

Aus der Klinik für Innere Medizin I  
des Klinikums Südstadt Rostock  
ChA Prof. Dr. med. habil. H.-Chr. Schober

Universität  
Rostock



Traditio et Innovatio

**Zusammenhang sonographischer Parameter der Intima-Media-Dicke  
mit makrovaskulären Erkrankungen:**

**Ist die Messung der Intima-Media-Dicke im Ultraschall-B-Bild  
eine valide (belastungsfähige) Methode als Surrogatparameter  
für die Einschätzung des kardiovaskulären Risikos?**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)  
der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von:  
Jeannine Fischer

Rostock, 2020



Dieses Werk ist lizenziert unter einer  
Creative Commons Namensnennung - Keine  
Bearbeitungen 4.0 International Lizenz.

Gutachter:

Prof. Dr. med. habil. H.-Chr. Schober, Südstadtklinikum Rostock, Klinik für Innere Medizin I

Prof. Dr. Uwe Walter, Universitätsmedizin Rostock, Klinik und Poliklinik für Neurologie

Prof. Dr. med Birgit Linnemann, Universitätsklinikum Regensburg, Angiologie

Datum der Einreichung: 22.06.2020

Datum der Verteidigung: 25.05.2021

Meiner lieben Familie

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>1</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>2</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>3</b>
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>5</b>
1.1 Grundlagen der Arteriosklerose.....	6
1.1.1 Definition .....	6
1.1.2 Epidemiologie .....	6
1.1.3 Einteilung .....	7
1.1.4 Pathogenese der Arteriosklerose .....	8
1.1.5 Risikofaktoren .....	13
1.1.6 Diagnostik .....	16
1.1.7 Prävention und Therapie .....	18
1.2 Grundlagen der cIMT-Messung.....	19
1.2.1 Geschichtliche Aspekte .....	19
1.2.2 Aktuell empfohlene Methodik .....	20
1.2.3 Aktuelle Studienlage .....	20
1.2.4 Internationale Leitlinien zur Intima-Media-Dicke .....	21
1.3 Zielsetzung der Arbeit.....	22
1.4 Fragestellungen .....	22
<b>2 MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>23</b>
2.1 Retrospektiver Teil.....	23
2.1.1 Patientenrekrutierung .....	23
2.1.2 Phase der Datenerhebung .....	23
2.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien .....	23
2.1.4 Allgemeine Daten .....	24
2.1.5 Laborparameter .....	25
2.2 Prospektiver Teil .....	25
2.2.1 Rekrutierung, Datenerhebung, Ein- und Ausschlusskriterien.....	25
2.3 Durchführung der Karotissonographie und Bestimmung der Intima-Media-Dicke .....	26
2.4 Statistische Analyse .....	27
2.4.1 Signifikanzniveau.....	27

2.4.2	Normalverteilung.....	28
2.4.3	Graphische Darstellung .....	28
2.4.4	Korrelations- und Signifikanztests .....	29
2.4.5	Logistische Regression .....	29
<b>3</b>	<b>ERMITTELTE ERGEBNISSE DES RETROSPEKTIVEN TEILS .....</b>	<b>30</b>
3.1	Allgemeine Daten .....	30
3.1.1	Anthropometrische Daten und allgemeine Risikofaktoren .....	30
3.1.2	Erhobene Diagnosen der Gesamtpopulation .....	32
3.1.3	Laborparameter .....	33
3.2	Intima-Media-Dicke .....	36
3.2.1	Testung auf Normalverteilung .....	36
3.2.2	Deskriptive Statistik .....	36
3.3	Zusammenhänge kardiovaskulärer Risikofaktoren mit der Intima-Media-Dicke .....	37
3.3.1	Alter.....	37
3.3.2	Adipositas und Blutdruck .....	39
3.3.3	Nikotin- und Alkoholkonsum .....	39
3.3.4	Laborparameter .....	39
3.3.5	Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und chronische Niereninsuffizienz .....	39
3.4	Plaquelast .....	42
3.5	Zusammenhänge kardiovaskulärer Risikofaktoren mit der Plaquelast .....	42
3.5.1	Alter.....	42
3.5.2	Adipositas, Blutdruck, Nikotin- und Alkoholkonsum .....	43
3.5.3	Laborparameter .....	43
3.5.4	Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und chronische Niereninsuffizienz .....	44
3.6	Multivariate Analyse mit Arteriosklerose als Manifestationen in KHK, PAVK, Myokardinfarkt und Schlaganfall .....	45
<b>4</b>	<b>ERMITTELTE ERGEBNISSE DES PROSPEKTIVEN TEILS .....</b>	<b>48</b>
4.1	Allgemeine Daten .....	48
4.2	Intima-Media-Dicke .....	48
4.2.1	Testung auf Normalverteilung .....	48
4.2.2	Deskriptive Statistik und graphische Darstellung .....	49
<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>52</b>
5.1	Methodenkritik .....	52
5.1.1	Retrospektives Studiendesign .....	52

5.1.2	Prospektives Studiendesign .....	52
5.1.3	Messung der Intima-Media-Dicke.....	53
5.2	Vergleich der Intima-Media-Dicke mit und ohne EKG-Triggerung .....	54
5.3	Vergleich der sonographischen Parameter der Intima-Media-Dicke.....	56
5.3.1	Vergleich von IMT mean und IMT max.....	56
5.3.2	Vergleich zwischen rechter und linker Körperseite .....	56
5.3.3	Vergleich zwischen Plaquelast und Intima-Media-Dicke.....	58
5.4	Einfluss der kardiovaskulären Risikofaktoren auf die Intima-Media-Dicke und Plaquelast...	59
5.4.1	Alter.....	59
5.4.2	Body-Mass-Index.....	60
5.4.3	Geschlecht.....	60
5.4.4	Nikotin- und Alkoholkonsum .....	60
5.4.5	Arterielle Hypertonie .....	61
5.4.6	Diabetes mellitus .....	61
5.4.7	Chronische Niereninsuffizienz .....	61
5.4.8	Hyperlipoproteinämie (HLP) .....	62
5.5	Schlussfolgerungen und Ausblick.....	63
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>65</b>
<b>7</b>	<b>THESEN .....</b>	<b>66</b>
<b>8</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>67</b>
8.1	Zusätzliche Tabellen.....	67
8.1.1	Ergänzung zu Kapitel 3.1.2 Erhobene Diagnosen der Gesamtpopulation.....	67
8.1.2	Ergänzung zu Kapitel 3.1.3 Laborparameter.....	68
8.1.3	Ergänzung zu Kapitel 3.3.4 Laborparameter.....	69
8.1.4	Ergänzung zu Kapitel 3.5.2 Adipositas, Blutdruck, Nikotin- und Alkoholkonsum.....	69
8.1.5	Ergänzung zu Kapitel 4.2.2 Deskriptive Statistik und graphische Darstellung.....	70
	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>71</b>
	<b>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG .....</b>	<b>FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.</b>
	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>83</b>
	<b>CURRICULUM VITAE.....</b>	<b>84</b>

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1: TODESURSACHENSTATISTIK DER WORLD HEALTH ORGANISATION (WHO) .....	6
ABBILDUNG 2: PHYSIOLOGISCHER AUFBAU EINER ARTERIE.....	8
ABBILDUNG 3: ATHEROSKLEROTISCHER PLAQUE IN EINER ARTERIE .....	12
ABBILDUNG 4: SONOGRAPHISCHE DARSTELLUNG DER INTIMA-MEDIA-DICKE AN DER A. CAROTIS COMMUNIS.....	19
ABBILDUNG 5: BESTIMMUNG DER CIMT DER RECHTEN ACC IM B-MODE, EKG-GETRIGGERT .....	27
ABBILDUNG 6: BEISPIEL EINES BOXPLOT-DIAGRAMMS .....	28
ABBILDUNG 7: ALTERSVERTEILUNG DER GESAMTPOPULATION .....	30
ABBILDUNG 8: GEWICHTSVERTEILUNG NACH WHO-KLASSIFIKATION .....	31
ABBILDUNG 9: RAUCHERSTATUS (N=274) UND ALKOHOLKONSUM (N=203) .....	32
ABBILDUNG 10: ZUSAMMENHANG DER RECHTEN CIMT MIT DEM ALTER.....	38
ABBILDUNG 11: ZUSAMMENHANG DER LINKEN CIMT MIT DEM ALTER .....	38
ABBILDUNG 12: BOXPLOT-DIAGRAMME DER RECHTEN SEITE.....	50
ABBILDUNG 13: BOXPLOT-DIAGRAMME DER LINKEN SEITE .....	50
ABBILDUNG 14: ANATOMIE DES HERZENS .....	57

---

**TABELLENVERZEICHNIS**

TABELLE 3.1: BASISWERTE .....	31
TABELLE 3.2: DIAGNOSEN DES GESAMTKOLLEKTIVS.....	33
TABELLE 3.3: LABORPARAMETER .....	34
TABELLE 3.4: HbA1c-WERTE [%] .....	35
TABELLE 3.5: KURVENBESCHREIBUNG.....	36
TABELLE 3.6: DESKRIPTIVE STATISTIK DER INTIMA-MEDIA-DICKE .....	37
TABELLE 3.7: KORRELATIONEN MIT DEM ALTER.....	37
TABELLE 3.8: KORRELATIONEN MIT BMI UND BLUTDRUCK .....	39
TABELLE 3.9: ARTERIELLE HYPERTONIE UND CIMT.....	40
TABELLE 3.10: DIABETES MELLITUS UND CIMT.....	41
TABELLE 3.11: HÄUFIGKEITEN VON PLAQUES UND STENOSEN .....	42
TABELLE 3.12: ZUSAMMENHANG VON PLAQUELAST UND ALTER .....	42
TABELLE 3.13: ZUSAMMENHANG VON PLAQUE MIT LABORWERTEN .....	43
TABELLE 3.14: ZUSAMMENHANG VON PLAQUE MIT FETTEN.....	43
TABELLE 3.15: ZUSAMMENHANG VON PLAQUE MIT RISIKOFAKTOREN/ KOMORBIDITÄT .....	44
TABELLE 3.16: UNIVARIATE UND MULTIVARIATE LOGISTISCHE REGRESSION MIT DER ABHÄNGIGEN VARIABLE KHK .....	46
TABELLE 3.17: UNIVARIATE UND MULTIVARIATE LOGISTISCHE REGRESSION MIT DER ABHÄNGIGEN VARIABLE PAVK .....	46
TABELLE 3.18: UNIVARIATE UND MULTIVARIATE LOGISTISCHE REGRESSION MIT DER ABHÄNGIGEN VARIABLE MYOKARDINFARKT .....	47
TABELLE 3.19: UNIVARIATE UND MULTIVARIATE LOGISTISCHE REGRESSION MIT DER ABHÄNGIGEN VARIABLE STROKE .....	47
TABELLE 4.1: KURVENBESCHREIBUNG PILOTSTUDIE.....	49
TABELLE 4.2: DESKRIPTIVE STATISTIK DER INTIMA-MEDIA-DICKE .....	51
TABELLE 8.1: AUFTRETEN VON MEHREREN ERKRANKUNGEN GLEICHZEITIG.....	67
TABELLE 8.2: ZUSAMMENHANG VON KOMORBIDITÄTEN MIT KARDIOVASKULÄREN ENDPUNKTEN..	67
TABELLE 8.3: LABORPARAMETER .....	68
TABELLE 8.4: KORRELATIONEN MIT LABORPARAMETER.....	69
TABELLE 8.5: ZUSAMMENHANG VON PLAQUE MIT BASISWERTEN .....	69
TABELLE 8.6: DIFFERENZEN.....	70



## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arteria, Arterie
ABI	Knöchel-Arm-Index
ACC	Arteria carotis communis
AGE	<i>advanced glycosylation endproduct</i>
aHT	arterielle Hypertonie
BMI	Body-Mass-Index
BZ	Blutzucker
CAC-Score	<i>coronary artery calcium Score</i>
Chol	Gesamt-Cholesterin
cIMT	Intima-Media-Dicke (engl. <i>carotid intima media thickness</i> )
CMD	<i>coronary microvascular disease</i>
CNI	chronische Niereninsuffizienz
CRP	C-reaktives Protein
DM	Diabetes mellitus
EKG	Elektrokardiogramm
ER- $\alpha$	<i>estrogen receptor alpha</i>
et al.	et alii, und andere
etc.	et cetera
GE	General Electric (Firma)
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HDL	<i>high density lipoprotein</i>
ICAM-1	<i>intercellular adhesion molecule-1</i>
IL	Interleukin
IMT L (max/ mean)	cIMT der linken ACC
IMT max	maximale cIMT (Maximalwert)
IMT max/ mean (EKG)	cIMT-Wert, mit und ohne EKG-Triggerung
IMT max/ mean EKG	cIMT-Wert, mit EKG-Triggerung
IMT mean	gemittelte cIMT (Durchschnittswert)
IMT R (max/ mean)	cIMT der rechten ACC
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>

KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KS-Test	Kruskal-Wallis-Test
LDL	<i>low density lipoprotein</i>
LDL <sub>ox</sub>	oxidiertes LDL
MCP-1	<i>monocyte chemoattractant protein-1</i>
MI	Myokardinfarkt
MMP-9	Matrix-Metalloproteinase-9
MRA	Magnetresonanz-Angiographie
mRNA	mitochondriale Ribonukleinsäure
MSAD	<i>multisite artery disease</i>
MW-Test	Mann-Whitney-Test
N/ n	Fallzahl
<i>NF <math>\kappa</math> B</i>	<i>nuclear factor kappa B</i> (Transkriptionsfaktor)
NLR	Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio
PAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PY	<i>pack years</i> , Packungsjahre
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROS	<i>reactive oxygen species</i>
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor alpha
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VCAM-1	<i>vascular cell adhesion molecule-1</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
Z. n.	Zustand nach

# 1 EINLEITUNG

Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation sind kardiovaskuläre Erkrankungen für etwa ein Drittel aller Todesfälle weltweit verantwortlich [1]. In Europa werden zusätzlich zerebrovaskuläre Erkrankungen als die zweithäufigste Todesursache aufgezählt [2]. Die pathogenetische Ursache dieser Erkrankungen ist häufig die Arteriosklerose. Als chronisch entzündlicher Prozess multifaktorieller Genese äußert sich die Arteriosklerose durch keine offensichtlichen Frühzeichen. Häufige Erstmanifestationen der Arteriosklerose sind Schlaganfälle, akutes Koronarsyndrom oder eine symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit. Daher ist eine Frühdiagnostik von hoher Bedeutung. Autopsien von jungen Erwachsenen zeigten, dass arteriosklerotische Veränderungen bereits in frühen Jahren auftreten [3]. Demzufolge kann sie bereits früh diagnostiziert werden, um anschließende vaskuläre Ereignisse zu verhindern. Seit einigen Jahrzehnten ist eine nebenwirkungsarme, schnell verfügbare und kostengünstige Methode vorhanden, um Arteriosklerose zu diagnostizieren, eine Risikostratifizierung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen durchzuführen oder die Effektivität von Medikamenten zu verfolgen. Diese weltweit verbreitete, häufig genutzte sonographisch gestützte Methode zur Validierung von Arteriosklerose ist die Messung der Intima-Media-Dicke (cIMT). Sie steht im Kontrast zu kostenintensiven, risikoreichen und interventionellen Verfahren. Da Arteriosklerose als eine Systemerkrankung verstanden wird, kann angenommen werden, dass die arteriosklerotischen Veränderungen der Arteria carotis communis (ACC) Rückschlüsse auf den Zustand des übrigen kardio- und zerebrovaskulären Systems zulassen [4–6]. Infolgedessen wird die cIMT als Surrogatparameter für Arteriosklerose angesehen [7]. Der Zusammenhang zwischen der cIMT und kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen wurde nach Pignolis Erstdarstellung in zahlreichen Studien untersucht [8]. Die Heterogenität der gewählten Methode der Messung der cIMT ist eine Erklärung für die widersprüchliche Datenlage, welche in umfangreichen Metaanalysen beobachtet wurden [9, 10]. Daher besteht das Bestreben nach Vereinheitlichung dieser vergleichsweise simplen Methode, um Studienergebnisse miteinander vergleichen, einheitliche Normwerttabellen generieren und Therapieempfehlungen für Patienten aussprechen zu können [9, 11].

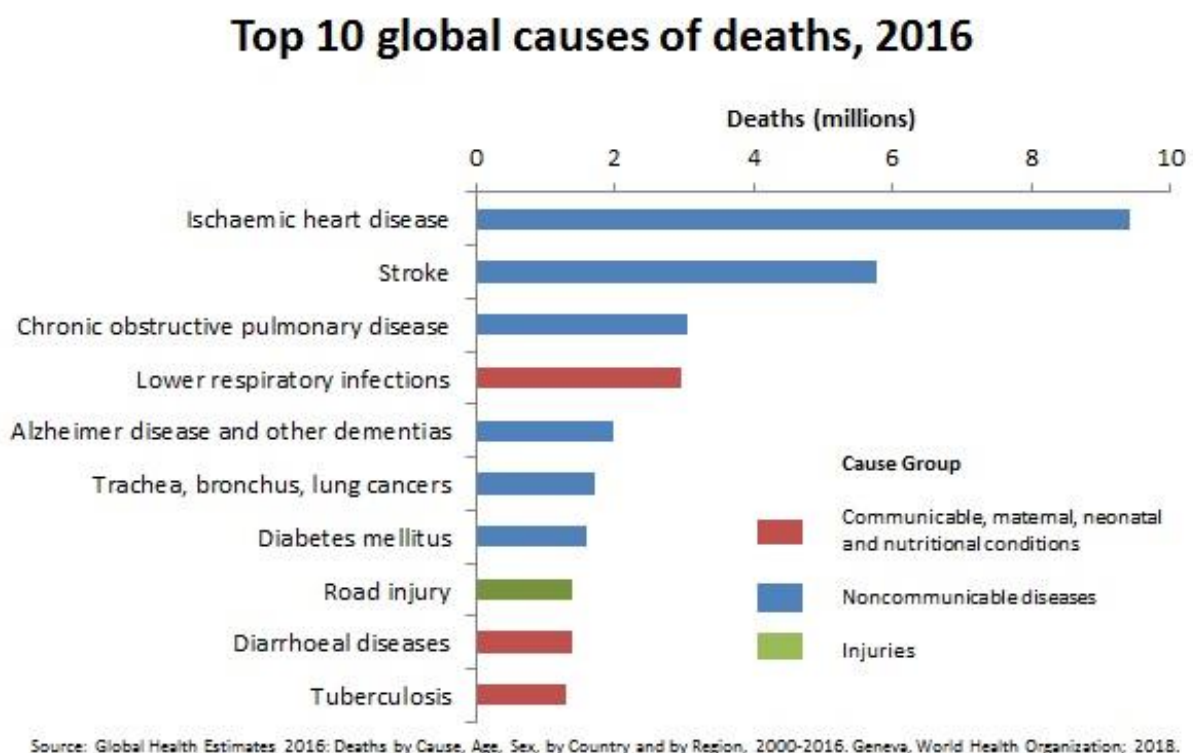
## 1.1 GRUNDLAGEN DER ARTERIOSKLEROSE

### 1.1.1 Definition

Das Wort Arteriosklerose setzt sich aus den altgriechischen Wörtern *ἀρτηρία* (*arteria*) und *σκληρός* (*sklerós*) zusammen und bedeutet wörtlich übersetzt ‚harte Arterie‘. Sie bezeichnet eine komplexe Systemerkrankung, die mit einer degenerativen Einlagerung in arterielle Gefäße einhergeht. Der Prozess beginnt bereits im Kindesalter, ist meist langsam progredient, bleibt somit lange ohne klinische Manifestation und daher häufig unbemerkt. Die Ursachen sind breit gefächert und können von erhöhten Blutdruckverhältnissen, Lipidspeicherkrankheiten, Entzündungsreaktionen über Störungen in der Kollagensynthese reichen. Die Arteriosklerose hat daher fächerübergreifend Relevanz.

### 1.1.2 Epidemiologie

Arteriosklerose gehört zu den häufigsten Erkrankungen weltweit. Im Alter von 30 bis 60 Jahren ist die Arteriosklerose inklusive der aufgezählten Folgeerkrankungen mit 30 % die häufigste Todesursache in Industriestaaten [12]. Dieser Wert steigt im höheren Alter auf über 50 %. Durch die Manifestation der koronaren Herzkrankheit (KHK) stellt Arteriosklerose sogar den Hauptgrund für die am häufigsten vorkommende Todesursache in Deutschland und weltweit dar [1, 13, 14].



**ABBILDUNG 1: TODESURSACHENSTATISTIK DER WORLD HEALTH ORGANISATION (WHO)**

Quelle: WHO, Stand 24. Mai 2018 [15]

### 1.1.3 Einteilung

#### 1.1.3.1 Einteilung nach Erscheinungsformen in Gefäßgebieten

Arteriosklerose kann sich in einem breiten Spektrum an Krankheitsbildern manifestieren. Nach aktuellem Kenntnisstand wird nach Espinola-Klein zwischen den folgenden Erscheinungsformen in Gefäßgebieten unterschieden [4].

- Koronare Herzkrankheit
- periphere arterielle Erkrankungen
  - o der zerebrovaskulären Arterien
  - o der Arterien der unteren Extremität
  - o der Arterien der oberen Extremität
  - o der Mesenterialarterien
  - o der Nierenarterien
- Erkrankungen der Aorta

Arteriosklerose liegt häufig in mehreren Gefäßregionen gleichzeitig vor. Die MSAD (*multisite artery disease*) beschreibt das gleichzeitige Auftreten von Arteriosklerose in mehreren relevanten Gefäßregionen. Im Falle von der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) oder einer schweren Karotisstenose liegt diese in 60-70 % und bei der KHK in bis zu 10-15 % der Fälle vor [16].

Zu den makrovaskulären Erscheinungsformen zählen kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre Erkrankungen und die periphere arterielle Verschlusskrankheit [17]. Mikrovaskulären Erkrankungen sind vielfältiger. Zu ihnen gehören unter anderem die koronare mikrovaskuläre Dysfunktion (*coronary microvascular disease*, CMD), die Retinopathie, die Neuropathie, das diabetische Fußsyndrom und die Nephropathie [17, 18].

#### 1.1.3.2 Einteilung nach Pathologie

Es können drei Formen der Arteriosklerose beschrieben werden [12]. Die Atherosklerose, die im klinischen Sprachgebrauch häufig synonym für Arteriosklerose verwendet wird, ist aus pathologischer Sicht, obgleich sie die wichtigste Form kennzeichnet, eine Untergruppe der Arteriosklerose. Sie stellt die häufigste Ursache für die Makroangiopathie in den großen und mittelgroßen Arterien dar.

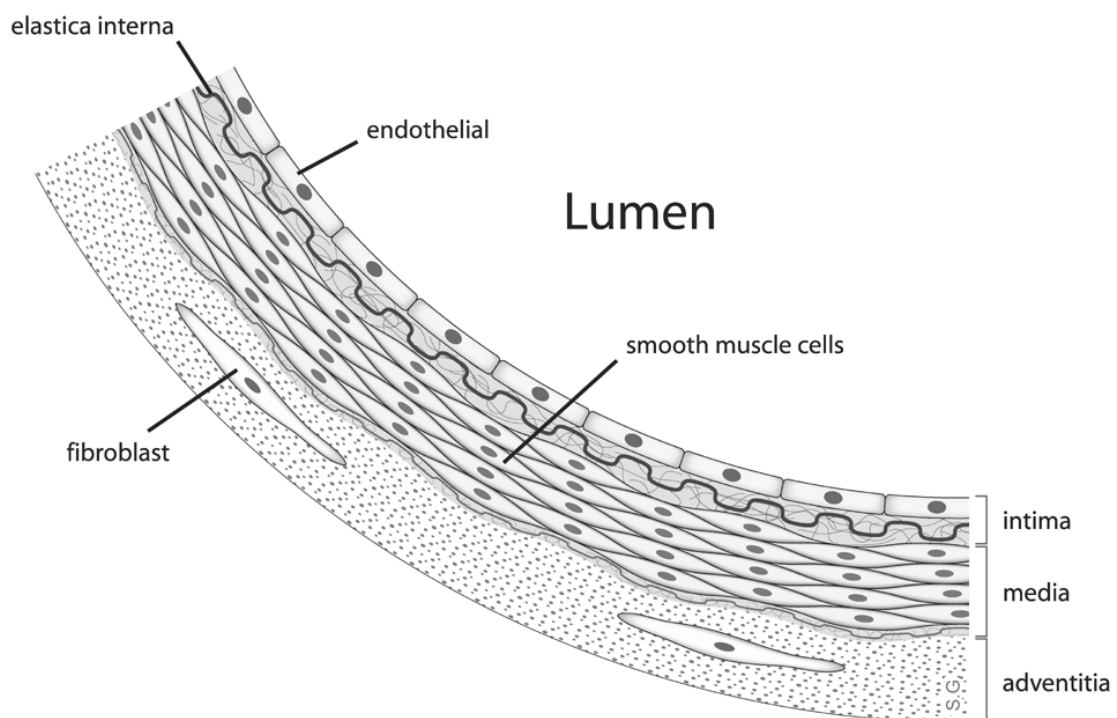
Ebenfalls zugehörig, aber mit geringerem Anteil, sind die Mönckeberg-Mediaverkalkung und die Arteriolosklerose bzw. -hyalinose. Die Mediasklerose (Mönckeberg-Sklerose) ist durch spangenartige Kalkablagerungen in der Tunica media mittlerer Arterien gekennzeichnet. Der

Grund ist eine Störung im Kalziumstoffwechsel und tritt vorwiegend bei Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz und ab dem 50. Lebensjahr auf. Dies führt dazu, dass die Arterien im Verlauf nicht mehr komprimierbar sind, aber auch nicht stenosieren.

Hingegen stellt die Arteriiosklerose bzw. -hyalinose eine Erkrankung der kleinen Arterien und Arteriolen dar. Besonders die Assoziation mit arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus sind für diese Formen bekannt. Man kann diese auch zur Mikroangiopathie zählen [12, 19].

### 1.1.4 Pathogenese der Arteriosklerose

In einem 2016 im Ärzteblatt veröffentlichten Artikel von Haverich et al. „Ursachenforschung Arteriosklerose: Warum wir die KHK nicht verstehen“ wird verdeutlicht, dass die bis dato bekannten Modellsysteme für die Pathogenese der Arteriosklerose nicht ausreichen, um sie vollständig verstehen zu können [20]. So werfen Haverich et al. die Frage auf, warum in einigen Gefäßabschnitten „praktisch niemals eine Arteriosklerose vorkommt“ [20]. Dieses Kapitel über die Pathogenese der Arteriosklerose soll dem näheren Verständnis dienen und am Ende einen Erklärungsversuch für diese aufgeworfene Frage bringen.



**ABBILDUNG 2: PHYSIOLOGISCHER AUFBAU EINER ARTERIE**

Quelle: Stijn A.I. Ghesquiere [21]

#### 1.1.4.1 *Aufbau einer Arterie*

Die physiologische Struktur einer normal großen Arterie, dargestellt in Abbildung 2, besteht aus drei morphologisch unterschiedlichen Schichten. Die Intima, die innere Schicht, ist luminal begrenzt durch eine einreihige Schicht von Endothelzellen. Darunter folgt eine Schicht aus elastischen Fasern. Die Intima enthält eine extrazelluläre Bindegewebsmatrix (aus Proteoglykanen und Kollagen). Die Media, die mittlere Schicht, besteht aus glatten Muskelzellen. Die Adventitia, die äußere Schicht, setzt sich aus Bindegewebe mit eingestreuten Fibroblasten und ebenfalls glatten Muskelzellen zusammen.

