,80	14,66	15,81	17,24	18,86	20,93	24,25
8	-1,64	0,12	13,16	13,92	14,82	16,03	17,53	19,25	21,47	25,19
8,5	-1,61	0,13	13,27	14,06	15,00	16,25	17,83	19,65	22,01	26,02
9	-1,58	0,13	13,38	14,19	15,17	16,48	18,13	20,04	22,54	26,69
9,5	-1,54	0,13	13,48	14,33	15,34	16,70	18,42	20,42	23,04	27,50
10	-1,51	0,14	13,61	14,48	15,53	16,94	18,72	20,80	23,54	28,17
10,5	-1,47	0,14	13,76	14,66	15,74	17,20	19,05	21,20	24,03	28,73
11	-1,43	0,14	13,95	14,88	15,99	17,50	19,40	21,61	24,51	29,36
11,5	-1,39	0,14	14,18	15,14	16,28	17,83	19,78	22,04	25,00	29,88
12	-1,36	0,14	14,45	15,43	16,60	18,19	20,18	22,48	25,47	30,47
12,5	-1,33	0,14	14,74	15,75	16,95	18,56	20,58	22,91	25,92	30,77
13	-1,30	0,14	15,04	16,07	17,30	18,94	20,98	23,33	26,33	31,26
13,5	-1,27	0,14	15,35	16,40	17,64	19,30	21,36	23,71	26,70	31,43
14	-1,25	0,14	15,65	16,71	17,97	19,64	21,71	24,05	27,01	31,72
14,5	-1,23	0,14	15,92	17,00	18,27	19,95	22,02	24,35	27,26	31,81
15	-1,20	0,14	16,18	17,26	18,53	20,22	22,28	24,59	27,45	31,86
15,5	-1,18	0,13	16,40	17,49	18,76	20,45	22,50	24,77	27,57	31,85
16	-1,16	0,13	16,60	17,69	18,96	20,64	22,67	24,91	27,65	31,79
16,5	-1,13	0,13	16,78	17,87	19,14	20,81	22,82	25,02	27,69	31,71
17	-1,11	0,13	16,95	18,04	19,31	20,96	22,95	25,11	27,72	31,61
17,5	-1,09	0,13	17,11	18,20	19,47	21,11	23,07	25,20	27,74	31,51
18	-1,07	0,12	17,27	18,36	19,62	21,25	23,19	25,28	27,76	31,42

9.2.2. Perzentile für den Body Mass Index (in kg/m²) von Jungen im Alter von 0 bis 18

Jahren

Alter (Jahre)	L	S	P3	P10	P25	P50 (M)	P75	P90	P97	P99,5
0	1,31	0,10	10,20	11,01	11,81	12,68	13,53	14,28	15,01	15,86
0,5	-0,67	0,08	14,38	15,06	15,80	16,70	17,69	18,66	19,72	21,09
1	-1,05	0,08	14,58	15,22	15,93	16,79	17,76	18,73	19,81	21,25
1,5	-1,28	0,08	14,31	14,92	15,60	16,44	17,40	18,37	19,47	20,95
2	-1,45	0,08	14,00	14,58	15,25	16,08	17,03	18,01	19,14	20,69
2,5	-1,58	0,08	13,73	14,31	14,97	15,80	16,76	17,76	18,92	20,51
3	-1,67	0,09	13,55	14,13	14,79	15,62	16,59	17,62	18,82	20,51
3,5	-1,75	0,09	13,44	14,01	14,67	15,51	16,50	17,56	18,80	20,61
4	-1,80	0,09	13,36	13,94	14,60	15,45	16,46	17,54	18,83	20,68
4,5	-1,85	0,09	13,30	13,88	14,55	15,42	16,45	17,56	18,90	20,87
5	-1,88	0,09	13,24	13,83	14,51	15,40	16,46	17,61	19,02	21,17
5,5	-1,90	0,10	13,20	13,80	14,50	15,40	16,50	17,71	19,19	21,52
6	-1,92	0,10	13,18	13,79	14,51	15,45	16,59	17,86	19,44	21,92
6,5	-1,92	0,10	13,19	13,82	14,56	15,53	16,73	18,07	19,76	22,40
7	-1,92	0,11	13,23	13,88	14,64	15,66	16,92	18,34	20,15	23,07
7,5	-1,92	0,11	13,29	13,96	14,76	15,82	17,14	18,65	20,60	23,81
8	-1,91	0,11	13,37	14,07	14,90	16,01	17,40	19,01	21,11	24,62
8,5	-1,89	0,12	13,46	14,18	15,05	16,21	17,68	19,38	21,64	25,48
9	-1,87	0,12	13,56	14,31	15,21	16,42	17,97	19,78	22,21	26,55
9,5	-1,85	0,13	13,67	14,45	15,38	16,65	18,27	20,19	22,78	27,34
10	-1,83	0,13	13,80	14,60	15,57	16,89	18,58	20,60	23,35	28,35
10,5	-1,80	0,13	13,94	14,78	15,78	17,14	18,91	21,02	23,91	29,21
11	-1,77	0,14	14,11	14,97	16,00	17,41	19,24	21,43	24,45	30,11
11,5	-1,75	0,14	14,30	15,18	16,24	17,70	19,58	21,84	24,96	30,63
12	-1,72	0,14	14,50	15,41	16,50	17,99	19,93	22,25	25,44	31,38
12,5	-1,69	0,14	14,73	15,66	16,77	18,30	20,27	22,64	25,88	31,72
13	-1,66	0,14	14,97	15,92	17,06	18,62	20,62	23,01	26,28	32,08
13,5	-1,63	0,14	15,23	16,19	17,35	18,94	20,97	23,38	26,64	32,45
14	-1,61	0,14	15,50	16,48	17,65	19,26	21,30	23,72	26,97	32,61
14,5	-1,58	0,14	15,77	16,76	17,96	19,58	21,63	24,05	27,26	32,79
15	-1,55	0,14	16,04	17,05	18,25	19,89	21,95	24,36	27,53	32,96
15,5	-1,52	0,13	16,31	17,33	18,55	20,19	22,26	24,65	27,77	32,94
16	-1,49	0,13	16,57	17,60	18,83	20,48	22,55	24,92	27,99	33,11
16,5	-1,47	0,13	16,83	17,87	19,11	20,77	22,83	25,18	28,20	33,09
17	-1,44	0,13	17,08	18,13	19,38	21,04	23,10	25,44	28,40	33,24
17,5	-1,41	0,13	17,32	18,39	19,64	21,31	23,36	25,68	28,60	33,21
18	-1,39	0,13	17,56	18,63	19,89	21,57	23,61	25,91	28,78	33,19