#### 1.1.4.2 *Entstehungsmechanismen arteriosklerotischer Plaque*

Die *response to injury*-Theorie nach Russel Ross und John A. Glomset (1973) stellt einen weit verbreiteten Erklärungsversuch dar, der noch als Grundlage aktueller Forschungsmodelle Verwendung findet [22]. Die Theorie beschreibt die endotheliale Schädigung als primäres Ereignis auf chemische und/ oder physikalische Reize. Als Antwort auf die resultierende endotheliale Dysfunktion kommt es zu einer Anreicherung von *low density lipoprotein* (LDL) in die Intima und zur nachfolgenden Entzündungsreaktion.

Störungen des gleichmäßigen, laminaren Blutstroms nehmen Einfluss auf die Morphologie der Endothelzelle. Sogenannte turbulente Strömungen entstehen häufig an Krümmungen, Verengungen und Aufzweigungen von Arterien. Durch diese Änderung der Strömungsart verlieren die Endothelzellen ihre ellipsoide, geordnete Form und Orientierung; die Permeabilität der *tight junctions* steigt, beispielsweise für LDL [23, 24]. Dies stellt die Schlüsselrolle in der folgenden Regulation biochemischer Mechanismen als Antwort auf die Endothelschädigung dar. Denn durch das veränderte Flussmuster reduziert sich ein wichtiges intrazelluläres Antioxidans, Glutathion, und es bildet sich die reaktive Sauerstoffspezies (*reactive oxygen species*, ROS) in der Endothelzelle [25]. Infolgedessen diffundiert LDL durch die *tight junctions* der vorgeschädigten Endothelzelle und wird dort durch ROS oxidiert. Sowohl ROS als auch oxidiertes LDL (LDL<sub>ox</sub>) induziert die Aktivierung des Transkriptionsfaktors *nuclear factor kappa B* (NF- $\kappa$ B), das wiederum die Bildung atherogen wirkender Moleküle in der beschädigten Endothelzelle fördert, wie beispielsweise die Adhäsionsmoleküle *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) und *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) sowie E-Selektin und *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) [24, 26–28]. Folgend auf die Aktivierung des Transkriptionsfaktors und atherogen wirkender Moleküle wird die Initiierung einer Entzündungsreaktion gestartet. Dies erfolgt mittels Rekrutierung von Leukozyten, inflammatorisch wirkenden Substanzen, wie Zytokinen und Wachstumshormonen sowie einer gesteigerten mitochondrialen Ribonukleinsäure (mRNA)-Expression und Proteinsynthese von MMP-9 (Matrix-Metalloproteinase-9, Plaquestabilität schwächende Gelatinase) [25–27, 29, 30]. Zytokine partizipieren ebenfalls bei der Entstehung von arteriosklerotischen Veränderungen [31]. Mediatoren, wie

Interleukin (IL) -1 oder Tumornekrosefaktor alpha (TNF- $\alpha$ ), erhöhen die Expression von Adhäsionsmolekülen (wie ICAM-1, VCAM-1) an Endothelzellen sowie Makrophagen. Proinflammatorische Zytokine können zudem die Zellproliferation induzieren.

Die Infiltration von Monozyten beginnt mit Abrollen (vermittelt durch die Adhäsionsmoleküle E-Selektin und P-Selektin), Anheftung (vermittelt durch ICAM-1 und VCAM-1) und Diapedese durch die *tight junctions* der Endothelzellen in die Tunica intima. Dort wird durch Zytokine die Proliferation und Differenzierung der Monozyten zu Makrophagen stimuliert [24]. Durch die enthemmte Aufnahme von oxidiertem LDL (LDL<sub>ox</sub>) erfolgt die Umwandlung der Makrophage zur Schaumzelle (engl. *foam cell*) [24]. Diese charakterisiert das frühe Stadium einer fokalen arteriosklerotischen Läsion. Die weitere Ansammlung und Apoptose der Schaumzellen führt zu extrazellulären Fettablagerungen, die auch als *fatty streaks* bezeichnet werden.

Sowohl die Anreicherung glatter Muskelzellen als auch die erhöhte Kollagensynthese begünstigen die Plaquebildung [32]. Die Muskelzellen migrieren von der Media in die Intima und proliferieren unterhalb der Endothelschicht. Das Kollagen lagert sich in den Interzellularräumen an. Somit entsteht eine fibröse Kappe mit einem lipidreichen, nekrotischen Kern, der in das Lumen der Arterie hineinragt. Dicke und Stabilität erhält die fibröse Kappe durch interstitielles Kollagen und steht im Gleichgewicht mit dem Abbau durch Makrophagen durch Produktion von Matrix-Metalloproteinasen, die die extrazelluläre Matrix abbauen und somit die fibröse Kappe der Plaques schwächen können. Die ablaufende Entzündungsreaktion in der Tunica intima verlagert dieses Gleichgewicht auf Seite des Abbaus. Der Entzündungsprozess wird durch Sekretion weiterer proinflammatorischer Zytokine und ROS aufrechterhalten [32]. Die Instabilität der Plaques steigt infolgedessen, besonders bei zusätzlichem hämodynamischem Stress, bis es zur Plaqueruptur kommt.

#### 1.1.4.3 Stabile und instabile Plaques

Grundsätzlich kann zwischen instabilen und stabilen Plaques unterschieden werden [25]. Instabile Plaques, auch vulnerable Plaques genannt, wachsen abluminal, haben eine dünne fibröse Kappe, einen großen Lipidkern und ein hohes Risiko zur Plaqueruptur. Auch besteht eine erhöhte Entzündungsaktivität und Thrombogenität (durch einen hohen Gehalt an *tissue factor*). Stabile Plaques hingegen wachsen nach luminal und sind ausgrunddessen für Stenosierungen verantwortlich. Wenn eine stabile Plaque eine Arrosion aufweist und es zu einem Plaqueausbruch kommt, kann aus dieser eine instabile Plaque werden. Es gibt für die instabilen Plaques drei Komplikationswege: Thrombotischer Verschluss, arterioarterielle Embolie, oder Plaquesfissur mit Dissektion [19]. Tendenziell sind stabile Plaques die Verursacher einer stabilen Angina pectoris. Hingegen stellen instabile Plaques durch Ruptur und Thrombosierung mit 60-65 % die häufigste Ursache dar, die zum akuten Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris,

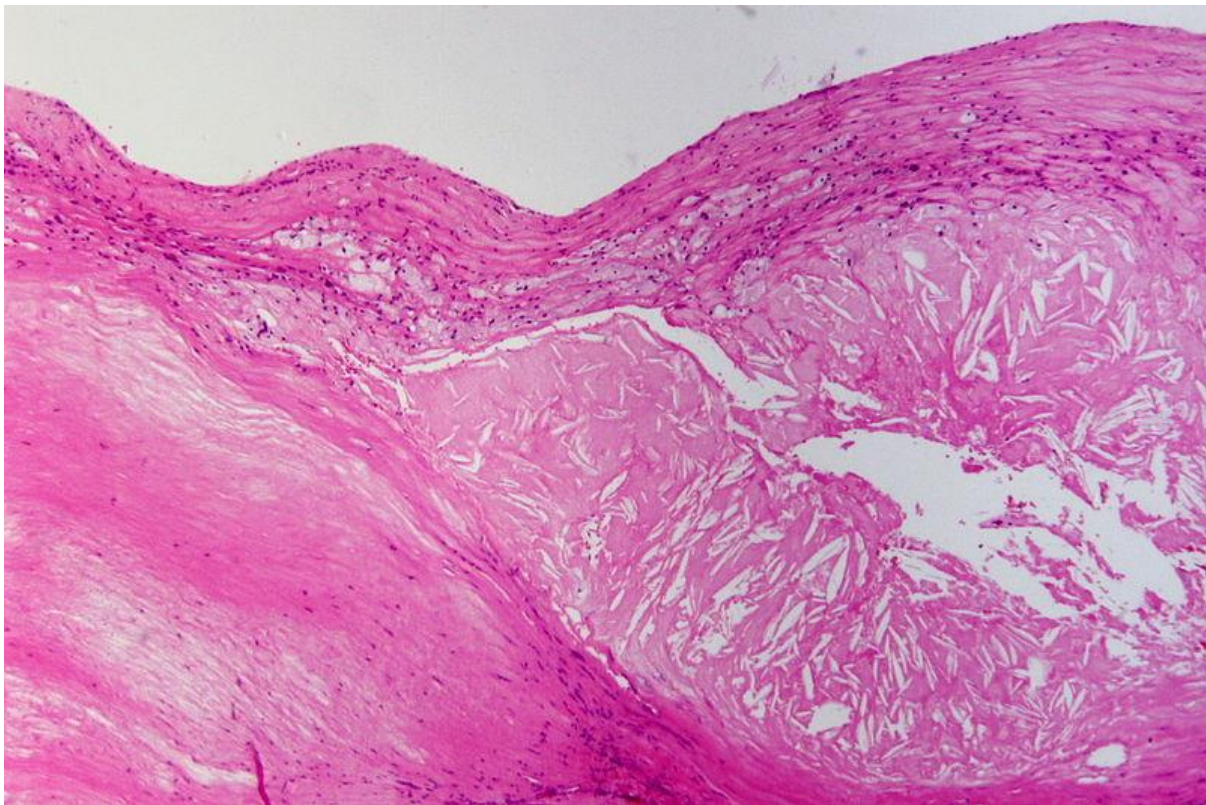


Myokardinfarkt und plötzlicher Herztod) führt [33, 34]. Dort ist zu 90 % ein thrombotischer Verschluss einer instabilen Plaque die Ursache [19].

Plaques und Stenosen stellen eine häufige Ursache für den ischämischen Schlaganfall dar [35]. Dort werden Plaquebildungen in Abhängigkeit der Abgangsart der A. carotis interna beschrieben. Stenosen der extrakraniellen Karotis sind zum überwiegenden Anteil direkt an der Karotisbifurkation lokalisiert [36]. In den Herzkranzgefäßen verursachen Plaques und Stenosen das Akute Koronarsyndrom.

### 1.1.4.4 Histologie

Histologisch können die Läsionen nach der *American Heart Association* in 5 Typen eingeteilt werden [37]. Eine fokale Verdickung der Intima (Typ I) enthält ausreichend atherogenes Lipoprotein, um zur Makrophagenakkumulation und Bildung von Schaumzellen (*lipid-laden macrophage*) wie auch zur Anlagerung extrazellulärer Matrix zu führen [38]. Glatte Muskelzellen können sich zeitgleich auch in der Intima vermehren. An Stellen mit adaptiver Intimaverdickung, mit höherer mechanischer Beanspruchung, sind die Veränderungen am größten [37]. Die Lipide akkumulieren in *fatty streak*-Formationen (Typ II), sowohl intra- als auch extrazellulär. Typ III stellt das Zwischenstadium zwischen Typ II und Typ IV dar. Es ist durch reichlich Schaumzellen gekennzeichnet; T-Lymphozyten können sich in diesem Zwischenstadium auch ansiedeln. Eine weitere Anlagerung glatter Muskelzellen führt zur schrittweisen Vergrößerung des Komplexes. Es kann leicht zur Apoptose einzelner Zellen in den tieferen Schichten führen. Dies führt wiederum in einem nächsten Schritt zur Akkumulation von Makrophagen [39]. Kommt es einem nekrotischen Lipidkern, kann von einer Typ V Läsion gesprochen werden. Diese enthält dicke Schichten von fibrösem Bindegewebe und Mikrovaskularisierung. Einige Typ-V-Läsionen sind weitgehend verkalkt (Typ Vb), einige bestehen hauptsächlich aus fibrösem Bindegewebe oder wenig oder keinem angesammelten Lipid oder Kalzium (Typ Vc). Eine Fissur, ein Hämatom oder ein Thrombus innerhalb einer Läsion stellt den Typ VI dar [37].



**ABBILDUNG 3: ATHEROSKLEROTISCHER PLAQUE IN EINER ARTERIE**

Atherosklerotischer Plaque mit Cholesterinkristalllücken, Schaumzellen und Fibrose. HE-Färbung [40]

#### 1.1.4.5 Arteriosklerose als Systemerkrankung

Bekannt ist, dass Arteriosklerose eine Systemerkrankung ist. Bisher stand jedoch noch die Frage offen, warum Arteriosklerose als Systemerkrankung nicht alle Gefäße gleichmäßig betrifft. Dieses Phänomen wurde wiederholt in herzchirurgischen Eingriffen festgestellt. Dort wiesen Patienten mit multiplen Risikofaktoren für Arteriosklerose dennoch Gefäße frei von Atherombildung auf. Dies beschreibt Haverich in einem 2017 veröffentlichtem Artikel [6]. Als unbetroffene Gefäße wurden die Aa. mammae beschreiben. Auch fällt Haverich auf, dass nicht immer alle Herzkranzgefäße gleichmäßig befallen sind. Zunächst wurde in der *response to injury/ inflammation*-Theorie nur die innere Schicht der Arterie als Ort für die Entstehung der Arteriosklerose angenommen. Haverich geht jedoch davon aus, dass die Adventitia durch die Dysfunktion der Vasa vasorum eine große Rolle spielt. Vasa vasorum entstehen mit zunehmendem Lebensalter an mittelgroßen bis große Arterien aufgrund einer höheren Anfrage an Sauerstoff und Nährstoffen. So haben Kinder noch keine Vasa vasorum. Erst wenn aufgrund zunehmender Wanddicke oder Wandspannung ein höherer Nährstoffbedarf entsteht, wachsen Vasa vasorum. Haverich nimmt an, dass die Vasa vasorum als funktionelle Endarterien stärker von den Veränderungen durch die Risikofaktoren der Arteriosklerose betroffen sind. Dies erklärt, warum große Gefäße am stärksten betroffen sind.

### 1.1.5 Risikofaktoren

Durch die oben aufgeführten vielfältigen Mechanismen in der Pathogenese der Arteriosklerose lässt sich ein breites Spektrum an Risikofaktoren für diese Erkrankung ableiten. Diese werden im Folgenden anhand der Risikofaktoren der KHK und PAVK aufgeführt [4, 41, 42].

#### **Hauptrisikofaktoren:**

- Diabetes mellitus
- Arterielle Hypertonie
- Hyperlipoproteinämie
- Nikotinabusus

#### **Weitere Risikofaktoren:**

- Alter
- männliches Geschlecht
- Adipositas
- Alkoholabusus
- generalisierte Entzündungserkrankungen
- chronische Niereninsuffizienz
- familiäre Disposition/ Herkunft/ Ethnie

Nach Camm et al. sind die Stärken aller Risikofaktoren zu den jeweiligen Manifestationsgebieten variabel [4, 43]. Die Hauptrisikofaktoren für atherogene Erkrankungen sind nach Espinola-Klein Rauchen, Hypertonie, Fettstoffwechselstörung und Diabetes mellitus [4]. Einige Risikofaktoren sind unvermeidbar, wie das Geschlecht, die Ethnie und die familiäre Dysposition [24]. Die vermeidbaren Risikofaktoren sind Folge eines ungesunden Lebensstils und nicht genetisch prädispositioniert: Adipositas, Bewegungsmangel, Fettstoffwechselstörung (Hyperlipoproteinämie), Diabetes mellitus (Typ 2), Gicht und Nikotinkonsum. Diese Faktoren, mit Ausnahme des Rauchens, lassen sich zusammen mit dem Bluthochdruck zum metabolischen Syndrom zusammenfassen und betreffen nach der SHIP-Studie 23,8 % der nordostdeutschen Bevölkerung [44]. Das metabolische Syndrom beinhaltet alle vier Hauptrisikofaktoren, die zur Arteriosklerose führen.

#### **1.1.5.1 Hauptrisikofaktoren**

Die durch erhöhte Glukosespiegel, wie beim Diabetes mellitus, hervorgerufene Autoglykosylierung von *advanced glycosylation endproducts* (AGEs) führt zu einem Reiz für verstärkte Phagozytose und reaktive Fibrose sowie Endothelschäden. Min et al. haben mittels

Genexpressionsanalysen an Mäusen herausgefunden, dass eine hohe Insulinkonzentration im Blut, wie sie bei Insulinresistenz aufgrund von Diabetes mellitus Typ 2 vorliegt, einen wichtigen Faktor für die Entstehung von Atherosklerose darstellt [45]. Sie konnten zeigen, dass ein hoher Insulinspiegel die Konzentration von *estrogen receptor alpha* (ER- $\alpha$ ) senken kann. Sie postulieren, dass dies besonders für Frauen nach der Menopause gilt.

Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Endothelläsionen hervorrufende Hypertonie. Diese wird als verantwortlicher Faktor für die divergierenden Manifestationsorte der Arteriosklerose verstanden. Sie betrifft aufgrund der hämodynamischen Scherbeanspruchung (engl. *shear stress*) besonders die Ränder von Gefäß-Bifurkationen.

Unter Hyperlipoproteinämie wird die erhöhte Konzentration des Cholesterins, der Triglyceride und der Lipoproteine verstanden. Ein erhöhter LDL-Spiegel führt zur Akkumulation von Lipiden in Plaques und Schaumzellen, zur Störung an der Endotheloberfläche, zu Entzündungsreaktion und Erhöhung der Blättchenaggregation (siehe Abschnitt 1.1.3) [46]. *High density lipoprotein* (HDL) ist zwar ein protektiver Faktor, eignet sich allerdings nicht, um Behandlungsverläufe an atherosklerotischen Manifestationen zu beurteilen und dient auch nicht als Behandlungsziel [47]. Triglyzeride sind aus der Nahrung aufgenommene Fette, die als Mono- und Diglyceride in der Dünndarmwand aufgenommen und zusammengesetzt wurden. Sie sind zwar als Energiespeicher effektiv, führen jedoch in zu hohen Spiegel zu arteriosklerotischen Risikoprofil [48–50]. Auch der Lipoprotein-a-Spiegel zeigt besonders im Zusammenhang mit einer erhöhten LDL-Konzentration im Blut ein erhöhtes Arterioskleroserisiko und führt auch zu ähnlichen Symptomen an der Endothelzelle, wie Entzündungsreaktionen, Ablagerungen und Plaqueinstabilität. Lipoprotein-a ist eine körpereigene Substanz und strukturell ähnlich aufgebaut wie LDL [49]. Der Unterschied zum LDL-Spiegel ist jedoch, dass der Lipoprotein-a-Spiegel genetisch vorbestimmt und unabhängig von der Ernährung ist. Es gibt einige Studien, die zeigen, dass Patienten mit erhöhtem Lipoprotein-a-Spiegel und anderen Risikofaktoren häufiger Herzinfarkte erleiden [51–53].

Als Ursachen für die schädliche Wirkung des Nikotinabusus zählen, neben dem kanzerogenen Potential von Nitrosaminen und Nikotin, die Auswirkung auf die Hämodynamik durch Freisetzung von Adrenalin und Noradrenalin, die Erhöhung des Lipoprotein-a-Spiegels sowie Störungen der Thrombozyten- und der Makrophagenfunktion [12, 49]. Es kommt im Weiteren zu einer messbaren Erhöhung von verschiedenen Entzündungsmarkern, wie das C-reaktive Protein (CRP), IL-6 und TNF- $\alpha$  [54].

#### 1.1.5.2 Weitere Risikofaktoren

Das Alter spielt, obgleich es nach Camm et al. nicht zu Hauptrisikofaktoren gezählt wird, eine wichtige Rolle in der Progression der Arteriosklerose. In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass die Arteriosklerose mit dem Alter progredient zunimmt [11, 55, 56]. Auch Böcker et al.

postulieren [12]: „Erste Lipideinlagerungen in die Gefäßintima bestehen in der Aorta bereits in der 1. Lebensdekade, in den Koronarien in der 2. und in den Hirnarterien in der 3.-4. Lebensdekade.“

Das männliche Geschlecht wird ebenfalls als Risikofaktor eingestuft [12]. In einigen epidemiologischen Studien aus Deutschland konnten geschlechterspezifische Unterschiede ermittelt werden. Zum einen neigen Männer im Vergleich zu Frauen in allen Altersgruppen zu einem erhöhten Body-Mass-Index (BMI), zum anderen rauchen sie mehr und haben zu einem höheren Prozentsatz eine Hyperlipoproteinämie, Hyperglykämie und Hypertonie. Sie erleiden häufiger Schlaganfälle und Myokardinfarkte als Frauen. Die zugrunde liegenden Vergleiche wurden den Ergebnissen der SHIP-Studie und der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1, Datenerhebung: 2008 bis 2011) entnommen [44, 57]. Es konnte gezeigt werden, dass diese Unterschiede der Frauen sich nach der Menopause den Männern angleichen [12]. Als Grundlage dafür werden der protektive Effekt von Östrogen oder anderen Sexualhormonen diskutiert [12, 58–60].

Auch spielt die Genetik eine entscheidende Rolle. In den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) werden in Studien aus diesem Grund verschiedene Referenzwerte nicht nur für Alter und Geschlecht, sondern auch für die Ethnie angegeben, welche deutlich voneinander abweichende [55, 61].

Die Fettleibigkeit oder Adipositas ähnelt nach Avila-George et al. einem „Erstickungstod mit resultierender Gefäßverengung und verminderter Immunabwehr“ durch das verminderte Sauerstoffangebot [62]. Es konnte in diversen Studien eine starke Assoziation mit arteriosklerotischen Gefäßveränderungen gezeigt werden [63].

Alkoholkonsum ist, wiederholt in Studien belegt, (nur) im höheren Maß mit einem kardiovaskulären Risiko verbunden [64, 65]. Es zeigte sich sogar in einer einzelnen Studie, dass ein moderater Alkoholkonsum mit einem niedrigeren kardiovaskulären Risiko verbunden ist: Bei Probanden mit hohem kardiovaskulären Risiko war ein moderater Konsum von Alkohol ( $> 10$  bis  $\leq 20$  g/d für Frauen,  $> 10$  bis  $\leq 30$  g/d für Männer) über 30 Tage mit einer niedrigeren cIMT assoziiert [66].

Auch Entzündungsprozesse sind, wie in Kapitel 1.1.3 beschrieben, Bestandteil der Pathogenese der Arteriosklerose und somit ein Risikofaktor. Bereits gezeigt werden konnte dieser Zusammenhang mit der rheumatoiden Arthritis und dem systemischen Lupus erythematoses [67, 68]. Darüber hinaus steht der Entzündungsmarker CRP in Relation mit der Schwere einer PAVK, der zukünftigen hämodynamischen Funktion und der koronarvaskulären Ereignisse [69]. Auch wurden andere Laborwerte, die eine Entzündung messen können, untersucht. So hat sich herausgestellt, dass die Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR) ein potentieller Biomarker für Patienten mit Arteriosklerose ist [70].

Geographische Unterschiede lassen sich im Erkrankungsalter und Erkrankungsverlauf vor allem bei der Atherosklerose finden. Beispielsweise zeigten Studien, dass die Atherosklerose in Asien und Afrika im Vergleich zu Europa einen milderen Verlauf nimmt [12]. Allerdings gleicht sich die Erkrankungscharakteristik bei Migration z.B. nach Europa oder in die USA an. Dies wird auf die Übernahme des westlichen Lebensstils zurückgeführt, der einen wichtigen Risikofaktor darstellt.

Zwischen der chronischen Niereninsuffizienz und der Arteriosklerose konnten mehrere Verbindungen belegt werden. In dieser Arbeit wird die Niereninsuffizienz sowohl als Risikofaktor und Komorbidität betrachtet [71]. Die chronische Niereninsuffizienz wird unabhängig von der Grunderkrankung als eine chronische Nierenschwäche mit einer Mindestdauer von 3 Monaten definiert. Die Schädigung kann anhand bildgebender Verfahren und einer verminderten GFR (Glomeruläre Filtrationsrate) dargestellt werden. Eine verminderte GFR ist nicht nur assoziiert mit erhöhtem systolischem Blutdruck, sondern auch mit hohem BMI, hohem Blutzucker sowie erhöhtem Gesamt-Cholesterin. Auch konnte belegt werden, dass die chronische Niereninsuffizienz im Stadium 3-5 eine chronische Entzündungsreaktion auf niedrigem Niveau aufweist. Es wurden Korrelation zu oxidativem Stress und anderen Entzündungsparametern gezeigt [72, 73]. Diese zählen ebenfalls zu den wesentlichen Risikofaktoren der Arteriosklerose [74]. Die GFR und die Albuminurie sind, so wurde es in zwei Metaanalysen dargestellt, unabhängig voneinander mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden [75, 76]. Nach einer Studie von Fried et al. beginnt das steigende Mortalitätsrisiko bei einer chronischen Niereninsuffizienz bereits mit leicht erhöhten Kreatininwerten [77, 78]. Die chronische Niereninsuffizienz stellt jedoch auch eine wichtige Komorbidität zum metabolischen Syndrom dar. Die diabetische Nephropathie, eine der Folgen eines schlecht kontrollierten Diabetes mellitus, ist mit 30-40 % die häufigste Ursache der chronischen Niereninsuffizienz. Somit kann die chronische Niereninsuffizienz als Komorbidität angesehen werden [79]. Eine weitere Ursache für eine chronische Niereninsuffizienz kann die Nierenarterienstenose sein [80]. Diese kann sich in einem Circulus vitiosus selbst unterhalten: Die durch die Nierenarterienstenose verursachte verminderte Durchblutung der Nieren führt über Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) zur arteriellen Hypertension, die wiederum die Gefäßverkalkung vorantreibt [81].

### **1.1.6 Diagnostik**

Das Frühstadium der Arteriosklerose verläuft asymptomatisch. Verschiedene diagnostische Maßnahmen können jedoch schon in diesem Zeitpunkt die langsam voranschreitende Arteriosklerose detektieren und Aufschlüsse über ein prädisponiertes und teilweise beeinflussbares Risikoprofil geben. Am sinnvollsten scheint die Kombination mehrerer diagnostischer Schritte.

Zu den diagnostischen Maßnahmen gehört als erstes die gründliche Anamnese über die aufgeführten Risikofaktoren und Beschwerden sowie die körperliche Untersuchung (siehe Abschnitt 1.1.5).

Folgende Laboruntersuchungen sollten bei Patienten mit arteriosklerotischen Erkrankungen nach Guidelines für Patienten mit PAVK und KHK vorgenommen werden [16, 82].

- Lipide: Gesamt-Cholesterin, LDL, HDL, Triglyceride, Non-HDL, ggf. ApoB und Lipoprotein(a)
- Blutzuckerparameter: Nüchtern-Blutzucker, ggf. HbA1c
- Blutbild
- Harnsäure
- Nierenfunktionsparameter: Serum-Kreatinin, GFR
- Urinstatus: Gesamt-Eiweiß (mittels Teststreifen), Mikroalbuminurie, ggf. quantitative Proteinurie

Eine ergänzende Methode, die neben der Messung der cIMT ebenfalls eine einfach durchzuführende und kostengünstige ist, stellt die Erhebung des Knöchel-Arm-Index (ABI) dar. Der ABI stellt nicht nur einen Marker für Arteriosklerose dar, hiermit lässt sich auch eine periphere arterielle Verschlusskrankheit diagnostizieren.

Es gibt viele ähnliche Scores. Der *Framingham Risk Score* wird jedoch aufgeführt, da er in Quellen des Diskusstils Verwendung fand. Der Score, eingeteilt in die Risikokategorien „low/ moderate/ high“, berechnet das 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und das geschätzte vaskuläre Alter auf Grundlage folgender Parameter:

- Geschlecht (dichotom)
- Alter in Gruppen von 30 bis 75 Jahren (metrisch)
- Gesamt-Cholesterin (metrisch)
- HDL-Cholesterin (metrisch)
- systolischem Blutdruck (metrisch)
- Einnahme von Hypertensiva (dichotom)
- Raucherstatus (dichotom)
- Erkrankung Diabetes mellitus (dichotom)

In einer Studie wurde die Aussagekraft des Scores über 25 Jahre geprüft. Dieser Studie zufolge weist der *Framingham Risk Score* für Frauen jeden Alters eine gute Vorhersagekraft für das Lebenszeitrisiko aus. Bei jüngeren Männern sei jedoch die Vorhersage schlechter, sie verbessere sich jedoch im Alter bei einer verbleibenden Lebenserwartung von etwa 10 Jahren [83]. Mit diesem Score lassen sich keine genetischen Prädispositionen berechnen.

Eine relativ neue Methode stellt der *coronary artery calcium* Score (CAC-Score) dar. Für diesen wird das koronare Calcium in einer CT-Untersuchung gemessen. Er korreliert mit kardiovaskulären Endpunkten und wurde daher in die internationalen Leitlinien aufgenommen [84, 85]. Ein Nachteil dieser Methode ist jedoch die Strahlenbelastung. Es wurde festgestellt, dass eine Mehrfachmessung keine Erhöhung der Prognose erzielt [86]. Auch ist die Studienlage bei diesem Score nicht ganz eindeutig. Eine multiethnische Studie zeigte in Patienten mit hohem Risikoprofil ohne vorangegangene Endpunkte keine Risikovorhersage für das *coronary artery calcium* [87]. Aus diesem Grund ist es umso wichtiger, mehrere Methoden zu kombinieren, um auf das kardiovaskuläre Risiko schließen zu können.

### 1.1.7 Prävention und Therapie

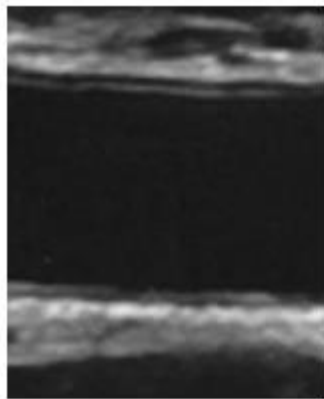
Arteriosklerose ist eine Erkrankung, die bereits im Adoleszenzalter beginnen kann und langsam voranschreitet. Daher ist es nicht nur wichtig, Patienten mit bereits vorhandenen Komorbiditäten, sondern auch gesunde Patienten mit moderatem bis hohem Risikoprofil frühzeitig zu erkennen und medikamentös oder nicht-medikamentös therapieren zu können. Auf diese Weise können die Manifestationen von Arteriosklerose und ihre Folgen (Myokardinfarkt, Schlaganfall, etc.) vermieden werden.

An erster Stelle der Prävention stehen die sogenannten Lifestyle-Änderungen. Eine gesunde Ernährung, regelmäßige sportliche Betätigung und ein Gewicht im Normbereich führen zu einer Reduktion der Mortalität. Bei manifester Arteriosklerose (im fortgeschrittenen Stadium der Arteriosklerose), aber auch bei (noch) asymptomatischen Patienten, kann eine zusätzliche Pharmakotherapie erwogen werden, wie beispielsweise Cholesterinsenker und Thrombozytenaggregationshemmer. Hier kann die Messung der cIMT als Verlaufsparemeter die Wirkung der verschiedenen Therapien messen, wie beispielsweise die Anwendung von Statinen [88]. Dies kann gleichzeitig als Methode angewendet werden, die Patienten zu motivieren, weiterhin einen gesunden Lebensstil anzustreben. Bei einer ausgeprägten symptomatischen Arteriosklerose muss in vielen Fällen interventionell durch Stents und Ballondilatation oder chirurgisch durch einen aortokoronaren Bypass eine Perfusion wiederhergestellt werden.



## 1.2 GRUNDLAGEN DER CIMT-MESSUNG

Die cIMT ist eine sonographisch im B-Mode ermittelte Messgröße, die mit der Dicke der zusammenliegenden Tunica intima und Tunica media korreliert.



- Gefäßlumen

= Intima-Media-Dicke

- Adventitia

**ABBILDUNG 4: SONOGRAPHISCHE DARSTELLUNG DER INTIMA-MEDIA-DICKE AN DER A. CAROTIS COMMUNIS**

Eigene Abbildung

Theoretisch kann sie für jede Arterie bestimmt werden. Aufgrund der oberflächlichen Lage und des geradlinigen Verlaufs bietet sich zur Detektion allerdings besonders die ACC an. Da Arteriosklerose als eine Systemerkrankung beschrieben werden kann, wird angenommen, dass die arteriosklerotischen Veränderungen der Carotiden den Prozessen des übrigen makrovasculären System entsprechen [4–6]. Infolgedessen wird die cIMT als Surrogatparameter für Arteriosklerose angesehen [7].

### 1.2.1 Geschichtliche Aspekte

Den Grundstein für diese Messung legte Paolo Pignoli im Jahre 1984, vier Jahrzehnte nach der ersten Ultraschallanwendung für medizinische Zwecke durch Karl Dussik 1942 [8, 89, 90]. In den darauffolgenden Jahrzehnten entwickelte sich die Methode mit stetigem technischem Fortschritt weiter. In den frühen 90er Jahren stellte die Messung der cIMT bereits eine weit bekannte Methode dar und war Gegenstand vieler Publikationen. Es konnten in den publizierten Metaanalysen erhebliche Unterschiede in der verwendeten Messmethode festgestellt werden [11, 91, 92]: Während in den frühen 90er Jahren für Publizierende noch Unklarheiten bestanden, ob die schallkopfnah oder schallkopferne Wand gemessen werden (*Cardiovascular Health Study*, CHS, 1992, USA), welcher Schallkopf verwendet werden, wie häufig gemessen werden und ob der Durchschnittswert oder der Maximalwert in die Statistik miteingehen sollte, konzentrierten sich die meisten Publizierenden in den späten 90er Jahren schon einheitlich auf eine Messung der schallkopfernen Wand mit mehreren Messpunkten [93].

Im Mannheimer Konsensus konnte sich darauffolgend auf eine umfassendere Empfehlung zur Standardisierung geeinigt werden [94]. Es wurden viele der aufgeführten Unklarheiten in dieser Publikation behoben.

### 1.2.2 Aktuell empfohlene Methodik

Im Mannheimer Konsensus wird folgende Methodik empfohlen [94]:

- Linearschallkopf > 7MHz
- Frame Rate > 15 (optimal 25) Hz mit Eindringtiefe 30-40 mm
- Dynamic Range 60 dB
- Messung im Longitudinalschnitt, horizontale Ausrichtung
- Mehrfachmessung innerhalb eines Segmentes von 10 mm (solange das Gefäß gerade verläuft bzw. keine Tortuosität vorliegt)
- Messung in einer plaquefreien Region in einer Entfernung von mindestens 5 mm von der Karotisbifurkation
- Erhebung von IMT max, IMT mean sowie Plaquelast
- Erhebung an beiden Körperseiten
- Messung in der Diastole

Die Sinnhaftigkeit der cIMT-Messung wurde bereits in vielen Studien belegt, sodass sie auch in der aktuellen Studienlage Verwendung findet [95–98]. Wie oben bereits aufgelistet empfiehlt der Mannheimer Konsensus die für die cIMT ermittelten Maximalwerte (IMT max) und Durchschnittswerte (IMT mean) von 100-150 durchgeführten Messungen sowie die Plaquelast aufzuführen. Es gibt jedoch nur wenige Studien, die einen Vergleich zwischen der IMT max und IMT mean herstellen [99, 100]. Ein Beispiel stellt die IMPROVE-Studie aus dem Jahr 2017 dar, die in einem prospektiven Studiendesign 3711 Probanden zwischen 54-79 Jahren in einem Follow-Up von 3 Jahren untersuchte [100]. Diese Studie mittelte die gemessenen Abschnitte der IMT mean in einem plaquefreiem Areal der ACC über eine Länge von 1 cm und verglich sie in additiven Studienmodellen mit der IMT max. Das Ergebnis zeigte, dass beide Parameter adjustiert für Risikofaktoren unabhängig voneinander zerebrovaskuläre Ereignisse vorhersagen können, jedoch nur die IMT max koronare Ereignisse vorhersagen kann. Die Autoren Amato et al. schlagen daraufhin eine gemeinsame Betrachtung der Parameter zusätzlich zur Erhebung des Framingham Risk Scores vor.

### 1.2.3 Aktuelle Studienlage

Viele aktuelle Studien beschreiben die cIMT in verschiedenen Zusammenhängen. Häufig wird die cIMT hierbei als einfach zu bestimmender makrovaskulärer Surrogatparameter verwendet [95–98]. Aufgrund der großen Studienbreite erfolgt an dieser Stelle eine Beschränkung der

Publikationen. Wichtig zu nennen sind die folgenden zwei Metaanalysen: Lorenz et al. veröffentlichten 2012 eine Metaanalyse, in der 71 % der bis dato weltweit durchgeführten Studien zur cIMT, insgesamt 16 große Kohortenstudien, zusammengeführt wurden. Sie stellten fest, dass sich das relative Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei einer Zunahme der cIMT um 0,1 mm um den Faktor 1,15 erhöht [11].

Den Ruijter et al. untersuchten im gleichen Jahr, ob die Messung der cIMT zusätzlich zur Erhebung des *Framingham Risk Scores* einen Zugewinn an Vorhersagekraft für das vaskuläre Risiko (Myokardinfarkt und Schlaganfall) bringt [101]. Sie fanden zwar eine Verbesserung der Vorhersagekraft für einen Zeitraum von 10 Jahren, schlussfolgerten jedoch nicht, dass dies von klinischer Bedeutung sei.

Dass in der Metaanalyse von Lorenz et al. im durchschnittlich 7 Jahre dauernden Follow-Up keine Assoziation zwischen ermittelter cIMT-Progression und klinischen Endpunkten gefunden werden konnte, begründen die Autoren im zu langsamen biologischen Voranschreiten der Intima-Media-Dicke [11]. Eikendal et al. untersuchten nachfolgend in 2015 eine gezielte Gruppe von Erwachsenen unter 45 Jahren ohne kardiovaskuläre Erkrankungen [102]. Es wurde eine deutlich längere Zeitspanne als bei den zuvor publizierten Metaanalysen gewählt. In einem 16,3 Jahre langen Follow-Up konnte sodann unabhängig von Risikofaktoren eine Assoziation zu Myokardinfarkt und Stroke gezeigt werden.

#### **1.2.4 Internationale Leitlinien zur Intima-Media-Dicke**

Die *American College of Cardiology Foundation (ACCF)/ American Heart Association (AHA)* empfehlen die Messung der cIMT bei intermediärem Risiko bei Erwachsenen ohne vorausgegangene kardiovaskuläre Komplikation mit einem Empfehlungsgrad IIa (Evidenzgrad B). Sie empfehlen die Messung jedoch nicht grundsätzlich bei einem ersten kardiovaskulärem Event (Myokardinfarkt, zerebrovaskulärer Insult) [103, 104].

Die *European Society of Hypertension (ESH)/ European Society of Cardiology (ESC)* Guidelines sehen in der Messung der cIMT einen hohen kardiovaskulärer Vorhersagewert, hohe Verfügbarkeit, gute Reproduzierbarkeit sowie Wirtschaftlichkeit [105]. Die Guidelines zur Behandlung der arteriellen Hypertonie betrachten eine cIMT > 0,9 mm bereits als Endorganschaden [105]. Die ESH/ ESC empfehlen die Messung bei asymptomatischen Patienten bei vermuteter stabilen KHK mit Empfehlungsgrad IIa (Evidenzgrad C) sowie bei intermediärem Risiko mit einem Empfehlungsgrad IIa (Evidenzgrad B) [82]. Das Risiko wird anhand des Heart Scores der EAPC gemessen.

### 1.3 ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Der Mannheimer Konsensus empfiehlt von den 100-150 automatisch durchgeführten Messungen die IMT max und IMT mean, wie auch die Plaquelast aufzuführen. Wenngleich diese Empfehlung eine Einschätzung anhand mehrerer Variablen ermöglicht, gibt es bisher wenige Forschungsergebnisse dazu, welcher dieser sonographischen Parameter die höchste Aussagekraft hat und als Surrogatparameter verwendet werden soll.

Das Ziel dieser Arbeit war, in einem realitätsgetreuen Patientenkollektiv die Messung der cIMT als möglicher solider und nicht-invasiver Surrogatparameter für Arteriosklerose zu untersuchen und die Standardisierung der cIMT-Messung zu verbessern. Dafür wurde der Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren sowie besonderen Manifestationen der Arteriosklerose (KHK, PAVK) und den oben genannten sonographischen Messparameter bei einer Stichprobe von 305 Patienten untersucht. Zunächst wurden die kardiovaskulären Risikofaktoren, welche in signifikanter Relation oder Korrelation zu den sonographischen Messparametern standen, detektiert. Anschließend wurde mithilfe einer logistischen Regressionsanalyse der Zusammenhang von KHK und PAVK mit der cIMT und der Plaquelast getestet. Es wurde überprüft, ob dieser Zusammenhang unabhängig von den signifikanten kardiovaskulären Risikofaktoren bestehen bleibt. Um die Belastbarkeit der verwendeten Methodik zu prüfen, wurde untersucht, welcher Einfluss die Zuhilfenahme eines EKGs bei der Messgenauigkeit nimmt und ob dies notwendig ist.

### 1.4 FRAGESTELLUNGEN

- Ist die verwendete Methodik zulässig zur Bestimmung der cIMT? Ist eine wie im Mannheimer Consensus empfohlene EKG-getriggerte Messung der cIMT sinnvoll?
- Ist die cIMT ein valider Surrogatparameter für die Einschätzung des kardiovaskulären Risikos?
- Kann die cIMT auch bei Patienten höheren Alters als Surrogatparameter für die Einschätzung des kardiovaskulären Risikos verwendet werden?
- Ist die IMT max ein zuverlässiger Surrogatparameter für die Einschätzung des kardiovaskulären Risikos als die IMT mean?
- Ist die cIMT der linken ACC ein zuverlässiger Surrogatparameter für die Einschätzung des kardiovaskulären Risikos als die cIMT der rechten ACC?
- Ist die Plaquelast der Karotiden ein geeigneter Prognoseparameter für kardiovaskuläre Endpunkte als die cIMT?

## 2 MATERIAL UND METHODEN

### 2.1 RETROSPEKTIVER TEIL

#### 2.1.1 Patientenrekrutierung

In der retrospektiven Studie wurden Patienten aufgenommen, die im Zeitraum von Oktober 2013 bis Dezember 2016 das Klinikum Südstadt Rostock für eine routinemäßige Messung der cIMT besucht hatten. Die Gesamtpopulation setzt sich aus 305 in chronologischer Reihenfolge rekrutierten Patienten zusammen. Alle hinzugezogenen Messungen wurden von einem erfahrenden Angiologen erstellt. Die Patienten stammten zum größten Teil aus den Abteilungen der Inneren Medizin. Es wurden auch Patienten aus der osteologischen Sprechstunde, der rheumatologischen Fachambulanz und mit dem geringsten Anteil aus der Chirurgie aufgenommen. Es wurden im Weiteren auch ambulant vorstellig gewordene Patienten rekrutiert, wenn sie die Voraussetzungen für die Einschlusskriterien erfüllt hatten.

#### 2.1.2 Phase der Datenerhebung

Die Patientenrekrutierung des retrospektiven Teils dieser Arbeit erfolgte 2016 bis Januar 2017 vor der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO). Die Patienten wurden in chronologischer Reihenfolge aus dem Archiv der angiologischen Funktionsdiagnostik rekrutiert. Auch wenn Patienten mehrere Male zu der Untersuchung erschienen waren, wurde nur ein Datensatz pro Patienten verwendet. Anschließend wurden die weiteren Daten für den jeweiligen Patienten aus dem Krankenhausinformationssystem (Isoft) entnommen. Dazu gehörten alle elektronischen Dokumente, wie Epikrisen, Diagnoselisten, Medikamente, Laborparameter und Untersuchungsprotokolle. Zusätzlich wurden Daten (Aufnahmebögen, Pflegeprotokolle) im hauseigenen Archiv aus Patientenakten entnommen, um zur Vervollständigung der Datensätze beizutragen. Patienten, bei denen anamnestische Daten (Größe, Gewicht, Raucherstatus, *pack years* (PY)) in der Akte nicht zu finden waren, wurden telefonisch kontaktiert, um die fehlenden Daten zu komplettieren. Weiterhin wurden freundlicherweise für 56 Patienten fehlende Laborwerte (HbA1c, Gesamt-Cholesterin, HDL, LDL) von jeweiligen Hausärzten bereitgestellt. Wenige Patienten konnten telefonisch nicht erreicht werden oder waren nicht bereit, eine Auskunft zu geben. Bei 9 Patienten konnte aus diesem Grund der BMI nicht berechnet werden und bei 31 Patienten fehlte der Raucherstatus.

#### 2.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Patientendaten wurden nicht mit eingeschlossen, bei denen bei der Dokumentation der Ultraschalluntersuchung Lücken aufgetreten waren oder offensichtlicher Messfehlers vorlag. Im

Weiteren wurden Patienten, die vor der cIMT-Bestimmung im Bereich der Halsarterien operiert wurden, von vornherein nicht in die Studie aufgenommen.

### 2.1.4 Allgemeine Daten

Folgende Parameter wurden in die initiale Datensatztafel aufgenommen. Nicht jeder dieser Parameter wird jedoch in die Ergebnisse dieser Studie mit eingehen. Die Diagnosen sind zum Zeitpunkt der cIMT-Messung bereits gestellt worden. Ein Follow-Up wird in dieser Studie nicht mit aufgenommen.

- |                          |                                |
|--------------------------|--------------------------------|
| - Alter                  | - diabetische Stoffwechsellage |
| - Geschlecht             | - PAVK                         |
| - Größe, Gewicht, BMI    | - KHK                          |
| - systolischer Blutdruck | - Niereninsuffizienz           |
| - Raucherstatus, PY      | - Hyperlipoproteinämie         |
| - Alkoholabusus          |                                |

Es wurden die Manifestationen der Arteriosklerose zum Zeitpunkt der cIMT-Messung erfasst. Zerebrovaskuläre Endpunkte zeichnen sich in dieser Arbeit als vorangegangener Herzinfarkt und/ oder Schlaganfall ab.

Die Diagnosen arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit sowie Myokardinfarkt und Schlaganfall wurden den Diagnoselisten der Epikrisen entnommen.

Patienten wurde zusätzlich eine arterielle Hypertonie im Nachhinein diagnostiziert, wenn er oder sie unter antihypertensiver Therapie stand und/ oder bei mehr als zwei Messungen einen Blutdruck von über 140 mmHg systolisch oder 90 mmHg diastolisch vorlag.

Die Diagnose Diabetes mellitus wurde gestellt, wenn der Patient Antidiabetika einnahm und/ oder ab einem HbA1c-Wert ab 6,5 %. Es wurde zunächst zwischen Typ 1 und Typ 2 unterschieden. In die Auswertung dieser Arbeit ging jedoch die Gesamtdiagnose Diabetes mellitus aufgrund der geringen Fallzahl des Typ 1 ein.

Angaben zur koronaren Herzkrankheit wurden aufgeschlüsselt in drei Gruppen erhoben (siehe Tabelle 3.2). Es wurde zwischen Patienten mit aortokoronarem Bypass, zwischen Patienten nach koronarangiographischer Intervention mit interventionswürdigen Stenosen und anamnestischer Dokumentation der Diagnose unterschieden.

Analog wurde mit der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit vorgegangen.

Gewicht, Körpergröße, Raucher- und Alkoholstatus wurde entweder den Epikrisen, den Aufnahmebögen, der Pflegeanamnese oder den telefonischen Selbstaussagen entnommen. Angaben mit unterschiedlicher Quelle wurden miteinander verglichen. Dabei wurde darauf geachtet, stets die Daten zu verwenden, die im zeitlichen Zusammenhang mit der cIMT-Messung

standen. Bei sich widersprechenden Datenaufzeichnungen wurde das handschriftliche Original bevorzugt.

Der BMI der Patienten wurde mittels von Größe und Gewicht zum Messzeitpunkt mit unten stehender Formel berechnet.

$$\text{BMI} = \frac{\text{Gewicht in kg}}{(\text{Größe in m})^2}$$

Der Raucherstatus wurde unterteilt in aktiver Raucher, ehemaliger Raucher oder Nicht-Raucher. Die PY wurden mit unten aufgeführter etablierter Formel berechnet oder den ärztlichen Angaben entnommen.

$$\text{PY} = (\text{Pro Tag gerauchte Zigarettenpackungen}) \times (\text{Anzahl Raucherjahre})$$

Darüber hinaus wurde die Medikamentenanamnese zum Zeitpunkt der cIMT-Messung der folgenden Gruppen in diese Studie mitaufgenommen: Diuretika, Antihypertensiva, Vasodilatoren, Antidiabetika, Lipidsenker, Thrombozytenaggregationshemmer, direkte und indirekte orale Antikoagulantien.

### **2.1.5 Laborparameter**

Die erhobenen Laborparameter entstammen dem Klinikum Südstadt Rostock und umliegenden Haus- und Facharztpraxen.

## **2.2 PROSPEKTIVER TEIL**

### **2.2.1 Rekrutierung, Datenerhebung, Ein- und Ausschlusskriterien**

Die 52 Probanden der Pilotstudie wurden innerhalb September bis Oktober 2017 rekrutiert und untersucht. Es wurden Probanden im Alter von 18 und 29 Jahren gesucht, die nicht an Erkrankungen litten, die eine Auswirkung auf die Gefäße haben könnten, wie beispielsweise Diabetes mellitus, Hypertonie, oder Bindegewbserkrankungen. Aus Gewicht und Größe der Probanden wurde der BMI berechnet. Dieser war bei allen Probanden unter 30 kg/m<sup>2</sup>.

Ein Raucher sowie eine am Marfan-Syndrom erkrankte Person wurden nachträglich von der Studie ausgeschlossen, da sie einen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen. Die Anzahl reduzierte sich somit auf 50 Probanden. Alle Teilnehmer mussten eine Beschreibung des Verfahrens mit den verbundenen Risiken lesen und eine Einverständniserklärung unterschreiben. Es kam bei Erhebung zu keinem Datenverlust.

**Einschlusskriterien:**

- Alter: 18-29 Jahre
- BMI: < 30 kg/m<sup>2</sup>

**Ausschlusskriterien:**

- Diabetes mellitus
- arterielle Hypertonie
- Hyperlipoproteinämie
- Positive Raucheranamnese, > 1 PY
- Erkrankungen des Bindegewebes
- Gefäßmalformationen

## **2.3 DURCHFÜHRUNG DER KAROTISSONOGRAPHIE UND BESTIMMUNG DER INTIMA-MEDIA-DICKE**

Die Messungen wurden an die Empfehlungen vom Mannheimer Konsensus 2012 (Touboul et al.) angelehnt durchgeführt [94]. Für weitere Details sei auf den Grundlagenteil verwiesen (Abschnitt 2.4).

Alle eingehenden Messungen für die 305 Patienten der retrospektiven Studie wurden von einem erfahrenen Ultraschalluntersucher aus der Routine des Klinikums Südstadt Rostock entnommen. Die Messungen für die Probanden des prospektiven Teils wurden von der Verfasserin dieser Dissertation nach Instruktion und Übungszeit selbst und nach dem gleichen Messprinzip erhoben.

Die Bestimmung der cIMT erfolgte mit Ultraschall im B-Mode. Zur Verwendung kam das Gerät LOGIQ E9 bei der retrospektiven Erhebung und das Gerät LOGIQ P7 bei der prospektiven Erhebung. Beide Geräte sind von der Firma GE und erfüllen den erforderlichen technischen Standard. Zur Untersuchung kam ein Linearschallkopf mit 9 MHz zum Einsatz.

Der Patient nahm auf einer Untersuchungsfläche auf dem Rücken Platz. Im Vorfeld der Messung wurden die Halsgefäße A. carotis communis, die A. carotis interna und die A. carotis externa im Verlauf betrachtet. Es wurde zusätzlich festgehalten, ob fokale Läsionen, Plaques sowie Stenosen in den untersuchten Arterien vorlagen. Laut Mannheimer Konsensus (Touboul et al.) wurden Plaques definiert als “[...] fokale Struktur, welche das arterielle Lumen um mindestens 0,5 mm oder 50 % der umliegenden cIMT überschreiten oder eine gemessene cIMT von >1,5 mm im Durchschnitt haben [...]“ [94]. Plaques galten als bewiesen, wenn sie in beiden Schnittebenen darstellbar waren. Die cIMT stellt sich physiologisch als schmale Doppelkontur dar (siehe Abbildung 5). Zur Messung der cIMT wurde der Schallkopf auf die Haut über der ACC aufgesetzt. Eine Darstellung der ACC erfolgte zunächst im Transversalschnitt. Im



Longitudinalschnitt wurde nach einer horizontalen Ausrichtung des Gefäßverlaufs das Bild eingefroren (siehe Abbildung 5).



**ABBILDUNG 5: BESTIMMUNG DER CIMT DER RECHTEN ACC IM B-MODE, EKG-GETRIGGERT**  
Eigene Abbildung

Für den prospektiven Teil der EKG-getriggerten Messung konnte in diesem Schritt mittels Cine-loop die Enddiastole (R-Zacke im EKG) aufgesucht werden. Für die Auswahl des Messfeldes wurde stets die schallkopferne Wand im Longitudinalschnitt in einer Entfernung 10 mm kaudal der Karotisbifurkation mit 100 Messpunkten (entsprechend 4,5 mm) verwendet. Dieser Ort sollte „frei von Plaques“ sein [94]. Aus diesen 100 Messpunkten berechnete das Gerät einen Durchschnittswert (IMT mean) und einen Maximalwert (IMT max). Die Untersuchung erfolgte bei allen Patienten auf beiden Körperseiten.

## 2.4 STATISTISCHE ANALYSE

Die Sammlung der Datensätze erfolgte mit dem Programm Excel Version 2010. Die statistische Analyse wurde mit dem Programm SPSS 22 von IBM erstellt. Grafiken wurden mit SPSS, R und Excel erstellt. Die Bestimmung der Teststärke wurde mit dem freien Programm G\*Power 3.1 (von Franz Faul, Universität Kiel) berechnet.