9.3. Weitere Einzeldaten

Tabelle 13: Einfluss der Familienanamnese auf IMT und FMD; Anmerkung: alle Ergebnisse n.s.

	pos. FA n=45	keine pos. FA n=52	p	Pers. < 55J. betroffen n=26	keine Pers. < 55 J. betr. n=66	p
IMT mitt in mm	0,42±0,1	0,43±0,08	0,7	0,43±0,09	0,41±0,07	0,4
IMT max in mm	0,47±0,1	0,47±0,1	0,72	0,48±0,1	0,45±0,08	0,35
FMD in %	6,76±3,61	7,64±3,94	0,3	7,05±3,81	7,24±3,87	0,8

IMT mitt= Mittelwert der Intima-Media-Dicke der A. carotis communis,

IMT max = Mittelwert der Maximalwerte der Intima-Media-Dicke der A.carotis communis,

FMD = flussbedingte Vasodilatation

Pers. unter 55 J. betr. = in der Familienanamnese sind Personen unter 55 Jahren von arteriosklerotischen Folgeerkrankungen betroffen.

Tabelle 14: Einfluss der Familienanamnese bei Adipösen und Normalgewichtigen, wenn nur Fälle von Personen, die vor dem 55. Lebensjahr erkrankten, berücksichtigt werden.

	<i>Adipositas</i>			<i>Normalgewicht</i>		
	Personen < 55 J . betroffen n=13	keine Personen < 55 J. betr. n=36	p	Personen < 55 J. betroffen n=11	keine Personen < 55 J. betr. n=31	p
IMT-ACC mitt in mm	0,46 ± 0,05	0,50 ± 0,07	0,10 n.s.	0,34 ± 0,05	0,35 ± 0,04	0,65 n.s.
IMT-ACC max in mm	0,52 ± 0,06	0,55 ± 0,08	0,08 n.s.	0,38 ± 0,05	0,39 ± 0,05	0,91 n.s.

IMT-ACC mitt= Mittelwert der Intima-Media-Dicke der A. carotis communis,

IMT-ACC max = Mittelwert der Maximalwerte der Intima-Media-Dicke der A.carotis communis,

Personen unter 55 J. = in der Familienanamnese sind Personen unter 55 Jahren von arteriosklerotischen Folgeerkrankungen betroffen.

Tabelle 15: Einfluss des Stillverhaltens auf IMT und FMD

	gestillte Kinder n = 53	nicht gestillte Kinder n= 29	p
IMT mitt	0,45 ± 0,08	0,44 ± 0,09	n.s.
IMT-ACC mitt	0,43 ± 0,1	0,42 ± 0,08	n.s.
FMD%	6,7 ± 3,6	7,5 ± 3,9	n.s.

FMD% = flussbedingte Vasodilatation in %,

IMT mitt = Mittelwert der Intima-Media-Dicke aller Abschnitte der A.carotis,

IMT-ACC mitt = Mittelwerte der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis

Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die der Universität Rostock zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel: **„Das Auftreten früher arteriosklerotischer Gefäßveränderungen bei adipösen Kindern und Jugendlichen unter Berücksichtigung von Familienanamnese, Stillverhalten, Geburtsgewicht und Nikotinkonsum“** in der Klinik für Pädiatrische Kardiologie unter der Betreuung von Prof. Dr. med. W. Kienast ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keiner in- oder ausländische Medizinische Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch diese oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Wiesbaden, 14. November 2008

Julia Kretzschmar