### 2.4.1 Signifikanzniveau

Das Signifikanzniveau wurde folgendermaßen festgelegt (angelehnt an Krentz, S. 16 [106]):

$^{ns}p \geq 0,05$	nicht signifikant
$*p < 0,05$	signifikant
$**p < 0,01$	sehr signifikant
$***p < 0,001$	hoch signifikant

### 2.4.2 Normalverteilung

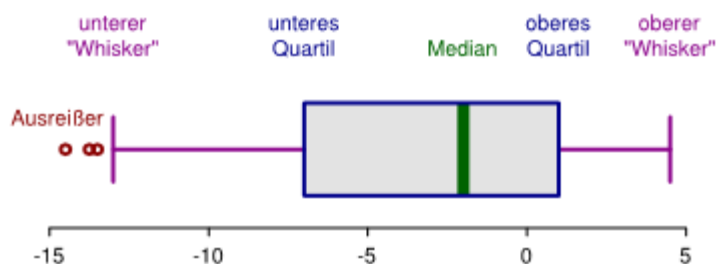
Eine Normalverteilung für alle cIMT-Werte wurde mit dem Shapiro-Wilks-Test überprüft. Das Signifikanzniveau für diesen Test wurde bei 0,05 vorgenommen.

#### 2.4.2.1 Schiefe und Kurtosis

Die Schiefe beschreibt die Symmetrie einer Verteilung. Eine positive Schiefe ist als rechtsschief (mit vielen kleinen Werten), eine negative Schiefe als linksschief (mit vielen großen Werten) definiert. Die Kurtosis, auch Exzess genannt, beschreibt die Wölbung der Verteilung. Eine positive Kurtosis erscheint spitz, eine negative Kurtosis wird als abgeflacht angesehen. Bei einer positiven Kurtosis sind weniger Daten an den Rändern der Verteilung. Eine Schiefe und Kurtosis von 0 kennzeichnen eine perfekte Normalverteilung. Die Prüfung, ob Schiefe und Kurtosis signifikant von der Normalverteilung abweichen, erfolgte über den Betrag des Quotienten aus dem Wert der Schiefe bzw. Kurtosis und seinem Standardfehler. Eine signifikante Schiefe bzw. eine signifikante Kurtosis wurde bei Werten größer als 1.96 zum Signifikanzniveau von 5 % definiert.

### 2.4.3 Graphische Darstellung

Zur graphischen Darstellung der berechneten Ergebnisse kamen neben Streudiagrammen, Kreis- und Balkendiagrammen (Histogrammen) auch Boxplot-Diagramme zum Einsatz, welche es besonders gut ermöglichen, die Verteilung verschiedener Variablen miteinander zu vergleichen.



**ABBILDUNG 6: BEISPIEL EINES BOXPLOT-DIAGRAMMS**

Quelle: [commons.wikimedia.org/wiki/File:Elements\\_of\\_a\\_boxplot.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Elements_of_a_boxplot.svg)

Die Spannweite zieht sich über den gesamten Datensatz, umfasst also die gesamte Ausdehnung des Boxplots inklusive der Ausreißer. Der Interquartilsabstand (IQR) stellt den Wertebereich dar, zwischen dem sich die mittleren 50 % der Daten befinden und entspricht demnach den Bereich zwischen dem 25 % und dem 75 % Quartil.

### **2.4.4 Korrelations- und Signifikanztests**

Für Korrelationen zwischen zwei metrischen Stichproben kam der Spearman-Rho-Korrelationstests zum Einsatz, da dieser den monotonen Zusammenhang misst (die Pearson-Korrelation misst den linearen Zusammenhang) und eher robust gegenüber Ausreißern ist. Er nimmt stets Werte zwischen -1 und +1 an. Ein Wert von 0 entspricht der Abwesenheit einer Korrelation. Je stärker ein Wert um -1 bzw. +1 liegt, desto stärker ist die negative bzw. positive Korrelation. Zur Veranschaulichung dienen Streudiagramme, die den linearen Zusammenhang graphisch darstellen.

Sollten zwei nicht-metrische Variablen auf signifikanten Zusammenhang untersucht werden, wurde eine Kreuztabelle erstellt und der Chi-Quadrat-Test angewendet.

Bei den vorliegenden nicht-normalverteilten Daten konnte der Mann-Whitney-U-Test zum Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben durchgeführt werden. Lagen mehr als zwei Parameter vor, wurde a priori, um auf Signifikanz zu prüfen, der Kruskal-Wallis-Test verwendet.

### **2.4.5 Logistische Regression**

Zur Überprüfung eines multivariaten Zusammenhangs wurde eine logistische Regression durchgeführt. Als abhängige Variable fungierten die Manifestationen der Arteriosklerose (KHK und PAVK) beziehungsweise die Endpunkte (Myokardinfarkt und Schlaganfall). Als unabhängige Variablen wurden die cIMT, die Plaquelast und die Risikofaktoren für Arteriosklerose gewählt. Für diese wurde zunächst eine univariate logistische Regression durchgeführt. Waren die Risikofaktoren in der univariaten Regression signifikant, wurden sie im Anschluss in der multivariaten Analyse berücksichtigt. Waren in den ersten multivariaten Analysen mehrere Parameter signifikant, wurde bis diesen eine weitere Analyse durchgeführt. In der Multivariaten Analyse erfolgte eine Adjustierung für die zuvor signifikanten Variablen, um festzustellen, ob der beobachtete signifikante Zusammenhang auch unabhängig von den kardiovaskulären Risikofaktoren bestehen bleibt. Zusätzlich konnte mittels der Odds Ratio die Stärke der Korrelation zwischen gleich skalierten Variablen verglichen werden.

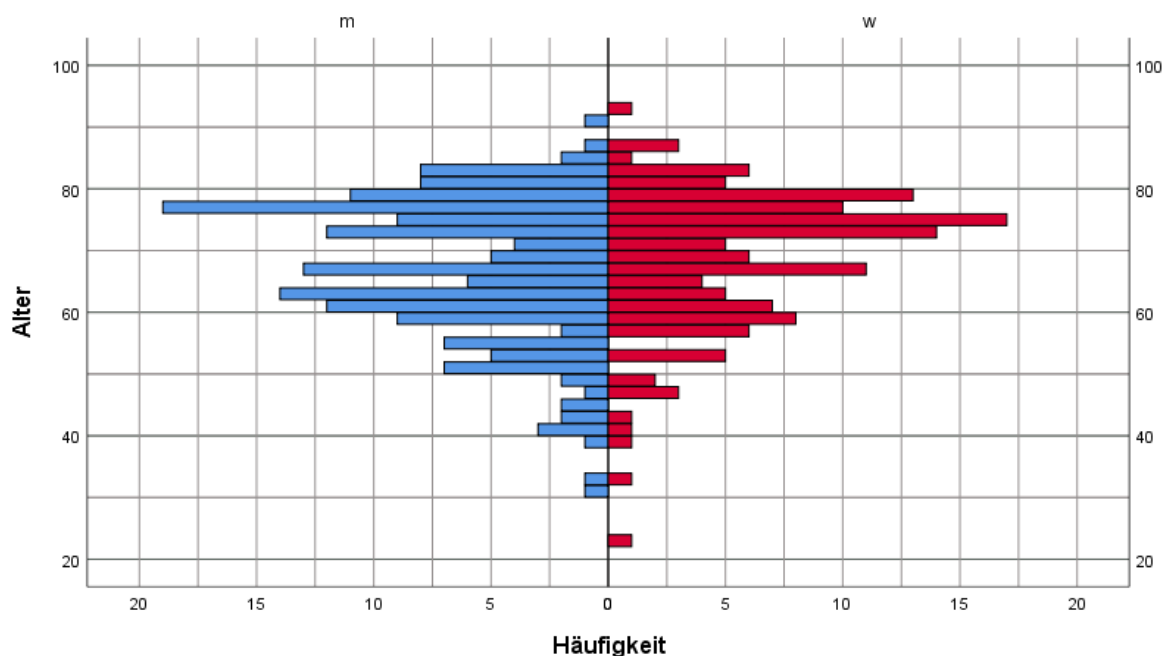
### 3 ERMITTELTE ERGEBNISSE DES RETROSPEKTIVEN TEILS

In den folgenden Abschnitten erfolgt die Beschreibung des retrospektiven Teils dieser Studie. Insgesamt gingen 305 Datensätze in die Studie mit ein.

#### 3.1 ALLGEMEINE DATEN

##### 3.1.1 Anthropometrische Daten und allgemeine Risikofaktoren

Von den 305 Patienten waren 168 männlich und 137 weiblich. Das mittlere Alter zum Untersuchungszeitpunkt betrug 67 ( $\pm 12,5$ ) Jahre. Die Altersverteilung wurde in Abbildung 7 dargestellt.



**ABBILDUNG 7: ALTERSVERTEILUNG DER GESAMTPOPULATION**

Erstellt mit SPSS. Aufgeteilt nach Männern (m) und Frauen (w)

In der folgenden Tabelle sind weitere Informationen über das Alter, die Körpergröße, das Körpergewicht, den BMI, den Nikotinkonsum in PY sowie über den systolischen Blutdruck zusammengefasst. Die p-Werte im Vergleich zwischen Männern (m) und Frauen (w) wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test berechnet.

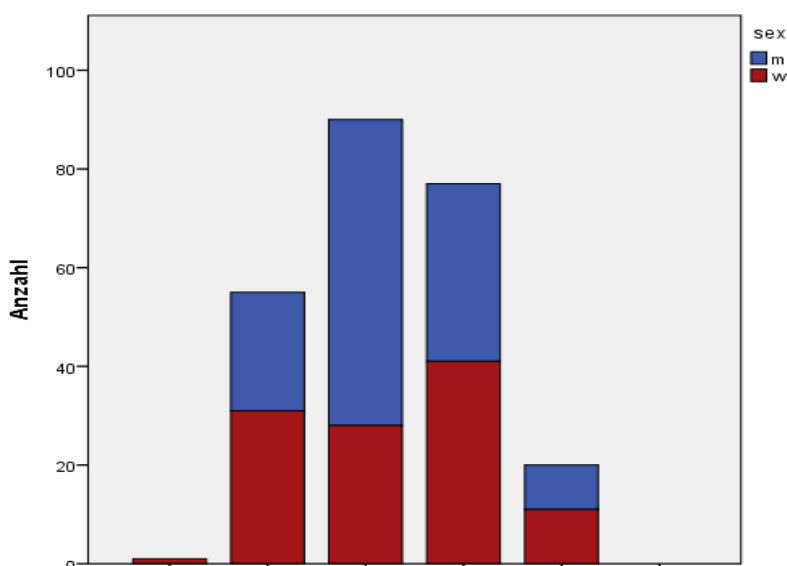
Der Mittelwert des BMIs beträgt insgesamt 28,8 ( $\pm 6,1$ ) kg/m<sup>2</sup> (Median: 27,7 kg/m<sup>2</sup>). Im Vergleich mit der Gewichtsverteilung nach der WHO-Klassifikation wird deutlich, dass mehr als die Hälfte der Probanden übergewichtig sind (siehe Kapitel 3.1.4). 33 % wiesen einen BMI

über 30 kg/m<sup>2</sup> auf. Der Mittelwert des systolischen Blutdrucks war gegenüber einem Normbereich von 120-129 mmHg im Gesamtkollektiv mäßig erhöht. Für Größe, Gewicht und PY konnten signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern gefunden werden.

**TABELLE 3.1: BASISWERTE**

Parameter		N	Min	Max	M ± SD	p-Werte
Alter [Jahre]	gesamt	305	23	92	67,3 (11,7)	0,161
	m	168	30	90	66,4 (11,9)	
	w	137	23	92	68,4 (11,5)	
Größe [m]	gesamt	294	1,45	2,02	1,70 (0,10)	0,001***
	m	161	1,5	2,02	1,67 (0,08)	
	w	133	1,45	1,86	1,63 (0,07)	
Gewicht [kg]	gesamt	295	40	160	83,5 (19,3)	0,001***
	m	162	59	156	88 (18,1)	
	w	133	40	160	77,9 (19,3)	
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	gesamt	294	17,3	55,4	28,8 (6,1)	0,42
	m	161	18,5	50,4	28,4 (5,5)	
	w	133	17,3	55,4	29,2 (6,7)	
PY [Schachteln/Tag]	gesamt	217	0	80	9,6 (16,6)	0,001***
	m	117	0	80	13,2 (18,9)	
	w	100	0	60	5,3 (12,3)	
sysRR [mmHg]	gesamt	287	90	200	136 (19,7)	0,156
	mf	158	90	190	134 (19,1)	
	w	129	90	200	138 (20,2)	

*Anmerkung.* N: Stichprobenanzahl; Min: Minimum, Max: Maximum, M ± SD: Mittelwert ± Standardabweichung; p-Werte berechnet mit MW-Test zwischen Männern (m) und Frauen (w), Signifikanzniveau: \*p < 0,05, \*\*p < 0,01, \*\*\*p ≤ 0,001 p-Werte zwischen Männern (m) und Frauen (w)

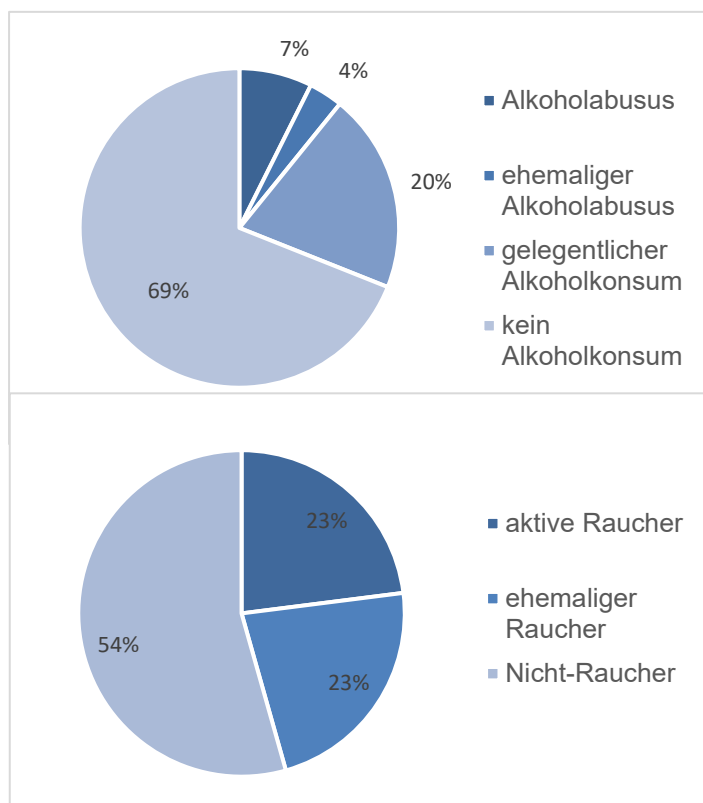


**ABBILDUNG 8: GEWICHTSVERTEILUNG NACH WHO-KLASSIFIKATION**

*Anmerkung.* Aufgeteilt nach Männer (m) und Frauen (w)

Die nebenstehende Abbildung 9 zeigt den prozentualen Anteil der Raucher- und Alkoholkonsumenten des Gesamtkollektivs.

54 % der Patienten gaben an, noch nie geraucht zu haben. Bei 125 aktiven oder ehemaligen Rauchern konnte ein mittlerer Wert von 30 PY ermittelt werden. 140 Patienten (69 %) gaben an, keinen oder wenig Alkohol zu konsumieren. Eine positive Raucheranamnese ( $p=0,005$ ) und ein Alkoholabusus ( $p=0,003$ ) wurde bei Frauen signifikant mittels Chi-Quadrat-Test weniger häufig erhoben.



**ABBILDUNG 9: RAUCHERSTATUS (N=274) UND ALKOHOLKONSUM (N=203)**

### 3.1.2 Erhobene Diagnosen der Gesamtpopulation

Die Tabelle 3.2 listet die relevanten Erkrankungen und die vaskulären Endpunkte der Gesamtpopulation auf. Aufgeführt wurden:

#### Risikofaktoren:

- arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz, Hyperlipoproteinämie

#### Manifestationen der Arteriosklerose:

- KHK, PAVK
- vaskuläre Endpunkte: Myokardinfarkt, Schlaganfall

An einer arteriellen Hypertonie waren die meisten Patienten erkrankt (91 %). 5 % dieser Patienten nahmen zum Zeitpunkt der sonographischen Untersuchung keine antihypertensive Dauermedikation ein. In mehr als einem Drittel der Fälle wurde eine diabetische Stoffwechsellage oder eine KHK festgestellt. 46 von 305 Patienten (16 %) litten an arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und KHK zugleich. Die PAVK stellte die makrovaskuläre Erkrankung (mit Ausnahme der Endpunkte) mit der niedrigsten Prävalenz dar. Für die chronische Niereninsuffizienz im höheren Stadium  $>3$  nach KDIGO konnten nur wenige Fallzahlen verzeichnet werden.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern wurde im Zusammenhang mit der KHK festgestellt ( $p=0,001^{***}$ , berechnet mit dem Chi-Quadrat-Test).

**TABELLE 3.2: DIAGNOSEN DES GESAMTKOLLEKTIVS**

<b>Erkrankung</b>	<b>n (%)</b>	<b>m (%)</b>	<b>w (%)</b>
<b>arterielle Hypertonie</b>	278 (91,1)	157 (93,5)	121 (88,3)
<b>Diabetes mellitus</b>			
DM Typ 1	5 (1,6)	3 (1,8)	2 (1,5)
DM Typ 2	102 (33,4)	59 (35,1)	43 (31,4)
Summe	107 (35,0)	62 (36,9)	45 (32,8)
<b>chronische Niereninsuffizienz</b>			
KDIGO St. 1-5	46 (15,1)	20 (11,9)	26 (19,0)
KDIGO St. 3	34 (11,1)	16 (9,5)	18 (12,1)
KDIGO St. 4-5	3 (0,1)	1 (0,1)	2 (0,1)
<b>Hyperlipidproteinämie</b>	131 (43,0)	73 (43,5)	58 (42,3)
<b>KHK</b>			
nur anamnestisch erhoben	45 (14,8)	34 (20,2)	11 (8,0)
Stents/ Herzkatheter	47 (15,4)	29 (17,3)	18 (13,1)
OP	23 (7,5)	18 (10,7)	5 (3,6)
Summe	115 (37,7)	81 (48,0)	34 (25,0)
<b>PAVK</b>			
nur anamnestisch erhoben	17 (5,6)	8 (4,8)	9 (6,6)
Stents	3 (1,0)	3 (1,8)	0 (0,0)
OP	12 (3,9)	6 (3,6)	6 (4,4)
Summe	32 (10,5)	17 (10,1)	15 (10,9)
MI	34 (11,1)	27 (16,1)	7 (5,1)
Schlaganfall	29 (9,5)	13 (7,7)	16 (11,7)
MI und Schlaganfall	5 (1,6)	3 (1,8)	2 (1,5)

*Anmerkung.* N=305, m (Männer)=168, w (Frauen)=137; Häufigkeit der Stichprobe (n) in absoluten Zahlen; Anteil in Prozent (%) von n bzw. m oder w; MI: Herzinfarkt, DM: Diabetes mellitus, KHK: Koronare Herzkrankheit, PAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit

### 3.1.3 Laborparameter

Die zwei nächsten Tabellen zeigen die deskriptive Statistik der nicht-normalverteilten Laborparameter. In den unten stehenden Tabellen wurden die Referenzwerte aufgeführt [107].

Die p-Werte im Vergleich zwischen Männern (m) und Frauen (w) wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test berechnet. In beiden Tabellen wurden die Patienten nach Alter und Geschlecht in Gruppen eingeteilt, um sie mit altersadaptierten Normwerten vergleichen zu können. Es wurden zuerst die Laborparameter Kreatinin, GFR, Gesamt-Cholesterin, HDL, LDL und Triglyceride betrachtet. In der darauffolgenden Tabelle wird der HbA1c gesondert betrachtet, um diesen nach Geschlecht und Diabeteserkrankung aufzutrennen.

Das Kreatinin lag im Mittel grenzwertig im Normbereich; ebenso wie die GFR, die sich unterhalb des Normbereichs befand. Die Lipidwerte (Gesamt-Cholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyceride) lagen mit dem Mittelwert sowohl in der Altersgruppe unter 55 als auch über 55 Jahren im Referenzbereich. Für Kreatinin und die Fette außer den Triglyceriden konnten Unterschiede zwischen Männern und Frauen festgestellt werden. Das HDL-Cholesterin hatte den niedrigsten p-Wert und somit die größte Signifikanz. Im Vergleich zwischen männlichen und weiblichen Teilnehmern (n = 10-23) der jüngeren Altersgruppen konnten keine signifikanten p-Werte ermittelt werden.

**TABELLE 3.3: LABORPARAMETER**

Parameter		n	M (IQR)	Norm 1	Norm 2	p-Werte
Kreatinin [µmol/L]	m/w	294	74 (31)		<100	0,001***
	m ≥ 50	147	84 (34)	72 - 127 <sup>3</sup>		
	w ≥ 50	125	69 (22)	72 - 127 <sup>3</sup>		
GFR [ml/min]	m/w	270	80,5 (35,3)		>90	0,019
	m	146	84,5 (38,3)			
	w	124	78,5 (32,1)			
Gesamt-Cholesterin [mmol/L]	m/w	231	5,5 (2,1)		<5,2	0,001**
	m ≥ 55	103	5,0 (2,0)	4,5 - 6,2 <sup>2</sup>		
	w ≥ 55	93	5,7 (2,0)	5,1 - 7,2 <sup>2</sup>		
HDL [mmol/L]	m/w	217	1,3 (0,5)		0,8-1,8	0,001***
	m	119	1,1 (0,4)	0,7 - 1,68		
	w	98	1,4 (0,5)	0,85 - 1,99		
LDL [mmol/L]	m/w	217	3,3 (3,2)		<3,4	0,029*
	m ≥ 55	99	3,0 (1,6)	2,33 - 5,57 <sup>2</sup>		
	w ≥ 55	86	3,3 (1,7)	2,59 - 6,09 <sup>2</sup>		

*Anmerkung.* n: Stichprobe für Männer (m) und Frauen (w); M (IQR): Median (Interquartilsbereich); Norm 1: Referenzwerte aus K. Dörner 2013, Norm 2: Referenzwerte aus dem Labor des Klinikum Südstadt Rostock; 1 Referenzwerte für 50-Jährige, 2 Referenzwerte für 60-Jährige, 3 Referenzwerte für w/m über 50 Jahre; Signifikanzniveau berechnet mit MW-Test: \*p < 0,05: signifikant; \*\*p < 0,01: sehr signifikant; \*\*\*p < 0,001: hoch signifikant



In der Tabelle 3.4 wurde der HbA1c aufgetrennt nach Alter aufgeführt. Patienten, die ein höheres Alter erlangten, wiesen einen besser eingestellten Blutzucker auf als die jüngeren Patienten.

**TABELLE 3.4: HBA1C-WERTE [%]**

Diagnose	Gruppe	N	M	SD	Normwerte <sup>1</sup>	p-Werte
Nicht-Diabetiker	m/w	66	5,7	0,42	3,0 - 6,0	
	m < 65	16	5,76	0,43		0,14
	w < 65	7	5,47	0,34		
	m ≥ 65	20	5,77	0,5		0,723
	w ≥ 65	23	5,67	0,36		
Diabetiker	m/w	71	8,2	2,34		
	m < 65	21	9,39	2,77	5,0 - 6,5	0,197
	w < 65	9	8,01	2,17		
	m ≥ 65	20	7,96	1,5	5,0 - 7,0	0,019*
	w ≥ 65	21	7,34	2,26		

*Anmerkung.* M: Mittelwert, SD: Standardabweichung, Angaben in der Einheit %; p-Werte zwischen Männern (m) und Frauen (w) der verschiedenen Altersgruppen; Signifikanzniveau: \*p < 0,05: signifikant; \*\*p < 0,01: sehr signifikant; \*\*\*p < 0,001: hoch signifikant, <sup>1</sup>Referenzwerte aus K. Dörner 2013

## 3.2 INTIMA-MEDIA-DICKE

Die Messung der cIMT erfolgte an der ACC und sind in der Einheit mm aufgeführt. Der Messvorgang und die Bedeutung der einzelnen Parameter wurden im Kapitel 1.2 beschrieben. Die Nomenklatur der Intima-Media-Dicken wird folgendermaßen fortgeführt:

IMT R mean	cIMT der rechten ACC, Durchschnittswert
IMT R max	cIMT der rechten ACC, Maximalwert
IMT L mean	cIMT der linken ACC, Durchschnittswert
IMT L max	cIMT der linken ACC, Maximalwert

### 3.2.1 Testung auf Normalverteilung

Nach dem Shapiro-Wilks-Test waren die vier aufgeführten Parameter nicht normalverteilt ( $p$ -Wert = 0,001). Tabelle 3.5 zeigt weitere statistische Kenngrößen der vier cIMT-Werte, die zur Beschreibung der Art der Verteilung dienen.

Die Verteilung aller untersuchten cIMT beschrieb eine positive Schiefe, da die Quotienten aus Schiefe und Standardfehler der Schiefe einen Wert deutlich über der Grenze 1,96 ergaben. Schiefe und Kurtosis nahmen in der Reihenfolge der Aufzählung in der unten stehenden Tabelle zu. Demnach wies die größte Schiefe und Kurtosis IMT L max auf. Zudem war die Varianz und der Abstand zwischen zwei Quartilen eines Boxplot-Diagramms bei IMT L max am größten von den vier ermittelten cIMTs.

**TABELLE 3.5: KURVENBESCHREIBUNG**

Parameter [mm]	Varianz	IQR	Schiefe	SF	Q1	Kurtosis	SF	Q2
<b>IMT R mean</b>	0,034	0,26	0,758	0,14	5,4	1,468	0,28	5,3
<b>IMT R max</b>	0,045	0,25	1,052	0,14	7,5	2,211	0,28	8,0
<b>IMT L mean</b>	0,047	0,27	1,161	0,14	8,3	2,309	0,28	8,3
<b>IMT L max</b>	0,065	0,29	1,344	0,14	9,6	2,668	0,28	9,6

*Anmerkung.* N: gesamt = 305; m (Männer) = 168, w (Frauen) = 137, IQR: Interquartilbereich, SF: Standardfehler, Q1: Quotient aus Schiefe und SF, Q2: Quotient aus Kurtosis und SF

### 3.2.2 Deskriptive Statistik

Es wird im Folgenden die deskriptive Statistik der cIMT gezeigt (siehe Tabelle 3.6). Die Aufteilung nach Männern und Frauen erfolgte, um den Risikofaktor männliches Geschlecht darzustellen.

Männer wiesen eine breitere cIMT auf als Frauen. Es fiel auch auf, dass die Werte der linken ACC größer waren als auf der rechten Seite.

**TABELLE 3.6: DESKRIPTIVE STATISTIK DER INTIMA-MEDIA-DICKE**

Parameter [mm]	m		w		p-Wert
	Median (IQR)	M ± SD	Median (IQR)	M ± SD	
<b>IMT R mean</b>	0,82 (0,25)	0,82 ± 0,19	0,80 (0,23)	0,80 ± 0,18	0,312
<b>IMT R max</b>	0,92 (0,24)	0,95 ± 0,22	0,88 (0,27)	0,92 ± 0,20	0,191
<b>IMT L mean</b>	0,83 (0,29)	0,85 ± 0,22	0,77 (0,24)	0,81 ± 0,21	0,113
<b>IMT L max</b>	0,93 (0,31)	0,98 ± 0,27	0,90 (0,28)	0,93 ± 0,23	0,168

*Anmerkung.* N= 305; m (Männer) = 168, w (Frauen) = 137; IQR: Interquartilbereich, M ± SD: Mittelwert ± Standardabweichung, p-Wert Bestimmung mit MW-Test zwischen m und w

### 3.3 ZUSAMMENHÄNGE KARDIOVASKULÄRER RISIKOFAKTOREN MIT DER INTIMA-MEDIA-DICKE

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der anamnestisch ermittelten Daten und der Laborparameter aus Kapitel 3.1 mit der Intima-Media-Dicke verglichen und korreliert. Die p-Werte dieses Kapitels wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test bestimmt und die Korrelationen nach Spearman dargestellt.

#### 3.3.1 Alter

Die Korrelationen aller cIMT-Messwerte mit dem Alter der Patienten wurden in Tabelle 3.7 dargestellt. Die unten stehenden Abbildungen zeigen jeweils die IMT mean und IMT max der rechten und der linken ACC in Zusammenhang mit dem Alter. Es wurden lineare Trendlinien eingefügt, um die Korrelation mit dem Alter grafisch darzustellen. In beiden Darstellungen wurde deutlich, dass die cIMT signifikant mit dem Alter korrelierte.

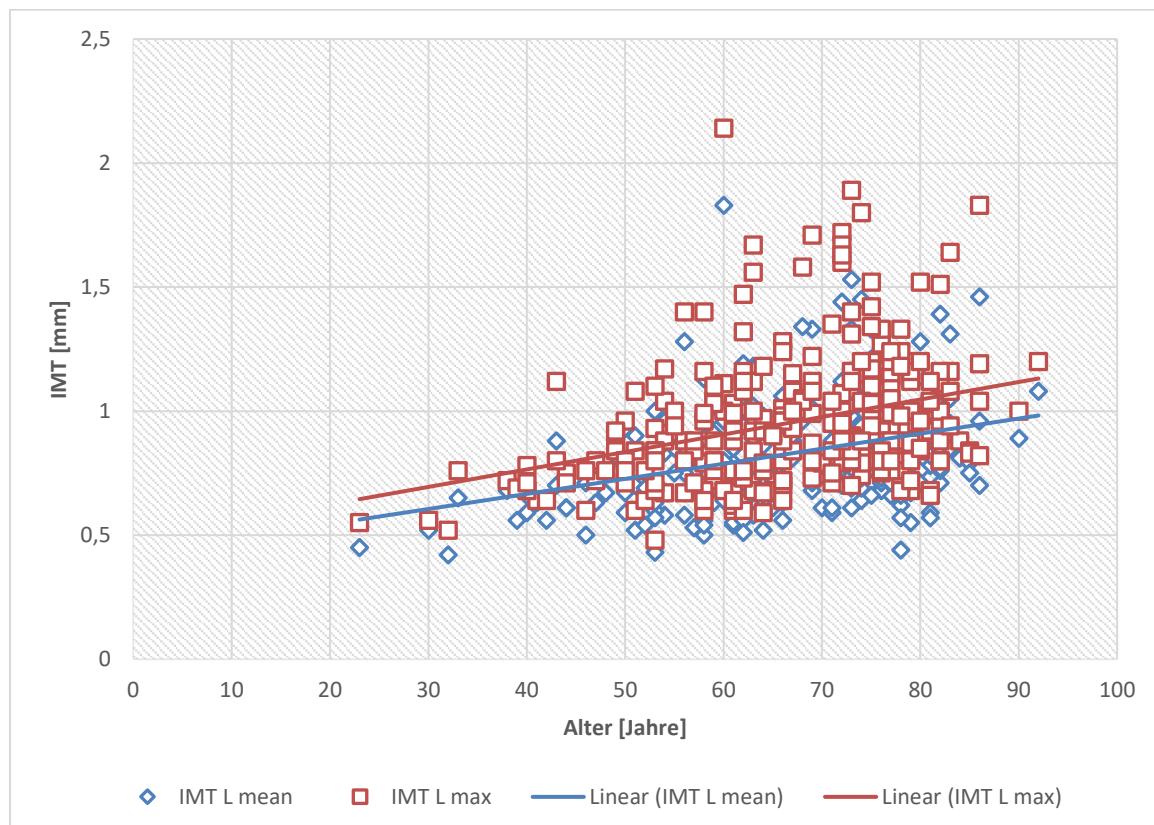
**TABELLE 3.7: KORRELATIONEN MIT DEM ALTER**

	m		w	
<b>IMT R mean</b>				
$r_s$	0,367***		0,299***	
p	0,001		0,001	
<b>IMT R max</b>				
$r_s$	0,357***		0,316***	
p	0,001		0,001	
<b>IMT L mean</b>				
$r_s$	0,308***		0,388***	
p	0,001		0,001	
<b>IMT L max</b>				
$r_s$	0,316***		0,394***	
p	0,001		0,001	

*Anmerkung.* N = 305, m (Männer) = 168, w (Frauen) = 137;  $r_s$ : Korrelationskoeffizient nach Spearman; Signifikanzniveau: \*p < 0,05: signifikant; \*\*p < 0,01: sehr signifikant; \*\*\*p < 0,001: hoch signifikant



**ABBILDUNG 10: ZUSAMMENHANG DER RECHTEN CIMT MIT DEM ALTER**



**ABBILDUNG 11: ZUSAMMENHANG DER LINKEN CIMT MIT DEM ALTER**

### 3.3.2 Adipositas und Blutdruck

Im Weiteren ergaben die Ergebnisse der Korrelation nach Spearman einen Zusammenhang zwischen der rechten cIMT mit dem BMI und dem systolischen Blutdruck. Dies konnte allerdings nur für die weiblichen Studienteilnehmer gezeigt werden.

**TABELLE 3.8: KORRELATIONEN MIT BMI UND BLUTDRUCK**

Parameter [mm]	Body-Mass-Index		systolischer Blutdruck	
	m (N=161)	w (N=133)	m (N=158)	w (N=129)
<b>IMT R mean</b>				
$r_s$	0,004	0,186*	-0,025	0,181*
p	0,963	0,032	0,757	0,04
<b>IMT R max</b>				
$r_s$	0,039	0,218*	0,007	0,192*
p	0,627	0,012	0,934	0,029
<b>IMT L mean</b>				
$r_s$	-0,024	0,105	-0,071	0,23**
p	0,764	0,228	0,375	0,009
<b>IMT L max</b>				
$r_s$	0,061	0,104	-0,034	0,242**
p	0,444	0,232	0,675	0,006

*Anmerkung.*  $r_s$ : Korrelationskoeffizient nach Spearman; Signifikanzniveau: \*p < 0,05: signifikant; \*\*p < 0,01: sehr signifikant; \*\*\*p < 0,001: hoch signifikant

### 3.3.3 Nikotin- und Alkoholkonsum

Zwischen PY und cIMT konnten im Korrelationstest nach Spearman keine signifikanten Korrelationen gefunden werden. Ebenfalls konnte mit dem Mann-Whitney-U-Test kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Rauchverhalten und der cIMT oder dem Alkoholkonsum und der cIMT ermittelt werden.

### 3.3.4 Laborparameter

Unter den erhobenen Laborparametern konnte ein Zusammenhang von Harnstoff mit der cIMT der linken ACC gefunden werden. Für keine weiteren Laborparameter konnten signifikante Korrelationen mit der cIMT festgestellt werden. Für weitere Details sei auf den Anhang verwiesen (Tabelle 8.4).

### 3.3.5 Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und chronische Niereninsuffizienz

Zur Untersuchung weiterer Risikofaktoren wurden die folgenden Diagnosen auf Zusammenhänge mit der cIMT untersucht (siehe folgende Tabelle).

Die stärksten Signifikanzen konnten für die arterielle Hypertonie gezeigt werden. Die 27 Patienten ohne einen arteriellen Hypertonus hatten im Vergleich zu den Erkrankten signifikant niedrigere cIMT-Werte. Allerdings konnte dieser hoch signifikante Zusammenhang nur für die Frauen festgestellt werden. Auch bei den unter Diabetes mellitus erkrankten Frauen konnte im Vergleich zu den Gesunden eine breitere cIMT gemessen werden. Dies war jedoch nur auf der linken Körperseite signifikant.

**TABELLE 3.9: ARTERIELLE HYPERTONIE UND CIMT**

Parameter [mm]			m	w
<b>IMT R mean</b>	Nein	M (IQR)	0,75 (0,14)	0,67 (0,16)
	Ja	M (IQR)	0,83 (0,26)	0,81 (0,25)
		p	0,123	0,001***
<b>IMT R max</b>	Nein	M (IQR)	0,88 (0,19)	0,72 (0,11)
	Ja	M (IQR)	0,92 (0,28)	0,91 (0,24)
		p	0,09	0,001***
<b>IMT L mean</b>	Nein	M (IQR)	0,77 (0,30)	0,64 (0,14)
	Ja	M (IQR)	0,83 (0,29)	0,79 (0,24)
		p	0,385	0,001***
<b>IMT L max</b>	Nein	M (IQR)	0,88 (0,31)	0,75 (0,19)
	Ja	M (IQR)	0,93 (0,31)	0,92 (0,28)
		p	0,287	0,001***

*Anmerkung.* M (IQR): Median (Interquartilsbereich), M: Median, p: p-Wert, berechnet mit dem MW-Test; Signifikanzniveau: \*p < 0,05: signifikant; \*\*p < 0,01: sehr signifikant; \*\*\*p < 0,001: hoch signifikant

**TABELLE 3.10: DIABETES MELLITUS UND CIMT**

Parameter (mm)			m	w
IMT R mean	Nein	M (IQR)	0,82 (0,23)	0,77 (0,22)
	Ja	M (IQR)	0,82 (0,29)	0,84 (0,26)
		p	0,459	0,12
IMT R max	Nein	M (IQR)	0,91 (0,24)	0,88 (0,24)
	Ja	M (IQR)	0,96 (0,28)	0,98 (0,24)
		p	0,116	0,018
IMT L mean	Nein	M (IQR)	0,80 (0,26)	0,75 (0,22)
	Ja	M (IQR)	0,89 (0,31)	0,85 (0,26)
		p	0,309	0,01*
IMT L max	Nein	M (IQR)	0,89 (0,28)	0,84 (0,22)
	Ja	M (IQR)	1,00 (0,32)	0,98 (0,23)
		p	0,055	0,008**

*Anmerkung.* M (IQR): Median (Interquartilsbereich), M: Median, p: p-Wert, berechnet mit dem MW-Test; Signifikanzniveau: \*p < 0,05: signifikant; \*\*p < 0,01: sehr signifikant; \*\*\*p < 0,001: hoch signifikant

### 3.4 PLAQUELAST

Tabelle 3.11 zeigt Häufigkeiten von Wandverdickungen, Plaques und Stenosen in absoluten Zahlen und in Prozenten der jeweiligen Stichgruppen.

Von allen Patienten wurden nur bei 15 % keine Anzeichen für Arteriosklerose in der sonographischen Untersuchung festgestellt. Diese Patienten hatten demnach weder eine verbreiterte cIMT, noch eine Plaquelast, oder eine Stenose. Bei der überwiegenden Mehrheit von drei Vierteln waren Plaques vorhanden (positive Plaquelast). Eine Stenose konnte nur bei einem Sechstel dokumentiert werden. Unterschiede zwischen den Geschlechtern konnten mittels Pearson-Chi-Quadrat-Test für die Plaquelast, jedoch nicht für das Auftreten von Stenosen, signifikant festgestellt werden ( $p=0,001$ ).

**TABELLE 3.11: HÄUFIGKEITEN VON PLAQUES UND STENOSEN**

Befund		N	m	w
keine Zeichen für Arteriosklerose		47 (15,4 %)	14 (8,3 %)	33 (24,1 %)
Plaque	nein	74 (24,3 %)	28 (16,7 %)	46 (33,6 %)
	ja	231 (75,7 %)	140 (83,3)	91 (66,4 %)
Stenose	nein	256 (83,9 %)	140 (83,3)	116 (84,7 %)
	ja	49 (16,1 %)	28 (16,7 %)	21 (15,3 %)

*Anmerkung.* N = 305; m (Männer) = 168, w (Frauen) = 137; Häufigkeit der Stichproben (N, m, w) in absoluten Zahlen; Anteil in Prozent (%) der Stichproben (N, m, w)

### 3.5 ZUSAMMENHÄNGE KARDIOVASKULÄRER RISIKOFAKTOREN MIT DER PLAQUELAST

In diesem Kapitel soll äquivalent zum vorangegangenen Kapitel untersucht werden, welche der zuvor betrachteten arteriosklerotischen Risikofaktoren einen Einfluss auf die Plaquelast in den untersuchten Arterien nehmen.

#### 3.5.1 Alter

In unten stehender Kreuztabelle konnte gezeigt werden, dass ein höheres Alter in dieser Studie mit der Plaquelast in Verbindung stand.

**TABELLE 3.12: ZUSAMMENHANG VON PLAQUELAST UND ALTER**

		n	Median	Mittelwert
Plaque	N	305	69	67,32
	nein	74	61	59,22
	ja	231	72	69,91
p		0,001***		

*Anmerkung.* p: p-Wert, berechnet mit dem MW-Test; Signifikanzniveau: \* $p < 0,05$ : signifikant; \*\* $p < 0,01$ : sehr signifikant; \*\*\* $p < 0,001$ : hoch signifikant



### 3.5.2 Adipositas, Blutdruck, Nikotin- und Alkoholkonsum

Ein Zusammenhang konnte zwischen dem Vorhandensein von Plaques und einem erhöhten BMI oder systolischem Blutdruck nicht gefunden werden. Ebenso hatten Nicht-Raucher oder Nicht-Alkoholiker im Vergleich zu ehemaligen oder noch aktiven Konsumenten nicht signifikant weniger häufig Plaques in ihren Arterien. Der Zusammenhang zwischen PY und dem Auftreten von Plaques fällt im Mann-Whitney-U-Test mit einem p-Wert von 0,053 knapp nicht signifikant aus.

### 3.5.3 Laborparameter

In den im Anschluss vorgestellten Tabelle 3.13 und

Tabelle 3.14 erfolgte analog die Betrachtung der Laborwerte. Die Signifikanztestung wurde mit dem Mann-Whitney-Test durchgeführt.

Die Plaquelast war signifikant mit Kreatinin, GFR und Harnstoff assoziiert. Im Gegensatz zu den Nierenparametern konnte für die Lipidwerte (Gesamt-Cholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin, Triglyceride) kein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten von Plaque gezeigt werden.

**TABELLE 3.13: ZUSAMMENHANG VON PLAQUE MIT LABORWERTEN**

	Kreatinin			GFR			Harnstoff		
	n	$\tilde{x}$	$\bar{x}$	n	$\tilde{x}$	$\bar{x}$	n	$\tilde{x}$	$\bar{x}$
<b>Plaque</b>	294	74	84,88	270	80,5	80,32	240	6	10,12
	71	70	74,52	65	91	89,53	52	5,1	15,93
	223	78	88,17	205	78	77,4	188	6,1	8,51
p	0,001***			0,003**			0,008**		

**TABELLE 3.14: ZUSAMMENHANG VON PLAQUE MIT FETTEN**

	Cholesterin			HDL			LDL			Triglyceride		
	n	$\tilde{x}$	$\bar{x}$	n	$\tilde{x}$	$\bar{x}$	n	$\tilde{x}$	$\bar{x}$	n	$\tilde{x}$	$\bar{x}$
<b>Plaque</b>	231	5,5	5,55	217	1,3	1,42	217	3,3	3,24	210	1,75	2,11
	61	5,7	5,99	56	1,3	1,47	56	3,5	3,38	53	1,6	2,32
	170	5,3	5,39	161	1,24	1,41	161	3,2	3,19	157	1,8	2,04
p	0,120			0,601			0,333			0,612		

Anmerkung zu Tabelle 3.13. und 3.14.  $\tilde{x}$  : Median,  $\bar{x}$ : Mittelwert; p: p-Wert, berechnet mit dem MW-Test; Signifikanzniveau: \*p < 0,05: signifikant; \*\*p < 0,01: sehr signifikant; \*\*\*p < 0,001: hoch signifikant

### 3.5.4 Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und chronische Niereninsuffizienz

Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Diagnosen arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und chronischer Niereninsuffizienz mit dem Auftreten von Plaques (siehe unten stehende Kreuztabelle). Ermittelte p-Werte wurden mit den Chi-Quadrat-Test erhoben.

Es gab keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern.

**TABELLE 3.15: ZUSAMMENHANG VON PLAQUE MIT RISIKOFAKTOREN/ KOMORBIDITÄT**

		<b>Arterielle Hypertonie</b>		<b>Diabetes mellitus</b>		<b>Chronische Niereninsuffizienz</b>	
		nein	ja	nein	ja	nein	ja
<b>Plaque</b>	<b>nein</b>	15	59	54	17	68	6
	<b>ja</b>	12	219	135	90	191	40
<b>p</b>		0,001***		0,014*		0,001***	

*Anmerkung.* Signifikanzniveau: \*p < 0,05: signifikant; \*\*p < 0,01: sehr signifikant; \*\*\*p < 0,001: hoch signifikant

### **3.6 MULTIVARIATE ANALYSE MIT ARTERIOSKLEROSE ALS MANIFESTATIONEN IN KHK, PAVK, MYOKARDINFARKT UND SCHLAGANFALL**

In den folgenden Tabellen wurden die Manifestationen von Arteriosklerose (KHK und PAVK) sowie die vaskulären Endpunkte (Myokardinfarkt und Schlaganfall (Stroke)) im Zusammenhang mit den Parametern der sonographischen Untersuchung (cIMT, Plaquelast) untersucht. Hierzu erfolgte eine logistische Regression (siehe Tabelle 3.16 bis 3.19) adjustiert für die erhobenen Risikofaktoren. Es wurden nur die Parameter multivariat analysiert, die einzeln (univariat) signifikant sind.

Die vier erhobenen cIMT-Parameter, die Plaquelast sowie Alter, Geschlecht, GFR und Cholesterin zeigten in der univariaten Regression einen Zusammenhang mit der KHK (siehe Tabelle 3.16). Adjustiert für die Risikofaktoren konnte dieser Zusammenhang nur noch für die IMT L max und die Plaquelast gezeigt werden. Alter und Geschlecht sind Risikofaktoren mit starkem Einfluss auf die KHK.

Analog konnte für die PAVK ein Zusammenhang mit IMT R max, IMT L max, der Plaquelast, sowie Diabetes mellitus, den PY und der GFR gezeigt werden (siehe Tabelle 3.17). Patienten, die an PAVK erkrankt waren, wiesen signifikant höhere IMT max Werte auf.

Die Odds Ratio wies in den univariaten Analysen mit KHK und PAVK für die IMT max höhere Werte auf als für die IMT mean.

In Bezug auf den Myokardinfarkt waren mehrere Risikofaktoren univariat signifikant: Geschlecht, Alkoholabusus, der systolische Blutdruck und das Cholesterin. Jedoch konnte nur die Plaquelast einen univariaten Zusammenhang mit der Inzidenz des Myokardinfarktes zeigen. Dies konnte jedoch nicht adjustiert für Risikofaktoren erhoben werden. 95 % der Probanden, die einen Myokardinfarkt erlitten hatten, wiesen eine Plaquelast auf. Insbesondere das Geschlecht zeigte zudem einen hohen Zusammenhang.

Patienten, die einen zerebralen Insult erlitten hatten, wiesen signifikant häufiger Plaques sowie signifikant erhöhte Werte in der IMT R max auf. Die Erkrankten waren im Übrigen älter als die gesunden Patienten. Adjustiert für die Risikofaktoren bestand kein signifikanter Zusammenhang.

**TABELLE 3.16: UNIVARIATE UND MULTIVARIATE LOGISTISCHE REGRESSION MIT DER ABHÄNGIGEN VARIABLE KHK**

Univariat:	KHK	keine KHK	Odds Ratio	unteres KI 95%	oberes KI 95%	p-Wert
IMT R mean <sup>1</sup>	0,84 (0,22)	0,78 (0,24)	4,152	1,167	14,775	0,028*
IMT R max <sup>1</sup>	0,96 (0,24)	0,88 (0,26)	5,208	1,686	16,084	0,004**
IMT L mean <sup>1</sup>	0,86 (0,26)	0,76 (0,28)	6,001	1,978	18,207	0,002**
IMT L max <sup>1</sup>	1,00 (0,28)	0,88 (0,26)	5,954	2,266	15,644	0,001***
Plaquelast <sup>2</sup>	106 (92%)	125 (66%)	6,124	2,912	12,882	0,001***

**multivariat:** korrigiert für Alter, Geschlecht, GFR, Gesamt-Cholesterin

	OR	unteres KI 95%	oberes KI 95%	p-Wert
IMT R mean <sup>1</sup>	1,801	0,330	9,833	0,497
IMT R max <sup>1</sup>	2,447	0,568	10,549	0,23
IMT L mean <sup>1</sup>	2,674	0,814	8,788	0,105
IMT L max <sup>1</sup>	3,106	1,109	8,700	0,031*
Plaquelast <sup>2</sup>	3,577	1,621	7,894	0,002*

*Anmerkung.* KHK ja=115, KHK nein=190; Metrische Daten<sup>1</sup>: Angabe von Median (IQR); Nominalskalierte Daten<sup>2</sup>: Angabe von relativen Werten (Prozentangabe); OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall; Signifikanzniveau: \*p < 0,05: signifikant; \*\*p < 0,01: sehr signifikant; \*\*\*p < 0,001: hoch signifikant

**TABELLE 3.17: UNIVARIATE UND MULTIVARIATE LOGISTISCHE REGRESSION MIT DER ABHÄNGIGEN VARIABLE PAVK**

Univariat:	PAVK	keine PAVK	Odds Ratio	oberer KI 95%	unterer KI 95%	p-Wert
IMT R mean <sup>1</sup>	0,84 (0,33)	0,80 (0,25)	4,038	0,631	25,810	0,140
IMT R max <sup>1</sup>	0,98 (0,29)	0,91 (0,25)	5,139	1,096	24,102	0,038*
IMT L mean <sup>1</sup>	0,86 (0,27)	0,79 (0,26)	3,980	0,882	17,966	0,072
IMT L max <sup>1</sup>	0,99 (0,26)	0,92 (0,30)	3,966	1,140	13,791	0,030*
Plaquelast <sup>2</sup>	32 (90%)	273 (10%)	5,373	1,252	23,054	0,024*

**Multivariat:** adjustiert für Diabetes mellitus, PY, GFR

	OR	unteres KI 95%	oberes KI 95%	p-Wert
IMT R max <sup>1</sup>	10,427	1,607	67,646	0,014*
IMT L max <sup>1</sup>	3,746	0,705	19,867	0,121
Plaquelast <sup>2</sup>	>1000	0,000	0,000	0,997

*Anmerkung.* PAVK ja=32, PAVK nein=273; Metrische Daten<sup>1</sup>: Angabe von Median (IQR); Nominalskalierte Daten<sup>2</sup>: Angabe von relativen Werten (Prozentangabe); OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall; Signifikanzniveau: \*p < 0,05: signifikant; \*\*p < 0,01: sehr signifikant; \*\*\*p < 0,001: hoch signifikant

**TABELLE 3.18: UNIVARIATE UND MULTIVARIATE LOGISTISCHE REGRESSION MIT DER ABHÄNGIGEN VARIABLE MYOKARDINFARKT**

Univariat:	MI	kein MI	Odds Ratio	unterer KI 95%	oberer KI 95%	p-Wert
<b>IMT R mean<sup>1</sup></b>	0,84 (0,27)	0,80 (0,25)	1,724	0,293	10,136	0,547
<b>IMT R max<sup>1</sup></b>	0,96 (0,24)	0,91 (0,25)	1,422	0,304	6,660	0,655
<b>IMT L mean<sup>1</sup></b>	0,82 (0,32)	0,79 (0,25)	1,343	0,297	6,074	0,702
<b>IMT L max<sup>1</sup></b>	0,92 (0,41)	0,92 (0,29)	1,608	0,461	5,613	0,456
<b>Plaquelast<sup>2</sup></b>	37 (95%)	194 (73%)	6,866	1,613	29,222	0,009**

**Multivariat:** korrigiert für Geschlecht, Alkoholabusus, systolischen Blutdruck, Gesamt-Cholesterin

	OR	unteres KI 95%	oberes KI 95%	p-Wert
<b>Plaquelast<sup>2</sup></b>	>1000	0,000	0,000	0,997

*Anmerkung.* MI ja=39, MI nein=266; Metrische Daten<sup>1</sup>: Angabe von Median (IQR); Nominalskalierte Daten<sup>2</sup>: Angabe von relativen Werten (Prozentangabe); OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall; Signifikanzniveau: \*p < 0,05: signifikant; \*\*p < 0,01: sehr signifikant; \*\*\*p < 0,001: hoch signifikant

**TABELLE 3.19: UNIVARIATE UND MULTIVARIATE LOGISTISCHE REGRESSION MIT DER ABHÄNGIGEN VARIABLE STROKE**

Univariat:	Stroke	kein Stroke	Odds Ratio	unterer KI 95%	oberer KI 95%	p-Wert
<b>IMT R mean<sup>1</sup></b>	0,83 (0,26)	0,80 (0,26)	3,265	0,527	20,241	0,204
<b>IMT R max<sup>1</sup></b>	0,98 (0,38)	0,91 (0,25)	4,840	1,063	22,025	0,041*
<b>IMT L mean<sup>1</sup></b>	0,80 (0,29)	0,79 (0,26)	1,546	0,319	7,497	0,588
<b>IMT L max<sup>1</sup></b>	0,97 (0,29)	0,92 (0,26)	1,563	0,415	5,890	0,509
<b>Plaquelast<sup>2</sup></b>	32 (94%)	199 (73%)	5,789	1,353	24,772	0,018*

**Multivariat:** adjustiert für Alter, LDL-Cholesterin

	OR	unteres KI 95%	oberes KI 95%	p-Wert
<b>IMT R max<sup>1</sup></b>	5,776	0,819	40,716	0,078
<b>Plaquelast<sup>2</sup></b>	7,409	0,941	58,335	0,057

*Anmerkung.* Stroke ja=34, Stroke nein=271; Metrische Daten<sup>1</sup>: Angabe von Median (IQR); Nominalskalierte Daten<sup>2</sup>: Angabe von relativen Werten (Prozentangabe); OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall; Signifikanzniveau: \*p < 0,05: signifikant; \*\*p < 0,01: sehr signifikant; \*\*\*p < 0,001: hoch signifikant

## 4 ERMITTELTE ERGEBNISSE DES PROSPEKTIVEN TEILS

In den folgenden Abschnitten erfolgt die Beschreibung des prospektiven Teils dieser Studie. Insgesamt gingen 50 Datensätze in die Studie mit ein. Von jedem der 50 Probanden wurden die gleichen allgemeinen Daten erhoben und die gleichen Messungen durchgeführt. Pro Teilnehmer wurden 8 Intima-Media-Dicken bestimmt.

### 4.1 ALLGEMEINE DATEN

Die Probanden waren zwischen 17 und 29 Jahre alt. Das mittlere Alter betrug 24 Jahre. Es nahmen 27 Männer und 23 Frauen teil. Der Anteil des männlichen Geschlechts lag bei 54 %.

### 4.2 INTIMA-MEDIA-DICKE

Die Messung der cIMT erfolgte an der ACC und sind in der Einheit mm aufgeführt. Die Durchführung der Messung wurde im Kapitel 2.3 beschrieben. Die Nomenklatur der Intima-Media-Dicken wird folgendermaßen fortgeführt:

IMT L/R max/mean	cIMT der ACC, ohne EKG-Triggerung
IMT L/R max/mean EKG	cIMT der ACC, mit EKG-Triggerung
IMT max/ mean (EKG)	cIMT, mit und ohne EKG-Triggerung

#### 4.2.1 Testung auf Normalverteilung

Tabelle 4.1 zeigt die Ergebnisse des Tests auf Normalverteilung zusammen mit den Normalverteilung beschreibenden Parametern.

Nach dem Shapiro-Wilks-Test waren die aufgeführten Parameter IMT R max EKG, IMT L max sowie IMT L max EKG nicht normalverteilt ( $p < 0,05$ ). Nur der Parameter IMT R mean zeigte eine positive Schiefe und Kurtosis (Q1: 3,2; Q2: 6,0), war jedoch nach dem Shapiro-Wilks-Test normalverteilt. Alle anderen Parameter (inklusive IMT R max EKG, IMT L max sowie IMT L max EKG) wiesen eine für eine Normalverteilung übliche Schiefe und Kurtosis auf.

**TABELLE 4.1: KURVENBESCHREIBUNG PILOTSTUDIE**

Parameter [mm]	p-Wert im KS-Test	Schiefe	SF	Q1	Kurtosis	SF	Q2
<b>IMT R mean</b>	0,200	1,050	0,33	3,2*	3,908	0,65	6,0*
<b>IMT R mean EKG</b>	0,200	0,184	0,33	0,6	0,141	0,65	0,2
<b>IMT R max</b>	0,200	0,085	0,33	0,3	0,177	0,65	0,3
<b>IMT R max EKG</b>	0,003*	0,854	0,33	2,6	1,594	0,65	2,5
<b>IMT L mean</b>	0,200	0,284	0,33	0,9	-0,234	0,65	-0,4
<b>IMT L mean EKG</b>	0,200	0,158	0,33	0,5	-0,175	0,65	-0,3
<b>IMT L max</b>	0,006*	0,073	0,33	0,2	-0,829	0,65	-1,3
<b>IMT L max EKG</b>	0,009*	0,356	0,33	1,1	0,519	0,65	0,8

*Anmerkung.* N: gesamt = 50, Signifikanzniveau: \*p < 0,05: signifikant; SF: Standardfehler, Q1: Quotient aus Schiefe und SF, Q2: Quotient aus Kurtosis und SF; Grenze für signifikanten Exzess 1,96 in Q1 bzw. Q2

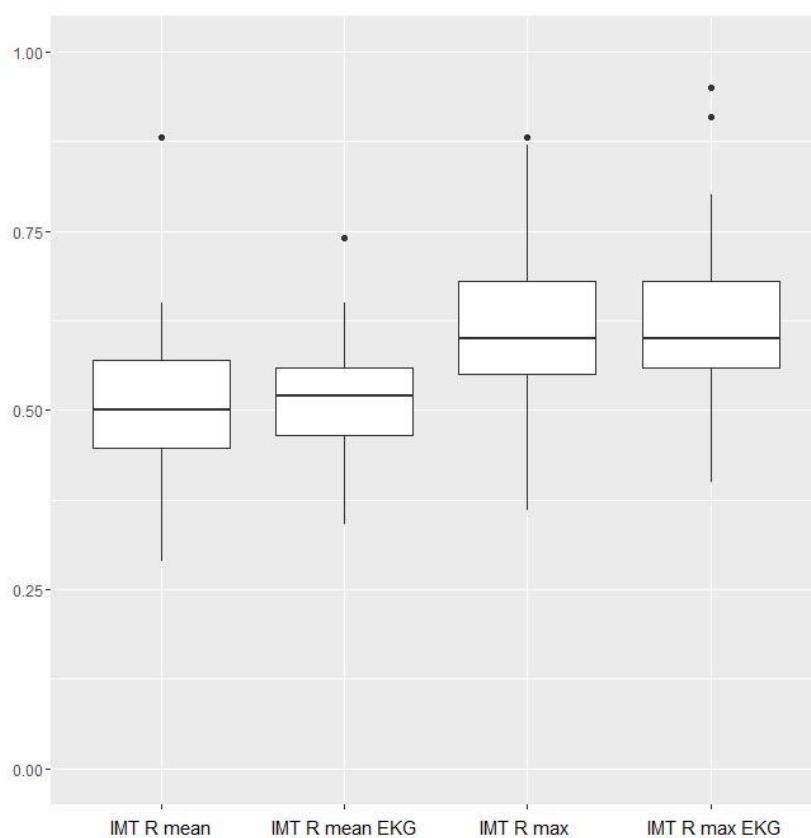
#### 4.2.2 Deskriptive Statistik und graphische Darstellung

Die statistische Analyse der prospektiven Studie mit bewusst risikofaktorfreen Probanden konnte sich nicht anhand Korrelationen oder Signifikanzwerten zu Risikofaktoren oder Erkrankungen bedienen. So erfolgte die statistische Auswertung daher graphisch und kurvenanalytisch.

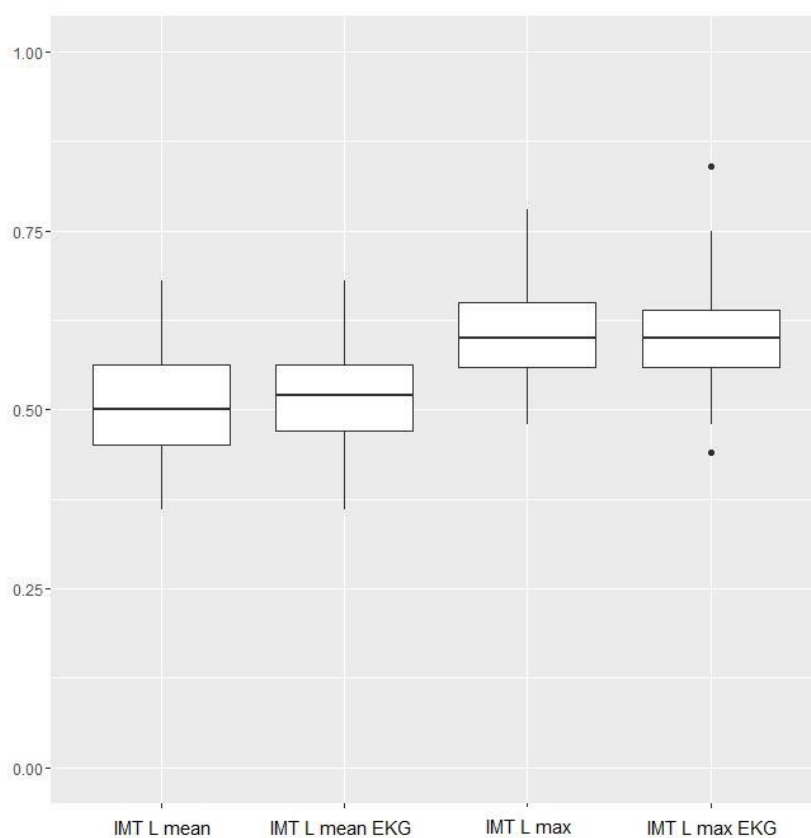
Es folgen Abbildung 12 und Abbildung 13 für die rechte und linke Körperseite. In diesen sind die acht oben beschriebenen Parameter in Form von Boxplot-Diagrammen zu betrachten.

Es fiel auf, dass die Messungen mit der EKG-Triggerung ähnliche Quartile wie die jeweils zugehörigen Messungen ohne Zuhilfenahme eines EKGs aufwiesen. Diese Übereinstimmung war bei den Maximalwerten (IMT R max (EKG) und IMT L max (EKG)) größer als bei den Durchschnittswerten (IMT R mean (EKG) und IMT L mean (EKG)). Der Median der Durchschnittswerte fiel jedoch noch in das untere Quartil der Werte der EKG-Triggerung. Bei den Maximalwerten entsprechen sich die Mediane (siehe auch folgende Tabelle 4.2). Die Whisker wichen bei den Messungen der rechten Körperseite stärker voneinander ab als bei den Messungen der linken Körperseite.

Insgesamt war demnach bei den Abbildungen von einem (kleinen) Unterschied zwischen EKG-Triggerung und einer Messung zu einem zufälligen Zeitpunkt auszugehen. Bei sowohl den maximalen cIMT-Werten als auch bei den cIMT-Werten der linken ACC war dieser Unterschied am wenigsten ausgeprägt.



**ABBILDUNG 12: BOXPLOT-DIAGRAMME DER RECHTEN SEITE**  
Erstellt mit R



**ABBILDUNG 13: BOXPLOT-DIAGRAMME DER LINKEN SEITE**  
Erstellt mit R



In der folgenden Tabelle 4.2 wurde die deskriptive Statistik der cIMT-Messungen der 50 Probanden aufgeführt.

Die höchste Spannweite wiesen IMT R mean, gefolgt von IMT R max und IMT R max EKG auf. Die Interquartilsratio fiel bei jedem EKG-getriggerten Wert mit mindestens 0,2 mm kleiner aus, als bei den zufällig erhobenen Messwerten. Der Median der Maximalwerte (IMT max) war identisch, während er sich bei den Durchschnittswerten (IMT mean) unterscheiden. Die Parameter der linken Körperseite wiesen eine geringere Spannweite und eine geringere Standardabweichung auf als die Parameter der Gegenseite. Die Varianz war bei den Messwerten ohne Anlage eines EKGs stets größer (oder gleich groß). Mit Zuhilfenahme eines EKGs verringerte sich die Varianz um durchschnittliche 11 % (maximal um 29 %). Dies entspricht einem Dickenunterschied von 0,6 mm (bzw. 0,16 mm) am Gesunden. Der Varianzunterschied wurde anhand der Quotienten der Varianzen berechnet.

Es wurde bei diesen Dispersionsparametern analog zu der graphischen Darstellung gezeigt werden, dass ein kleiner Unterschied mit der EKG-getriggerten Methode messbar war. Dieser fiel bei den Maximalwerten (IMT max) und der linken Körperseite am wenigsten ins Gewicht.

**TABELLE 4.2: DESKRIPTIVE STATISTIK DER INTIMA-MEDIA-DICKE**

Parameter [mm]	Min	Max	M ± SD	Median (IQR)	Varianz
<b>IMT R mean</b>	0,29	0,88	0,51 (0,09)	0,50 (0,13)	0,009
<b>IMT R mean EKG</b>	0,34	0,74	0,52 (0,08)	0,52 (0,11)	0,006
<b>IMT R max</b>	0,36	0,88	0,62 (0,11)	0,60 (0,15)	0,012
<b>IMT R max EKG</b>	0,40	0,95	0,62 (0,11)	0,60 (0,12)	0,011
<b>IMT L mean</b>	0,36	0,68	0,50 (0,07)	0,50 (0,12)	0,005
<b>IMT L mean EKG</b>	0,36	0,68	0,52 (0,07)	0,52 (0,10)	0,004
<b>IMT L max</b>	0,48	0,78	0,61 (0,08)	0,60 (0,11)	0,006
<b>IMT L max EKG</b>	0,44	0,84	0,61 (0,08)	0,60 (0,08)	0,006

*Anmerkung.* N= 50; Min: Minimum, Max: Maximum, M ± SD: Mittelwert ± Standardabweichung, IQR: Interquartilbereich

Da es sich um eine Pilotstudie handelt, konnten anhand des ermittelten Messunterschiedes Angaben über die erforderliche Größe von Folgestudien gemacht werden. Dies wurde berechnet mit G\*Power. Bei einem angenommenen Varianzunterschied von 29 %, wurde eine Probandenanzahl von 384 (F-Test, Power 0,8) benötigt.

Zwar konnte bereits mit 50 Probanden ein messbarer Unterschied mit der EKG-Triggerung ermittelt werden, jedoch zeigte die erforderliche große Probandenanzahl, dass dieser ermittelte Unterschied gering ausgefallen war.

## **5 DISKUSSION**

### **5.1 METHODENKRITIK**

#### **5.1.1 Retrospektives Studiendesign**

Das ausgewählte Patientenkollektiv wurde über einen Zeitraum von Oktober 2013 bis Dezember 2016 rekrutiert und stellt einen repräsentativen Ausschnitt des Patientenkollektivs des Klinikums Südstadt Rostock dar. In diesem Punkt unterscheidet sich diese Studie von den zahlreichen prospektiven Studienkonzepten, welche durch freiwillige Teilnahme einen wesentlich gesünderen Probandenstamm rekrutierten, der eher dem Bevölkerungsquerschnitt gleicht. So wiesen die Patienten dieser retrospektiven Studie überdurchschnittlich häufig verschiedene Risikofaktoren für Arteriosklerose auf als die zu vergleichende Durchschnittsbevölkerung. Die Patienten waren älter (Durchschnittsalter 67 Jahre), der Männeranteil war höher (55 % Männer) und bezogen auf das kardiovaskuläre Risiko kränker. Innerhalb des ausgewählten Patientenkollektivs bestanden somit deutlich höhere Prävalenzen für arterielle Hypertonie (91,1 % zu 50 %) und Diabetes mellitus (35,0 % zu 9,5 %) sowie höhere Inzidentraten für Myokardinfarkte (11,1 % zu 3,3 %) und Schlaganfälle (9,5 % zu 2,5 %) verglichen mit dem Bevölkerungsquerschnitt in Nordostdeutschland (SHIP-Studie) [108, 109]. Mehr als 15 % der Patienten litten sogar an mindestens drei Komorbiditäten zugleich. Dementsprechend bestand für das für diese Studie ausgewählte Patientenkollektiv durch ein höheres Risikoprofil eine höhere Manifestationsrate für Arteriosklerose, z.B. in Form einer KHK oder einer PAVK. Aufgrund der hohen Fallzahlen eignet sich dieses Patientenkollektiv gut für die vorliegende multivariate Analyse.

Im vorliegenden retrospektiven Studiendesign konnten einige unvollständige Datensätze noch rückwirkend komplettiert werden. Unter Zuhilfenahme der archivierten Krankenhausakten, Konsultationen von Hausarztpraxen und der telefonischen Rückverfolgung von Patienten blieben jedoch bei 31 Patienten der Raucherstatus und bei 11 Patienten der BMI unbekannt. Bei 88 Patienten fehlten Laborwerte, die rückwirkend nicht erhoben werden konnten. Dennoch können die wenigen unvollständigen Datensätze in die Gesamtstudie mit einfließen, da insgesamt eine ausführliche Anamnese der Risikofaktoren erfolgt war. So wäre eine Befragung zum Lebensstil noch wünschenswert gewesen. Bereits haben Studien zur Ernährung und zur Durchführung sportlicher Aktivitäten einen positiven Effekt auf die Arteriosklerose nachgewiesen, der zur Reduktion der cIMT führte [110, 111].

#### **5.1.2 Prospektives Studiendesign**

Die in den zweiten Teil der Studie (prospektiv erhobener Teil) eingeschlossenen Probanden wurden im Zeitraum von September bis Oktober 2017 rekrutiert und untersucht.

Da Probanden aus einer Lebensdekade ohne atherogene Risikofaktoren ausgewählt wurden, konnte so ein sehr homogenes Probandenkollektiv realisiert werden. Das war notwendig, da geringere Abweichungen bei der Durchführung einer EKG-getriggerten Messung im Vergleich zur vorher angewandten Messung erwartet wurden. Da mit zunehmendem Alter die cIMT signifikant ansteigt, wurden nur jüngere Probanden rekrutiert [7, 11]. Es wurde auf Grundlage einer publizierten Studie von Nagele et al. ein Bereich bis zum 30. Lebensjahr gewählt, da dort kein Unterschied zwischen den Geschlechtern zu beobachten war [112]. Da in einer pädiatrischen Studie bereits der Einfluss von Übergewicht auf die cIMT in schon jungen Jahren nachgewiesen wurde, wurden nur Probanden mit einem BMI von  $< 30 \text{ kg/m}^2$  rekrutiert [113].

Diese Studie ist mit einer Probandenzahl von 50 in Form einer Pilotstudie angelegt, da sie bis dato auf diese Weise noch nicht durchgeführt worden war. Diese Teilnehmerzahl reichte bereits aus, um erste auswertbare Ergebnisse zu erzielen.

### **5.1.3 Messung der Intima-Media-Dicke**

Unter anderem Naqvi and Lee kritisieren die unterschiedlichen Messorte und die abweichende Methodik der Messung der cIMT, wie beispielsweise die heterogenen Studien, die in die Metaanalyse von Lorenz et al. eingingen [9, 11]. Auch den Autoren dieser Metaanalyse war, aufgrund einer hohen Variabilität der angewandten Messmethoden, die umstrittene Aussagekraft ihrer Ergebnisse aufgefallen. Um vergleichbare Ergebnisse zu erzielen, ist es wichtig, weltweit Standards durchzusetzen. Die im Klinikum Südstadt Rostock etablierte Methode zur Messung der cIMT (siehe im Kapitel 2.3) richtet sich nach dem Standard für Messmethoden, welcher im Mannheimer Konsensus aufgeführt ist (aufgelistet in Kapitel 1.2.2) [8]. Limitationen der Umsetzung des Mannheimer Konsensus in dieser Arbeit sind im Folgenden erörtert worden.

Die sonographische Untersuchung ist im Allgemeinen immer abhängig von den technischen Gegebenheiten. So bestimmt der Schallkopf mit seiner festgelegten Untersuchungsfrequenz das axiale Auflösungsvermögen. Die Ultraschallgeräte verschiedener Hersteller unterscheiden sich zusätzlich in ihrer Grafiksoftware, welche die Länge der ausgewählten Messpunkte definiert. Nach den Richtlinien des Mannheimer Konsensus wurde in dieser Studie ein plaquefreier bis 10 mm von der Karotisbifurkation entfernter Abschnitt ausgewählt. Im Anschluss wurde mit Hilfe des integrierten Computerprogramms der Firma General Electric die ausgewählte Strecke, hier 100 Messpunkten entsprechend 4 mm, analysiert und gemittelt. Vergleichsstudien zwischen Ultraschallgeräten verschiedener Hersteller sind bisher nicht bekannt. Empfehlenswert ist jedoch, die Maßstäbe des verwendeten Geräts bei der Verwendung zu kennen und entsprechend anzupassen, um den internationalen Messstandard unabhängig vom verwendeten Gerät zu optimieren.

Des Weiteren gehen die Empfehlungen des Mannheimer Konsensus von einem mindestens 5 mm von der Karotisbifurkation entfernten plaquefreiem Areal aus; die Messung soll über eine

Strecke von 10 mm erfolgen. Wie auch Touboul et al. kommentieren und auch in dieser Studie bemerkt wird, ist dies nur bei gerade verlaufenden Gefäßwandabschnitten möglich.

Der Consensus empfiehlt die Messung in der Diastole. Diese Empfehlungen wurden ausgesprochen, da in diversen Studien mit Vergleichen zwischen den cIMT-Werten in Systole und Diastole ein Unterschied gemessen und dieser als relevant angenommen wurde [114–116]. Sollte eine Messung in der Diastole EKG-getriggert nicht möglich sein, wird dennoch zumindest eine manuelle Messung im abgeschätzten minimalen Diameter angeraten. Diese Einstellungen können zum Beispiel mittels Cineloop festgehalten werden, sind jedoch im B-Mode ungenau. Dieser Aspekt des Messstandards wurde in den vorangegangenen Messungen des Klinikums Südstadt bisher nicht berücksichtigt. Aus Zeitgründen wurde bisher auf das Anlegen eines EKGs verzichtet und an einem zufällig ausgewählten Zeitpunkt, unabhängig der Herzaktion, gemessen. Diese potentielle Messungenauigkeit gab Anlass für den zweiten Studienteil.

## **5.2 VERGLEICH DER INTIMA-MEDIA-DICKE MIT UND OHNE EKG-TRIGGERUNG**

Um die Belastbarkeit der Methodik dieser Arbeit zu prüfen, wurden eigene Experimente durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Pilotstudie zeigten (durch unter anderem geringere Standardabweichungen) exaktere Werte bei einer Messung in der Diastole im Vergleich zu einer Messung zu einem zufälligen Zeitpunkt. Jedoch ist der ermittelte Messunterschied sehr gering. Es wurden bis dato nur wenige cIMT-Studien veröffentlicht, die einen Vergleich mittels EKG-Triggerung durchgeführt haben und der vorliegenden Pilotstudie gegenüber gestellt werden können [114–116]. Vorhandene Studien maßen die Differenz zwischen maximalem und minimalem Durchmesser während der Herzaktion. Somit unterscheiden sie sich im Studienaufbau leicht von der vorliegenden Pilotstudie, in welcher die Messung in der Diastole der Messung ohne EKG-Triggerung gegenübergestellt wurde.

In den bereits durchgeführten Studien konnte ein durchschnittlicher Unterschied zwischen der minimalen cIMT und der maximalen cIMT von 5 % nachgewiesen werden [114–116]. In der vorliegenden Pilotstudie lag die ermittelte Diameterdifferenz im Durchschnitt bei 7,1 % (0,06 mm) und somit in einem ähnlichen Bereich (siehe Tabelle 8.6, Anhang). Jedoch entsprach die Methodik dieser Studien nicht dem erwarteten Unterschied im klinischen Alltag. Statistisch gesehen liegt ein cIMT-Wert, der zu einem zufälligen Zeitpunkt ermittelt wurde, näher am enddiastolischen als an einem gezielt in der Systole erhobenen Wert. Daher liegt der Studienaufbau der vorliegenden Pilotstudie näher am tatsächlichen klinischen Alltag.

In der 2017 veröffentlichten Studie von Rueb et al., die einen Vergleich zwischen der Messung der cIMT in der Systole und der Messung in der Enddiastole zog, wurde eine Einteilung nach

Alter der Probanden vorgenommen [115]. Es wurde festgestellt, dass die cIMT während der Systole (gemessen an der T-Welle im EKG) kleiner ausfällt als in der Enddiastole (gemessen an der R-Zacke im EKG). Die Autoren konnten unter anderem belegen, dass „die vermeidbare Ursache der Ungenauigkeit“ bei Nicht-Anlage eines EKGs besonders bei Kindern eine Rolle spielt. Die Ergebnisse zeigten bei den jüngeren Probanden eine deutlich größere Amplitude der arteriellen Durchmesser während der unterschiedlichen Herzaktionen. Diese nimmt im höheren Alter ab und ist mit einem  $p < 0,001$  noch signifikant messbar. Da die Probanden der vorliegenden Pilotstudie (mittleres Alter: 24 Jahre) jung waren, ist angelehnt an die Publikation von Rueb et al. davon auszugehen, dass die Relevanz einer EKG-getriggerten Messung bei einem älteren Patientenkollektiv, wie jenes der retrospektiven Studie (mittleres Alter: 67 Jahre), noch geringer ausfällt [115].

Daher ergibt sich auf Grundlage der Ergebnisse der Pilotstudie folgende Schlussfolgerung. Der zeitliche Mehraufwand durch Anlegen eines EKGs im klinischen Alltag steht in keinem praktischen und finanziell günstigen Verhältnis zum diagnostischen Mehrgewinn.

---

## **5.3 VERGLEICH DER SONOGRAPHISCHEN PARAMETER DER INTIMA-MEDIA-DICKE**

### **5.3.1 Vergleich von IMT mean und IMT max**

Die cIMT wurde bereits mit unterschiedlichen Parametern untersucht. Für sowohl für den Maximalwert (IMT max) als auch für den Durchschnittswert (IMT mean) der Intima-Media-Dicke konnte die Bedeutung für das kardiovaskuläre Risiko gezeigt werden. Die Messrichtlinien empfehlen aktuell noch eine Messung beider Parameter ohne dazu Stellung zu nehmen, welcher aussagekräftiger ist und hinterlässt daher Unklarheit in der Interpretation der Messergebnisse im klinischen Alltag.

In der multivariaten Analyse dieser Studie konnte adjustiert für relevante Risikofaktoren ein signifikanter Unterschied zwischen IMT max und IMT mean erhoben werden. IMT max steht im Gegensatz zu IMT mean mit den Manifestationen der Arteriosklerose in Form von KHK und PAVK unabhängig von Risikofaktoren in einem signifikanten Zusammenhang. Weiterhin weisen die Maximalwerte auch univariat mehr Signifikanzen und eine höhere Stärke (höhere Odds Ratio) auf.

Dass die IMT max eine höhere Aussagekraft besitzt, konnte auch in einer der wenigen veröffentlichten Studien zu dem Vergleich zwischen Durchschnittswert und Maximalwert erhoben werden, die es zu diesem Thema gibt. In der IMPROVE-Studie aus dem Jahr 2017 wurde gezeigt, dass nur IMT max koronare Ereignisse vorhersehen kann, beide Parameter jedoch zuverlässig zerebrovaskuläre Ereignisse [100].

Eine mögliche Ursache, weshalb der Maximalwert für unterschiedliche kardiovaskuläre Erkrankungen eine höhere Aussagekraft liefert, könnte mit der Inhomogenität der Arterien begründet werden. Die größere Inhomogenität ist mit einem höheren arteriosklerotischen Risiko verbunden und führt mathematisch betrachtet zu einem vergleichsweise höherem Maximalwert, während der Durchschnittswert nur leicht erhöht ist [117].

Zur Bestimmung des Risikos kardiovaskulärer Erkrankungen, ist angesichts der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die Verwendung der maximalen cIMT zu empfehlen.

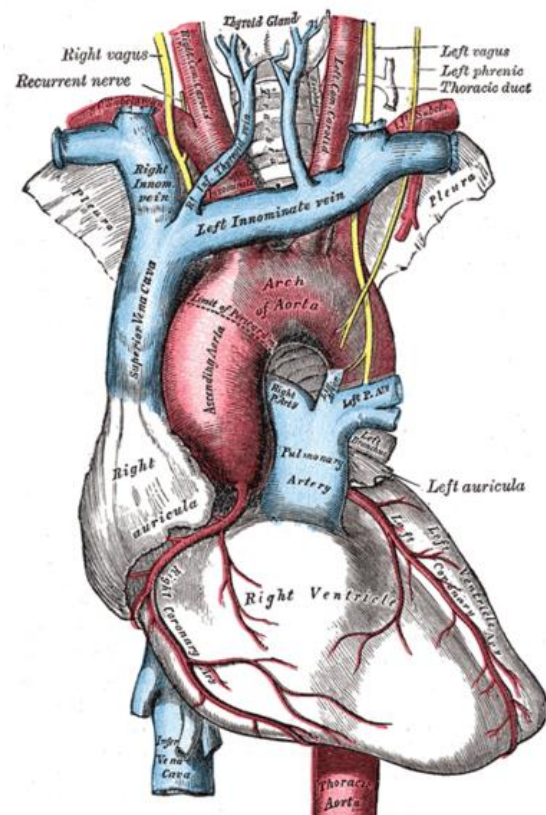
### **5.3.2 Vergleich zwischen rechter und linker Körperseite**

Bereits in vielen Studien wurde bei der Messung der cIMT der Unterschied zwischen rechter und linker Körperseite festgestellt und in einigen untersucht. Die genauen Ursachen werden in der Literatur noch diskutiert.

Auch in dieser Arbeit zeigten sich Unterschiede zwischen den zwei Körperseiten. Die cIMT-Werte der linken Körperseite waren breiter als rechts. Nur die Messungen der IMT max der linken Körperseite zeigten einen Zusammenhang mit der KHK in der Regressionsanalyse. Andere Studien wiesen ebenfalls auf höhere Werte der linken Körperseite hin [118–120]. So

konnte festgestellt werden, dass die rechte ACC der linken ACC in ihrer Dicke um 10 Jahre nachsteht [121]. Ein signifikanter Seitenunterschied war bei einem kardiovaskulär erkrankten Patientenkollektiv nachzuweisen, jedoch nicht bei einer gesunden Probandengruppe [122].

Der anatomische Unterschied könnte die Ursache für diese Beobachtungen sein. Da links die ACC direkt aus dem Aortenbogen abgeht und somit die direktere Verbindung zur Aortenklappe darstellt, ist sie einem konstant höheren Blutdruck ausgesetzt als die rechte ACC. Deckungsgleich mit diesen Vermutungen hinsichtlich der anatomischen Verhältnisse erweist sich in dieser Arbeit für die systolischen Blutdruckwerte eine größere Korrelation mit der linksseitig gemessenen cIMT (für Frauen signifikant, für Männer nicht). Passend dazu ließ sich für die linke ACC auch eine höhere Steifigkeit nachweisen [123]. Diese ist im hohen Alter zudem deutlich höher bei Frauen als bei Männern [124].



**ABBILDUNG 14: ANATOMIE DES HERZENS**

Quelle: Henry Gray (1918) *Anatomy of the Human*

Body; commons.wikimedia.org/wiki/File:Gray505.png

Eine skandinavische Studie belegte, dass die linke cIMT nicht nur eine höhere prognostische Wertigkeit besitzt, sondern sich auch als Verlaufsparemeter besser eignet [125]. Es zeigte sich, dass die linke cIMT im Gegensatz zur rechten cIMT 3-12 Monate nach Myokardinfarkt signifikant breiter war. Zudem wies die linke Seite durch entsprechende Medikation mit Aspirin, Betablocker und Statinen über 3,3-8,2 Jahren nach dem Myokardinfarkt eine Reduktion der cIMT auf. Dies deckt sich mit der eigenen Arbeit, in der nur für die linke cIMT ein Zusammenhang mit der KHK festgestellt werden konnte.

Auch eine Subgruppenanalyse mit 474 Probanden zeigte deutlich höhere Werte für die an der linken Körperseite gemessene cIMT, jedoch auch höhere Korrelationen für hämodynamische Veränderungen für der rechten Körperseite [121]. Letzteres konnte in der vorliegenden Arbeit nicht beobachtet werden. Die Autoren der Subgruppenanalyse kamen jedoch passend zur skandinavischen Studie ebenfalls zu dem Schluss, dass die linke Seite besser auf biochemische Prozesse reagiert [121].

Fest steht, dass die linke ACC durch die erhöhten Blutdruckverhältnisse eine breitere cIMT aufweist. Daraus folgt, dass die linke cIMT und nicht die rechte cIMT bei kardiovaskulärem

Risiko bestimmt werden sollte. Davon kann jedoch in Zusammenschau der aktuellen Studienlage nicht abgeleitet werden, dass für die linke cIMT eine bessere Vorhersagekraft für das gesamte makrovaskuläre Risikoprofil besteht. Es bleibt demnach die Empfehlung bestehen, die cIMT beider Seiten zu bestimmen.

### **5.3.3 Vergleich zwischen Plaquelast und Intima-Media-Dicke**

In der sonographischen Untersuchung werden nicht nur die cIMT-Werte dokumentiert, sondern auch höhergradige arteriosklerotische Prozesse, wie das Vorhandensein von Plaques in den extrakraniellen Gefäßen (A. carotis communis, A. carotis interna und A. carotis externa). Die cIMT bietet als metrischer Parameter den Vorteil, die Progression der Arteriosklerose quantifizieren zu können. Dies ist bisher für die Plaquelast in vergleichbar einfacher Weise nicht möglich, da bisher noch keine praktikable, alltagstaugliche Erfassung des Plaque-Volumens existiert. Daher wurde bisher das Vorhandensein von Plaquelast nur als dichotomer Wert erfasst und nicht wie die cIMT als metrischer Parameter [82].

Die Assoziation von Plaques mit dem Vorhandensein von Risikofaktoren oder der Entwicklung von KHK und PAVK stellt sich in dieser Arbeit im Vergleich zu den Werten der IMT max etwa gleich dar. Allerdings zeigte sich eine Verbindung zwischen der Plaquelast und der Prävalenzrate von Myokardinfarkten und Schlaganfällen, welche sich bei der cIMT nicht zeigte. Diese scheinbare Überlegenheit wurde auch in anderen, vergleichbaren Studien beschrieben. Novo et al. untersuchten mit 358 Probanden verschiedene Methoden zur Risikostratifizierung und konnten zeigen, dass asymptomatische karotische Plaques eine höhere 10-Jahres-Vorhersagekraft für Myokardinfarkt oder Schlaganfall aufweist als eine cIMT oberhalb der Norm [126]. Diese Einschätzung deckt sich auch mit älteren Studien, unter anderen mit der zuvor zitierten Metaanalyse von Lorenz et al. [11, 127, 128].

Dass die Plaquelast im Vergleich zur cIMT eine höhere Vorhersagekraft für kardiovaskuläre Ereignisse aufweist, kann pathophysiologisch begründet werden. So ist das Auftreten von Plaque ein Beleg für ein bereits weit fortgeschrittenes Stadium der Arteriosklerose. Die Ruptur einer vulnerablen Plaque führt je nach Ort der Thrombosierung zum Myokardinfarkt oder zum (ischämischen) Schlaganfall. Daher stellen stenosierende Plaques die direkte Ursache für die zwei untersuchten Endpunkte dar. Davon grenzt sich eine im optimalen Fall in einem plaquefreien Gefäßabschnitt gemessene, überdurchschnittliche cIMT ab.

Rückschließend aus der vorliegenden Arbeit und den aufgeführten Studien kann konstatiert werden, dass ein Vorkommen von Plaques in den Karotiden einen besseren Prognoseparameter für die klinischen Endpunkte Myokardinfarkt und Schlaganfall darstellt als eine erhöhte cIMT oder eine Progression der cIMT über mehrere Jahre. Jedoch eignet sich die Plaquelast nicht als Parameter im frühen Stadium der Arteriosklerose und ist als Verlaufsparemeter aufgrund seiner nicht-quantifizierbaren Eigenschaft ungeeignet.



## **5.4 EINFLUSS DER KARDIOVASKULÄREN RISIKOFAKTOREN AUF DIE INTIMA-MEDIA-DICKE UND PLAQUELAST**

Die Datensätze umfassen die Diagnosen und Untersuchungsparameter der vier Hauptrisikofaktoren und die Manifestationen der Arteriosklerose als KHK, PAVK und als vaskuläre Endpunkte Myokardinfarkt und Schlaganfall. Die chronische Niereninsuffizienz wurde aufgrund der hohen Assoziation zu kardiovaskulären Erkrankungen ebenfalls erhoben.

### **5.4.1 Alter**

Das mittlere Alter zum Untersuchungszeitpunkt betrug 67 ( $\pm$  12,5) Jahre. 25 % waren unter 60 Jahren und 50 % der Patienten waren zu diesem Zeitpunkt über 69 Jahre alt. Referenzwerte wurden bis vor wenigen Jahren meist nur für ein Alter bis 65 Jahre angegeben [7]. Dies liegt daran, dass das Patientenalter vorangegangener Studien überwiegend für ein eher jüngeres Patientenkollektiv unter 65 Jahren gewählt worden war (siehe Metaanalysen aus den USA [92] und Deutschland [11]). Daher stellt diese Arbeit eine Besonderheit zu den vorangegangenen Studien da; die Gewichtung liegt deutlich bei den > 65-Jährigen. Dass auch die älteren Patienten untersucht werden, wird in Hinblick auf das ansteigende Durchschnittsalter der Bevölkerung immer wichtiger. Eine mögliche Erklärung, weshalb dies in vorangegangenen Studien nicht berücksichtigt worden ist, könnte die Annahme sein, dass die cIMT-Messung aufgrund des Voranschreitens der Arteriosklerose mit hohem Alter nicht mehr aussagekräftig sei. Doch O`Leary, Polak et al. untersuchten Personen ohne klinische kardiovaskuläre Erkrankungen mit einem Alter von mindestens 65 Jahren und stellten in ihrem Follow-Up von 6,2 Jahren (Median) eine direkte Assoziation zwischen einer erhöhten cIMT und den Endpunkten Myokardinfarkt und Schlaganfall fest [129]. In einer Veröffentlichung aus dem Jahr 2006 konnten vergleichbare Ergebnisse erzielt werden [119]. Die Methodik unterscheidet sich von der vorliegenden Arbeit insofern, dass die Probanden in den zwei aufgeführten Studien frei von kardiovaskulären Ereignissen waren. Dies wurde vermutlich so gewählt, um sich nur auf das Alter als alleinigen Risikofaktor zu konzentrieren. Obwohl in der vorliegenden Arbeit eher Patienten mit kardiovaskulärem Risikoprofil untersucht wurden, konnte hierbei ein linearer Zusammenhang zwischen der cIMT und dem Alter festgestellt werden (siehe Abbildung 10 und Abbildung 11). Auch eine Studie aus 2020 belegte eine Assoziation zwischen cIMT und hohem Alter bei Patienten mit kardiovaskulären Risikoprofil [130]. Engelen et al. führten 2013 eine Metaanalyse weltweiter Studien mit einem Altersumfang von 15-99 Jahren bei Probanden ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren durch und sahen ebenfalls einen linearen Zusammenhang zwischen cIMT und dem Alter [91].

Es kann schlussfolgernd angenommen werden, dass die cIMT auch im höheren Alter gemessen und ausgewertet werden kann. Es ist dabei jedoch essentiell, altersadaptierte Referenzwerte bei der Beurteilung der cIMT zu verwenden.

### **5.4.2 Body-Mass-Index**

Der BMI-Mittelwert der 305 Patienten dieser Studie beträgt  $28,8 (\pm 6,1)$  kg/m<sup>2</sup>. Dies entspricht dem Durchschnitt der nordostdeutschen Bevölkerung (Vergleich SHIP-Studie) und weicht ebenfalls von dem gesamtdeutschen Durchschnitt nicht weit ab, den die Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) des Robert Koch-Instituts für Männer und Frauen (+0,3) zwischen 60 und 69 Jahren erhoben hatte (Datenerhebung im Zeitraum von 2008 bis 2011) [57, 108, 109]. In dieser Studie wurde eine Korrelation des BMIs mit der cIMT der rechten ACC bei den weiblichen Patienten festgestellt. Der BMI ist ein viel diskutierter solider Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und spiegelt sich demnach auch in der Studienlage wider, wie in einer indischen Studie von Sajja et al. 2019 über metabolische Risikofaktoren und der cIMT gezeigt wurde [131].

Der BMI stellt zwar einen wichtigen Risikofaktor dar, jedoch lässt sich feststellen, dass besonders das viszerale Fett für das Voranschreiten der Arteriosklerose verantwortlich zu machen ist. So wird der Bauchumfang für weitere Studien als adäquaterer Parameter für das viszerale Fett und damit für das kardiovaskuläre Risiko empfohlen [132].

### **5.4.3 Geschlecht**

Von den 305 Patienten waren 168 männlich und 137 weiblich. Da auch das männliche Geschlecht ein Risikofaktor für Arteriosklerose darstellt, erfolgte in der statistischen Analyse ein Vergleich zwischen Männern und Frauen. Für Männer besteht nicht nur aus genetischen Gründen, sondern auch aufgrund des im Durchschnitt bestehenden unterschiedlichen Lebensstils ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Männer wiesen in dieser Arbeit einen deutlich höheren Nikotinkonsum auf. So bestand eine stärkere Assoziation zur KHK und zur Inzidenz für Myokardinfarkten für das männliche Geschlecht. Auch die Mittelwerte der cIMT waren bei den Männern höher, dies war jedoch statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 3.6). Das männliche Geschlecht stellt einen relevanten kardiovaskulären Risikofaktor dar. Aus diesem Grund sollten für Männer und Frauen unterschiedliche Referenzwerte für die cIMT angegeben werden.

### **5.4.4 Nikotin- und Alkoholkonsum**

Weder beim Nikotinkonsum noch beim schwerem Alkoholabusus konnte ein signifikanter Zusammenhang mit einer erhöhten cIMT oder Manifestationen von Arteriosklerose gefunden werden. Der fehlende signifikante Zusammenhang zwischen den Angaben zum Nikotinkonsums und der cIMT deckt sich nicht mit den Erwartungen als Risikofaktor [9]. Dies kann mit den unvollständigen Datensätzen bei den anamnestischen Angaben begründet werden (Vergleich Abschnitt 2.1.2). Zwar lässt sich der vermutete Zusammenhang nicht anhand der cIMT

belegen, allerdings zeigt sich der Nikotinkonsum (gemessen in PY) signifikant an der Manifestation der PAVK beteiligt.

Wie in der Einleitung beschrieben, kann Alkoholkonsum nur im höheren Maß zu den kardiovaskulären Risikofaktoren gezählt werden (Abschnitt 1.1.4.5). Jedoch zeigten sich auch bei den Patienten mit anamnestischem oder diagnostisch gesichertem schwerem Alkoholkonsum in dieser Arbeit keine signifikante Erhöhung der cIMT gegenüber den Patienten mit moderatem oder keinem Alkoholkonsum. Dies kann an fehlerhaften anamnestischen Angaben liegen und daran, dass hoher Alkoholkonsum nur ein schwacher kardiovaskulärer Risikofaktor ist.

#### **5.4.5 Arterielle Hypertonie**

Die Diagnosestellung der arteriellen Hypertonie und der gemessene systolische Blutdruck stehen in signifikanter Assoziation und Korrelation mit allen Parametern der cIMT bei den untersuchten Frauen (siehe Abschnitte 3.3.2 und 3.3.5). Dieser signifikante Zusammenhang ist anhand anderer vorliegender Studien reproduzierbar und zählt somit zu den Hauptrisikofaktoren [43].

#### **5.4.6 Diabetes mellitus**

Bei einer Probandenanzahl von 35 % Diabetikern in dieser Arbeit konnte der Effekt als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen ebenfalls gut aufgezeigt werden. Diabetes mellitus stand in dieser Studie im signifikanten Zusammenhang mit der PAVK und dem Vorkommen von Plaques. Bei Frauen war zudem eine Korrelation mit der cIMT belegbar. Dass ein hoher Blutzuckerspiegel durch die verursachte Entzündungsreaktion in den Arterien Arteriosklerose verursacht, ist gut belegt. Als Beispiel für diesen Zusammenhang ist eine aktuelle Studie zu nennen, in welcher Patienten mit Prädiabetes (HbA1c 5,7-6,5 %) und Diabetiker (HbA1c > 6,5 %) eine breitere cIMT aufwiesen als normoglykämische Patienten (Bulut et al., 2019, [133]).

#### **5.4.7 Chronische Niereninsuffizienz**

In dieser Arbeit konnte weder bei der Diagnosestellung der chronischen Niereninsuffizienz oder bei den Nierenparametern eine Verbindung zu arteriosklerotischen Veränderungen gefunden werden. Dadurch, dass nur ein Bruchteil (0,1 %) der Patienten eine chronische Niereninsuffizienz im Stadium nach KDIGO > 3 aufwies, ist dieser fehlende Zusammenhang nachvollziehbar. Zudem wird der kreatininblinde Bereich eine Rolle spielen, indem das Kreatinin erst ansteigt, nachdem es zu einer Beeinträchtigung von 50 % der funktionsfähigen Nephrone gekommen ist [134]. Dennoch ist die Niereninsuffizienz in den letzten Jahren mit signifikanter Assoziation zur cIMT immer mehr als Risikofaktor in der Literatur genannt worden [71, 76, 79, 135, 136]. Daher sollte bei Vorhandensein einer chronischen Nierenerkrankung auch nach

weiteren Manifestationen von Arteriosklerose gescreent werden. Es wird sogar die cIMT als Risikomarker für Niereninsuffizienz (und Diabetes mellitus) empfohlen [136].

#### **5.4.8 Hyperlipoproteinämie (HLP)**

Eine eindeutige Relation zwischen einer Hyperlipidproteinämie und der cIMT oder der Plaquelast konnte in dieser Arbeit nicht belegt werden. Als Grund kann die Art des Patientenkollektivs angenommen werden. Die Patienten standen zu gut einem Drittel unter bestehender Medikation mit einem Statinpräparat, sodass bereits eine Therapiewirkung angenommen werden kann. Ein Einfluss von Statinen auf die cIMT konnte bereits nachgewiesen werden. In einer 2016 veröffentlichte Übersichtsstudie über erhöhte LDL-Cholesterine und einer anhand der cIMT gemessenen Progression der Arteriosklerose von 1988 bis 2006 wurde gezeigt, dass seit 2000 der Effekt der Statintherapie aufgrund seiner Wirkung auf die cIMT an Bedeutung zugenommen hat [88]. Die Autoren vermuten infolgedessen eine verringerte prognostische Aussagekraft der cIMT durch den Erfolg der lipidsenkenden Medikation. Jedoch kann durch den Beginn einer Statintherapie auch angenommen werden, dass nicht nur die cIMT, sondern auch das kardiovaskuläre Risiko reduziert wurde. Die Dauer der notwendigen Anwendung einer Medikation bis zur messbaren Reduktion der cIMT beträgt viele Monate bis wenige Jahre [88].

---

## 5.5 SCHLUSSFOLGERUNGEN UND AUSBLICK

Die Messung der cIMT ist vergleichsweise einfach, schnell verfügbar und kostengünstig. Auch die Reproduzierbarkeit wurde in verschiedenen Studien belegt [137]. Sie wird daher weltweit insbesondere zu Forschungszwecken als Surrogatparameter für arteriosklerotische Veränderungen oder das kardiovaskuläre Risiko verwendet.

In dieser Arbeit konnte ebenfalls ein Zusammenhang zwischen der cIMT und den Manifestationen der Arteriosklerose als KHK und PAVK gefunden werden. Es wurde aufgezeigt, dass eine gezielte Interpretation mit altersadaptierten Normwerten notwendig ist und nur die IMT max interpretiert werden sollten. Ein Zusammenhang mit den mit kardio- und zerebrovaskulären Endpunkten und der cIMT konnte darüber hinaus nicht gefunden werden. Dies ist darin begründet, dass die Myokardinfarkte und Strokes vor der Messung der cIMT erfolgt waren. Zum Zeitpunkt der Messung standen daher einige Patienten bereits unter einer adäquaten und schützenden Medikation. Ein Einfluss dieser auf die cIMT ist anzunehmen und wurde in verschiedenen Studien bereits erforscht [88, 125]. Der Zusammenhang der cIMT mit kardio- und zerebrovaskulären Endpunkten wurde bereits in verschiedenen Studien aufgezeigt [101, 102]. Zu beachten ist die Notwendigkeit eines großen Zeitfensters. Ein Beispiel hierfür stellt die Studie von Eikendal et al. dar, welche ein Follow-Up über 16,3 Jahre gewählt hatten [102]. Dies erklärt, warum in der Metaanalyse von Lorenz et al. mit einem deutlich geringerem Follow-Up von 2-7 Jahren (im Median 4 Jahre) keine signifikante Korrelation zwischen den erwarteten Endpunkten und der cIMT gefunden werden konnte [11].

Es zeigte sich jedoch ein Zusammenhang der kardio- und zerebrovaskulären Endpunkten mit der Plaquelast. Der Nachteil der Plaquelast als Verlaufsparmeter ist, dass sie im Anfangsstadium bei Patienten mit mittlerem kardiovaskulären Risikoprofil nicht vorkommt. Plaques können zudem mit den meisten Ultraschallgeräten noch nicht vergleichbar standardisiert ausgemessen werden und versagt daher als Verlaufsparmeter ohne vorhandenes Skalenniveau. Eine computergestützte automatische Ausmessung der Volumina von Plaques ist jedoch im Rahmen des technischen Fortschritts in Zukunft als Standard der medizinischen Diagnostik vorstellbar.

Verglichen mit Scores, wie dem *Framingham Risk Score*, bietet die Messung der cIMT einen entscheidenden Vorteil. Diese nehmen zwar ebenfalls eine kardiovaskuläre Risikoklassifizierung vor, bilden allerdings nicht alle individuellen, genetischen und umweltbedingten Risikofaktoren über die Lebenszeit ab. Der CAC-Score korreliert ebenfalls mit dem kardiovaskulären Risiko, ist jedoch durch die notwendige Verwendung der Computertomographie weniger schnell verfügbar, kostenintensiver und somit nicht bei allen Patienten indiziert. Die cIMT-Messung bietet den Vorteil, auch in kleinen Regionalkrankenhäusern angewendet werden zu können.

Da besonders die linke IMT max von biochemischen Prozessen beeinflusst wird, ist eine sonographische Langzeitverlaufskontrolle denkbar [121, 125]. So können die Erfolge der Primärprävention bei Patienten mit mittlerem kardiovaskulärem Risiko bestimmt werden. Dies sollte immer im Zusammenhang mit Laborparametern erfolgen, welche als Einschränkung stets nur Einzelwerte und nicht das gesamte kardiovaskuläre Risikoprofil inklusive genetischer Prädisposition abdecken.

Aufgrund der Studienlage empfehlen die internationalen Leitlinien zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos die Bestimmung der cIMT bei Erwachsenen mit mittlerem und hohem Risikoprofil ohne stattgehabte kardiovaskuläre Endpunkte [82, 104]. Bei diesen Patienten, aber auch bei Patienten mit bereits manifester Arteriosklerose in einem Gefäßgebiet, sollte die Messung erwogen werden. Die Messung der cIMT ist nicht sinnvoll bei Patienten mit arterieller Hypertonie als alleiniger oder dominierender kardiovaskulärer Risikofaktor. Es ist bekannt, dass durch die Hypertonie in erster Linie Endarterien und große Arterien (durch die Dysfunktion von Vasa vasorum) betroffen sind. Da die ACC eine mittelgroße Arterie ist, können durch die cIMT nicht zuverlässig hypertensive Folgeschäden aufgezeigt werden.

Hingegen stellt die ACC einen zuverlässigen Manifestationsort für chronisch entzündliche Erkrankungen dar. So ist die cIMT bedeutend im Zusammenhang mit Diabetes mellitus, aber auch mit der chronischen Niereninsuffizienz [71, 135, 136]. Letztere weist ebenfalls eine niedriggradige chronische Entzündungsreaktion auf mit einer nachweisbaren Korrelation zu oxidativem Stress und anderen Entzündungsparametern [72, 73]. Es ist möglich, dass in den nächsten Jahren die Verbindung zwischen der Entwicklung der Arteriosklerose und auch anderen Erkrankungen mit chronischen Entzündungsreaktion erforscht wird. Die IMT max kann hierbei in Studien als zuverlässiger Surrogatparameter dienen.

## 6 ZUSAMMENFASSUNG

Die häufigsten Todesursachen weltweit, insbesondere in den Industrieländern, sind pathophysiologisch auf die Arteriosklerose zurückzuführen. Die Arteriosklerose ist eine mit dem Alter voranschreitende Erkrankung, die auf chronische Entzündungsprozesse und hämodynamische Überbelastung zurückzuführen ist. Die Früherkennung kann sich positiv auf die Inzidenzrate von Myokardinfarkten und Schlaganfällen auswirken. Als Systemerkrankung kann Arteriosklerose in ausgewählten Arterien dargestellt werden und korreliert mit den arteriosklerotischen Veränderungen des gesamten Körpers. Eine der weltweit eingesetzten Bildgebungstechniken für die Früherkennung und Verlaufseinschätzung von Arteriosklerose ist die sonographische Messung der Intima-Media-Dicke (cIMT) an der Arteria carotis communis (ACC).

Diese etablierte Messmethode der cIMT an der ACC sollte mit dieser Arbeit hinterfragt und verbessert werden. Weiterhin sollte reflektiert werden, ob die cIMT in der klinischen Praxis als valider Parameter angewendet werden kann. Dazu wurden sonographisch ermittelte Parameter wie die maximale Intima-Media-Dicke (IMT max), die mittlere Intima-Media-Dicke (IMT mean) und die Plaquelast von 305 Patienten in Beziehung zu kardiovaskulären Risikofaktoren und Manifestationen von Arteriosklerose gesetzt. Es konnte nachgewiesen werden, dass mit der gewählten sonographischen Methode die Einschätzung des kardiovaskulären Risikos möglich ist. Es zeigte sich, dass entgegen der Empfehlung des Mannheimer Konsensus eine EKG-getriggerte Messung nicht notwendig ist. Weiterhin wurde deutlich, dass einzelne Messparameter anderen überlegen sind. So wies die IMT max im Vergleich zu den anderen sonographischen Parametern einen stärkeren Zusammenhang mit arteriosklerotischen Manifestationen, wie der koronaren Herzkrankheit (KHK) und der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK), auf. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die cIMT der linken ACC breiter war als rechts und nur die linke Seite im Zusammenhang mit dem Risiko an KHK zu erkranken, verwendet werden konnte. Die cIMT zeigte sich außerdem in dieser Studie klar linear altersabhängig. Somit kann angenommen werden, dass die Messung der cIMT auch bei Patienten höheren Alters möglich ist. Aus den Ergebnissen dieser Arbeit wurde unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage geschlussfolgert, dass die Plaquelast unter den sonographischen Parametern die höchste prognostische Wertigkeit für makrovaskuläre Endpunkte (Myokardinfarkt, Stroke) aufweist. Im Gegensatz zur cIMT ist die Plaquelast jedoch erst im späteren Stadium messbar und eignet sich aufgrund mangelnder Quantifizierungsmöglichkeiten nicht als Verlaufsparemeter. Dagegen stellt die IMT max den besten allgemeinen makrovaskulären und die linke IMT max den besten kardiovaskulären Langzeitverlaufsparemeter dar [102].

Die Messung der IMT bleibt eine valide, schnell verfügbare und kostengünstige Methode zur Risikostratifizierung und Langzeitverlaufskontrolle bei allen Patienten mit mittlerem oder höherem kardiovaskulärem Risiko zur Primärprophylaxe makrovaskulärer Erkrankungen.

## 7 THESEN

- Eine Messung der Intima-Media-Dicke (cIMT) in der Enddiastole mittels EKG-Triggierung verbessert die Genauigkeit der Messmethode, ist jedoch im Vergleich zum Nutzen zu aufwendig.
- Die cIMT korreliert mit kardiovaskulären Risikofaktoren, besonders mit Alter, erhöhtem Blutzucker, männlichem Geschlecht und einer fortgeschrittenen Nierenerkrankung.
- Zur Auswertung einer cIMT sollten alters- und geschlechtsadaptierte Normwerte verwendet werden.
- Die cIMT ist unabhängig von kardiovaskulären Risikofaktoren signifikant verbreitert bei der koronaren Herzkrankheit (KHK) und peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK).
- Die linke IMT ist aufgrund einer höheren Blutdruckbelastung breiter als auf der rechten Seite.
- Die linke IMT max erweist sich als geeigneter Surrogatparameter zum Screenen von kardiovaskulären Erkrankungen.
- Bei asymptomatischer Arteriosklerose ab einem mittlerem Risikoprofil wird die IMT max, nicht aber die IMT mean, zur (Re-)Evaluation einer Primärprophylaxe empfohlen.
- Bei fortgeschrittener Arteriosklerose stellt - sobald vorhanden - die Plaquelast einen besseren Vorhersagewert für kardiovaskuläre Endpunkte (Myokardinfarkt und Stroke) dar als eine verbreiterte cIMT.



## 8 ANHANG

### 8.1 ZUSÄTZLICHE TABELLEN

#### 8.1.1 Ergänzung zu Kapitel 3.1.2 Erhobene Diagnosen der Gesamtpopulation

**TABELLE 8.1: AUFTRETEN VON MEHREREN ERKRANKUNGEN GLEICHZEITIG**

Dgn. (ja/nein)	aHT	DM	KHK	PAVK
aHT (278/27)		107	115	30
DM (107/198)	102		46	19
KHK (115/190)	115	46		17
PAVK (32/273)	30	29	17	

*Anmerkung.* Dgn.: Diagnose, Angaben in absoluten Zahlen nach Auftreten von beiden Erkrankungen gleichzeitig, aHT: arterielle Hypertonie, DM: Diabetes mellitus, KHK: Koronare Herzkrankheit, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; p-Wert nach Pearson-Chi-Quadrat-Test; Signifikanzniveau: \*p < 0,05: signifikant; \*\*p < 0,01: sehr signifikant; \*\*\*p < 0,001: hoch signifikant

**TABELLE 8.2: ZUSAMMENHANG VON KOMORBIDITÄTEN MIT KARDIOVASKULÄREN ENDPUNKTEN**

Dgn. (ja/nein)	MI (n=39)	Stroke (n=34)
aHT (278/27)	0,037*	0,198
DM (107/198)	0,715	0,426
KHK (115/190)	0,001***	0,117
PAVK (32/273)	0,541	0,001***

*Anmerkung.* Dgn.: Diagnose, Angaben in absoluten Zahlen nach Erkrankungsauftreten, MI: Myokardinfarkt, Stroke: Herzinfarkt, aHT: arterielle Hypertonie, DM: Diabetes mellitus, KHK: Koronare Herzkrankheit, PAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; p-Wert nach Pearson-Chi-Quadrat-Test; Signifikanzniveau: \*p < 0,05: signifikant; \*\*p < 0,01: sehr signifikant; \*\*\*p < 0,001: hoch signifikant

**8.1.2 Ergänzung zu Kapitel 3.1.3 Laborparameter****TABELLE 8.3: LABORPARAMETER**

Parameter		n	M (IQR)	Norm 1	Norm 2	p-Werte
Kreatinin	m/w	294	74 (31)		<100	0,001***
[µmol/L]	m ≥ 50	147	84 (34)	72 - 127 <sup>3</sup>		0,001***
	w ≥ 50	125	69 (22)	72 - 127 <sup>3</sup>		
GFR	m/w	270	80,5 (35,3)		>90	0,019
[ml/min]	m	146	84,5 (38,3)			
	w	124	78,5 (32,1)			
Harnstoff	m/w	240	6,0 (3,0)	2,0 - 8,0	2,8-7,2	0,126
Gesamt-Cholesterin	m/w	231	5,5 (2,1)		<5,2	0,001**
	m ≥ 55	103	5,0 (2,0)	4,5 - 6,2 <sup>2</sup>		0,001***
	w ≥ 55	93	5,7 (2,0)	5,1 - 7,2 <sup>2</sup>		
HDL	m/w	217	1,3 (0,5)		0,8-1,8	0,001***
[mmol/L]	m	119	1,1 (0,4)	0,7 - 1,68		
	w	98	1,4 (0,5)	0,85 - 1,99		
LDL	m/w	217	3,3 (3,2)		<3,4	0,029*
[mmol/L]	m ≥ 55	99	3,0 (1,6)	2,33 - 5,57 <sup>2</sup>		0,034*
	w ≥ 55	86	3,3 (1,7)	2,59 - 6,09 <sup>2</sup>		
Triglyceride	m/w	210	1,8 (1,2)		0,1-2,3	0,762
[mmol/L]	m ≥ 55	94	1,5 (1,1)	0,70 - 3,25 <sup>2</sup>		0,166
	w ≥ 55	83	1,8 (1,3)	0,62 - 2,79 <sup>2</sup>		

*Anmerkung.* n: Stichprobe für Männer (m) und Frauen (w); M (IQR): Median (Interquartilsbereich); Norm 1: Referenzwerte aus K. Dörner 2013, Norm 2: Referenzwerte aus dem Labor d. Klinik; 1 Referenzwerte für 50-Jährige, 2 Referenzwerte für 60-Jährige, 3 Referenzwerte für w/m über 50 Jahre; Signifikanzniveau berechnet mit MW-Test: \*p < 0,05: signifikant; \*\*p < 0,01: sehr signifikant; \*\*\*p < 0,001: hoch signifikant

### 8.1.3 Ergänzung zu Kapitel 3.3.4 Laborparameter

TABELLE 8.4: KORRELATIONEN MIT LABORPARAMETER

		Krea- tinin [μmol/L]	GFR [ml/min]	Harn- stoff [mmol/L]	Choles- terin [mmol/L]	HDL [mmol/L]	LDL [mmol/L]	Trigly- ceride [mmol/L]	HbA1c [%]
	N	295	270	240	231	217	217	210	144
<b>IMT R mean</b>									
	$r_s$	0,097	-0,045	0,074	-0,047	-0,024	-0,027	-0,092	-0,071
	p	0,089	0,457	0,255	0,481	0,726	0,693	0,184	0,399
<b>IMT R max</b>									
	$r_s$	0,080	-0,010	0,091	-0,071	-0,064	-0,036	-0,095	0,011
	p	0,170	0,867	0,158	0,283	0,350	0,599	0,170	0,892
<b>IMT L mean</b>									
	$r_s$	0,068	-0,031	0,166**	0,008	-0,045	0,080	-0,122	0,065
	p	0,244	0,612	0,010	0,899	0,506	0,238	0,078	0,436
<b>IMT L max</b>									
	$r_s$	0,087	-0,068	0,203**	-0,019	-0,068	0,048	-0,092	0,095
	p	0,135	0,612	0,002	0,771	0,322	0,482	0,185	0,259

Anmerkung. N = 305, m (Männer) = 168, w (Frauen) = 137, Cholesterin: Gesamt-Cholesterin,  $r_s$ : Korrelationskoeffizient nach Spearman, Signifikanzniveau: \*p < 0,05: signifikant; \*\*p < 0,01: sehr signifikant; \*\*\*p < 0,001: hoch signifikant

### 8.1.4 Ergänzung zu Kapitel 3.5.2 Adipositas, Blutdruck, Nikotin- und Alkoholkonsum

TABELLE 8.5: ZUSAMMENHANG VON PLAQUE MIT BASISWERTEN

		BMI			PY			sysRR		
		n	$\tilde{x}$	$\bar{x}$	n	$\tilde{x}$	$\bar{x}$	n	$\tilde{x}$	$\bar{x}$
<b>N</b>		294	27,69	28,77	217	0	9,59	287	132	136
<b>Plaque</b>	<b>nein</b>	71	28,41	29,66	54	0	5,54	70	132	135
	<b>ja</b>	223	27,45	28,49	163	0	10,93	217	134	136
p				0,356			0,053			0,623

Anmerkung.  $\tilde{x}$ : Median,  $\bar{x}$ : Mittelwert; p: p-Wert, berechnet mit dem MW-Test; Signifikanzniveau: \*p < 0,05: signifikant; \*\*p < 0,01: sehr signifikant; \*\*\*p < 0,001: hoch signifikant

**8.1.5 Ergänzung zu Kapitel 4.2.2 Deskriptive Statistik und graphische Darstellung**

Der in Tabelle 8.6 aufgeführte Unterschied zwischen der Messung zu einem zufälligen Zeitpunkt und Messung in der Endiastole betrug gemittelt 0,06 mm (7,1 %).

**TABELLE 8.6: DIFFERENZEN**

<b>Parameter</b>	<b>Mittelwert der Differenzen in mm</b>	<b>% von Max</b>
IMT R mean - IMT R mean EKG	0,04	4,2
IMT R max - IMT R max EKG	0,05	5,0
IMT L mean - IMT L mean EKG	0,06	8,8
IMT L max - IMT L max EKG	0,09	10,5

Anmerkung. N= 50

**LITERATURVERZEICHNIS**

1. World Health Organization (2018) World Health Statistics 2018: Monitoring health for the SDGs. WORLD HEALTH ORGANIZATION, [S.I.]
2. (2019) EUROSTAT: Causes of death - standardised death rate by residence. EUROSTAT, LUXEMBOURG
3. McGill HC, McMahan CA (1998) Determinants of atherosclerosis in the young. The American Journal of Cardiology 82:30–36. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(98\)00720-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(98)00720-6)
4. Espinola-Klein C, Dahm JB, Heiß C et al. (2018) Kommentar zu den Leitlinien (2017) der ESC zu peripheren arteriellen Erkrankungen. Kardiologie 12:241–249. <https://doi.org/10.1007/s12181-018-0257-2>
5. Aboyans V, McClelland RL, Allison MA et al. (2011) Lower extremity peripheral artery disease in the absence of traditional risk factors. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Atherosclerosis 214:169–173. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.10.011>
6. Haverich A (2017) A Surgeon's View on the Pathogenesis of Atherosclerosis. Circulation 135:205–207. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025407>
7. Nagele W NJ Sonographie der Karotis-Intima-Media-Dicke:12 (1), 5-9
8. Pignoli P, Tremoli E, Poli A et al. (1986) Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. Circulation 74:1399–1406. <https://doi.org/10.1161/01.cir.74.6.1399>
9. Naqvi TZ, Lee M-S (2014) Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. JACC Cardiovasc Imaging 7:1025–1038. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.11.014>.
10. B. Linnemann (2016) Funktionelle Gefäßdiagnostik und Ultraschall 21:1–3
11. Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M et al. (2012) Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. The Lancet 379:2053–2062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60441-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60441-3)
12. Böcker W, Heitz PU (2012) Pathologie: Ph. U. Heitz ; mit 1.340 meist farbigen Abbildungen und rund 150 Tabellen, 5., vollständig überarbeitete Auflage. Elsevier, München
13. Statistisches Bundesamt Todesursachen in Deutschland - Fachserie 12 Reihe 4 - 2015
14. Bhalla K, Harrison JE, Shahraz S et al. (2010) Availability and quality of cause-of-death data for estimating the global burden of injuries. Bull World Health Organ 88:831-838C. <https://doi.org/10.2471/BLT.09.068809>
15. World Health Organization The top 10 causes of death

16. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL et al. (2018) 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries—Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 39:763–816. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>
17. Pittrow D, Pieper L, Klotsche J et al. (2007) Mikro- und makrovaskuläre Folgeerkrankungen bei Typ 2 Diabetikern in der primärärztlichen Versorgung: Ergebnisse der DETECT Studie. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2. <https://doi.org/10.1055/s-2007-982100>
18. Taqueti VR, Di Carli MF (2018) Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 72:2625–2641. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.042>
19. Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber C et al. (2018) Innere Medizin, 4., überarbeitete Auflage. Duale Reihe. Thieme, Stuttgart
20. Haverich A, Kreipe HH (2016) Ursachenforschung Arteriosklerose: Warum wir die KHK nicht verstehen: 113(10): A-426 / B-358 / C-358
21. Stijn A.I. Ghesquiere (2006) Anatomy overview of a human artery made for PhD in molecular genetics. CC BY-SA 2.5. [https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Anatomy\\_artery.png](https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Anatomy_artery.png). Accessed 25.5.20
22. Ross R, Glomset J, Harker L (1977) Response to injury and atherogenesis. *The American Journal of Pathology* 86:675–684
23. Gimbrone MA (1999) Vascular Endothelium, Hemodynamic Forces, and Atherogenesis. *The American Journal of Pathology* 155:1–5. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65090-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65090-0)
24. Lusis AJ (2000) Atherosclerosis. *Nature* 407:233–241. <https://doi.org/10.1038/35025203>
25. Kuhlmann I, Chin D, Rimbach G (2014) Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen und Atherosklerose. Springer Fachmedien Wiesbaden, Wiesbaden
26. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM et al. (1995) Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 91:2488–2496
27. Steinberg D, Witztum JL (2010) Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30:2311–2316. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179697>
28. Chen X-L, Grey JY, Thomas S et al. (2004) Sphingosine kinase-1 mediates TNF- $\alpha$ -induced MCP-1 gene expression in endothelial cells: upregulation by oscillatory flow.

- Am J Physiol Heart Circ Physiol 287:H1452-8. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01101.2003>
29. Paoletti R, Gotto AM, Hajjar DP (2004) Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. *Circulation* 109:III20-6. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000131514.71167.2e>
30. Weber C, Noels H (2011) Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med* 17:1410–1422. <https://doi.org/10.1038/nm.2538>
31. Young JL, Libby P, Schönbeck U (2002) Cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis. *Thromb Haemost* 88:554–567
32. Libby P (2002) Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 420:868–874. <https://doi.org/10.1038/nature01323>
33. Virmani R, Burke AP, Farb A et al. (2006) Pathology of the Vulnerable Plaque. *J Am Coll Cardiol* 47:C13-C18. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.10.065>
34. Erbel R (2003) Vulnerable Plaque -- vulnerables Gefäß -- vulnerabler Patient. Ruptur-gefährdung von Atheromen/Fibroatheromen (Vulnerable plaque -- vulnerable vessel -- vulnerable patient. Plaques prone to rupture in atheroma/fibroatheroma). *Herz* 28:483–487. <https://doi.org/10.1007/s00059-003-2499-3>
35. Wutschke M, Teichgräber U, Grimm J et al. (2018) Diagnostik des ischämischen Schlaganfalls einschließlich Abklärung thrombembolischer Ursachen: Wertigkeit des „Big Five“-CT Protokolls. In: *Radiologie verbindet*. Georg Thieme Verlag KG
36. Sander D, Widder B (2018) Stenosen und Verschlüsse der extrakraniellen A. carotis. In: Widder B, Hamann G (eds) *Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien*, Seventh edition, vol 31. Springer, Berlin, Heidelberg, pp 147–169
37. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE et al. (1995) A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15:1512–1531
38. Davies MJ, Woolf N, Rowles PM et al. (1988) Morphology of the endothelium over atherosclerotic plaques in human coronary arteries. *Br Heart J* 60:459–464
39. Kockx MM, Meyer GR de, Muhring J et al. (1998) Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques. *Circulation* 97:2307–2315
40. Patho (2012) Atherosclerosis: HE 2. [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Atherosclerosis,\\_HE\\_2.JPG](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Atherosclerosis,_HE_2.JPG). Accessed 25.5.20
41. Klages C "Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), Diagnostik, Therapie und Nachsorge": Stand: 30.11.2015 , gültig bis 29.11.2020

42. (2019) Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK: 5. Auflage, 2019 Version 1. Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
43. Camm AJ, Lüscher TF, Maurer G et al. (2018) ESC CardioMed. Oxford University Press
44. Schipf S, Alte D, Völzke H et al. (2010) Prävalenz des Metabolischen Syndroms in Deutschland: Ergebnisse der Study of Health in Pomerania (SHIP). *Diabetologie und Stoffwechsel* 5:161–168. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1247406>
45. Min J, Weitian Z, Peng C et al. (2016) Correlation between insulin-induced estrogen receptor methylation and atherosclerosis. *Cardiovasc Diabetol* 15:156. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0471-9>
46. Iuliano L, Mauriello A, Sbarigia E et al. (2000) Radiolabeled native low-density lipoprotein injected into patients with carotid stenosis accumulates in macrophages of atherosclerotic plaque : effect of vitamin E supplementation. *Circulation* 101:1249–1254
47. Eckardstein A von, Riesen WF, Carballo D et al. (2018) Empfehlungen zur Prävention der Atherosklerose 2018: Update der AGLA. *Swiss Med Forum*. <https://doi.org/10.4414/smf.2018.03407>
48. Tada H, Kawashiri M-A (2018) Genetic Variations, Triglycerides, and Atherosclerotic Disease. *J Atheroscler Thromb*. <https://doi.org/10.5551/jat.ED102>
49. Gehring J, Klein G (2015) *Leben mit der koronaren Herzkrankheit*. Urban und Vogel, Munich
50. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A et al. (2013) Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 61:427–436. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.1026>
51. Luc G, Bard J-M, Arveiler D et al. (2002) Lipoprotein (a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study. *Atherosclerosis* 163:377–384
52. Danesh J, Collins R, Peto R (2000) Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 102:1082–1085
53. Sanchez Muñoz-Torrero JF, Rico-Martín S, Álvarez LR et al. (2018) Lipoprotein (a) levels and outcomes in stable outpatients with symptomatic artery disease. *Atherosclerosis* 276:10–14. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.001>
54. Tracy RP, Psaty BM, Macy E et al. (1997) Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17:2167–2176
55. Lloyd E, Chambless,1 Gerardo Heiss,2 Aaron R. Folsom,3 Wayne Rosamond,2 Moyses Szklo,4 A. Richey Sharrett,5 and Limin X. Clegg1 ARIC Am. J. Epidemiol.-1997-  
Chambless-483-94[1]
56. Matthias W. Lorenz MD, Stefan von Kegler MD, Helmuth Steinmetz MD et al. CAPS



57. Finger JD, Banzer W, Baumeister SE et al. (2019) Referenzwerte für die kardiorespiratorische Fitness der allgemeinen Bevölkerung: Die Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) 2008–2011 (Reference Values for Cardiorespiratory Fitness of the General Population: The German National Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1) 2008-2011). *Gesundheitswesen*. <https://doi.org/10.1055/a-1026-6220>
58. Liu M, Zhang W, Li X et al. (2016) Impact of age and sex on the development of atherosclerosis and expression of the related genes in apoE deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun* 469:456–462. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.11.064>
59. Khazai B, Golden SH, Colangelo LA et al. (2016) Association of endogenous testosterone with subclinical atherosclerosis in men: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 84:700–707. <https://doi.org/10.1111/cen.12997>
60. Mikkola TS, Savolainen-Peltonen H, Venetkoski M et al. (2017) New evidence for cardiac benefit of postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 20:5–10. <https://doi.org/10.1080/13697137.2016.1262839>
61. Polak JF, Szklo M, O'Leary DH (2017) Carotid Intima-Media Thickness Score, Positive Coronary Artery Calcium Score, and Incident Coronary Heart Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 6. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004612>
62. Avila-George K, Ramos-Olivares K, Vasquez-Munoz K et al. (2017) Chemically induced hypoxia promotes differential outcomes over preadipocyte- or adipocyte-macrophage communication. *Arch Physiol Biochem* 123:175–181. <https://doi.org/10.1080/13813455.2017.1285318>
63. Wilson PWF, D'Agostino RB, Sullivan L et al. (2002) Overweight and Obesity as Determinants of Cardiovascular Risk. *Arch Intern Med* 162:1867. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.16.1867>
64. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L et al. (2014) Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ* 349:g4164. <https://doi.org/10.1136/bmj.g4164>
65. da Luz PL, Favarato D, Moriguchi EH et al. (2018) Red wine consumption, coronary calcification, and long-term clinical evolution. *Braz J Med Biol Res* 51:e7703. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20187703>
66. Laguzzi F, Baldassarre D, Veglia F et al. (2020) Alcohol consumption in relation to carotid subclinical atherosclerosis and its progression: results from a European longitudinal multicentre study. *Eur J Nutr*. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02220-5>
67. Chuang Y-W, Yu M-C, Lin C-L et al. (2016) Risk of peripheral arterial occlusive disease in patients with rheumatoid arthritis. A nationwide population-based cohort study. *Thromb Haemost* 115:439–445. <https://doi.org/10.1160/TH15-07-0600>

68. Chuang Y-W, Yu M-C, Lin C-L et al. (2015) Risk of Peripheral Arterial Occlusive Disease in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 94:e2121.  
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000002121>
69. Vainas T, Stassen FRM, Graaf R de et al. (2005) C-reactive protein in peripheral arterial disease: relation to severity of the disease and to future cardiovascular events. *J Vasc Surg* 42:243–251. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2005.03.060>
70. Paquissi FC (2016) The role of inflammation in cardiovascular diseases: the predictive value of neutrophil-lymphocyte ratio as a marker in peripheral arterial disease. *Ther Clin Risk Manag* 12:851–860. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S107635>
71. Weiner DE (2004) Chronic Kidney Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Pooled Analysis of Community-Based Studies. *Journal of the American Society of Nephrology* 15:1307–1315.  
<https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000123691.46138.E2>
72. Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL et al. (2004) Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 65:1009–1016. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00465.x>
73. Cachofeiro V, Goicochea M, Vinuesa SG de et al. (2008) Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Kidney Int Suppl*:S4-9. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.516>
74. Thomas B, Matsushita K, Abate KH et al. (2017) Global Cardiovascular and Renal Outcomes of Reduced GFR. *J Am Soc Nephrol* 28:2167–2179.  
<https://doi.org/10.1681/ASN.2016050562>
75. (2010) Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *The Lancet* 375:2073–2081. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60674-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60674-5)
76. Matsushita K, Coresh J, Sang Y et al. (2015) Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 3:514–525.  
[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00040-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00040-6)
77. Fried LF, Shlipak MG, Crump C et al. (2003) Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol* 41:1364–1372
78. Malik AO, Sehgal S, Ahmed HH et al. (2018) Cardiovascular Aspects of Patients with Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease. In: Rath T (ed) *Chronic Kidney Disease - from Pathophysiology to Clinical Improvements*. InTech

79. Ninomiya T, Perkovic V, Galan BE de et al. (2009) Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 20:1813–1821. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008121270>
80. Risler T, Erley C (2004) Therapie der Hypertonie bei chronischer Niereninsuffizienz. In: Rosenthal J, Kolloch R (eds) *Arterielle Hypertonie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp 796–799
81. Atlas SA (2007) The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm* 13:9–20. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2007.13.s8-b.9>
82. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. (2013) 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 34:2949–3003. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz296>
83. Lloyd-Jones DM, Wilson PWF, Larson MG et al. (2004) Framingham risk score and prediction of lifetime risk for coronary heart disease. *The American Journal of Cardiology* 94:20–24. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.03.023>
84. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. (2020) 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 41:111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
85. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS et al. (2012) Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 308:788–795. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.9624>
86. Radford NB, DeFina LF, Barlow CE et al. (2016) Progression of CAC Score and Risk of Incident CVD. *JACC Cardiovasc Imaging* 9:1420–1429. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.03.010>
87. Zhao Y, Evans MA, Allison MA et al. (2019) Multisite atherosclerosis in subjects with metabolic syndrome and diabetes and relation to cardiovascular events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 282:202–209. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.005>
88. Davidson MH, Tomassini JE, Jensen E et al. (2016) Changing characteristics of statin-related cIMT trials from 1988 to 2006. *Atherosclerosis* 246:121–129. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.11.023>
89. Pignoli P (1984) Ultrasound B-mode imaging for arterial wall thickness measurement: 12: 177–184
90. K. Eckel: Die Entdeckung des ersten bildgebenden Verfahrens der Ultraschall Diagnostik durch K.-Th. Dussik vor 50 Jahren. Ein historischer Rückblick 1942–1992. In: *Ultraschall in Klinik und Praxis*: 1992, Vol. 7, No 4, pp. 299–305

91. Engelen L, Ferreira I, Stehouwer CD et al. (2013) Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking: relation with risk factors. *Eur Heart J* 34:2368–2380. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs380>
92. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT et al. (2008) Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 21:93–111; quiz 189–90. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2007.11.011>
93. Daniel H. O'Leary MD, Joseph F. Polak MD, Richard A. Kronmal P et al. CHS !!
94. Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S et al. (2012) Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis* 34:290–296. <https://doi.org/10.1159/000343145>
95. Del Brutto OH, Mera RM, Zambrano M et al. (2018) Sleep quality correlates with the carotid intima-media thickness in stroke-free community-dwelling adults living in rural Ecuador. The Atahualpa Project. *Sleep Med* 55:22–25. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.11.017>
96. Grosse GM, Biber S, Sieweke J-T et al. (2019) Plasma Dimethylarginine Levels and Carotid Intima-Media Thickness are related to Atrial Fibrillation in Patients with Embolic Stroke. *Int J Mol Sci* 20. <https://doi.org/10.3390/ijms20030730>
97. Maria Patti A, Nikolic D, Magan-Fernandez A et al. (2019) Exenatide once-weekly improves metabolic parameters, endothelial dysfunction and carotid intima-media thickness in patients with type-2 diabetes: an 8-month prospective study. *Diabetes Res Clin Pract*. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.02.006>
98. Zhou M, Guo B, Wang Y et al. (2017) The Association Between Obstructive Sleep Apnea and Carotid Intima-Media Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology* 68:575–583. <https://doi.org/10.1177/0003319716665985>
99. Janine Alt (2008) Einfluss atherogener Risikofaktoren auf die Intima-Media-Dicke und Intima-Media-Rauheit der A. carotis communis bei Kindern und Jugendlichen mit und ohne Hypercholesterinämie: Dissertation
100. Amato M, Veglia F, Faire U de et al. (2017) Carotid plaque-thickness and common carotid IMT show additive value in cardiovascular risk prediction and reclassification. *Atherosclerosis* 263:412–419. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.023>

101. Den Ruijter HM, Peters SAE, Anderson TJ et al. (2012) Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 308:796–803. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.9630>
102. Eikendal ALM, Groenewegen KA, Anderson TJ et al. (2015) Common carotid intima-media thickness relates to cardiovascular events in adults aged <45 years. *Hypertension* 65:707–713. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04658>
103. Greenland P, Alpert JS, Beller GA et al. (2010) 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 56:e50-103. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.001>
104. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G et al. (2014) 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 129:S49-73. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437741.48606.98>
105. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. (2014) 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press* 23:3–16. <https://doi.org/10.3109/08037051.2014.868629>
106. Krentz H Statistische Analysen mit SPSS in der Medizin, 2., überarb. und aktualisierte Aufl. Shaker, Aachen
107. Dörner K (2013) Klinische Chemie und Hämatologie, 8., überarbeitete Auflage. Taschenlehrbuch. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York
108. Siewert U, Fendrich K, Doblhammer-Reiter G et al. (2010) Health care consequences of demographic changes in Mecklenburg-West Pomerania: projected case numbers for age-related diseases up to the year 2020, based on the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Dtsch Arztebl Int* 107:328–334. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0328>
109. Völzke H (2012) Study of Health in Pomerania (SHIP). Konzept, Kohortendesign und ausgewählte Ergebnisse (Study of Health in Pomerania (SHIP). Concept, design and selected results). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 55:790–794. <https://doi.org/10.1007/s00103-012-1483-6>
110. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (2015) Evidenzbasierte Leitlinie Fettzufuhr und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten 2. Version
111. Rauramaa R, Halonen P, Väisänen SB et al. (2004) Effects of aerobic physical exercise on inflammation and atherosclerosis in men: the DNASCO Study: a six-year randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 140:1007–1014. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-12-200406150-00010>

112. Elko Randrianarisoa, Roderich Rietig, Stephan Jacob et al. Normal values for intima-media thickness of the common carotid artery – an update following a novel risk factor profiling
113. Beatrice Wagenführ (2014) Untersuchung der Intima – Media – Dicke der Arteria carotis communis bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus, Adipositas und Hypothyreose
114. Gonzalez J, Wood JC, Dorey FJ et al. (2008) Reproducibility of carotid intima-media thickness measurements in young adults. *Radiology* 247:465–471.  
<https://doi.org/10.1148/radiol.2472070691>
115. Rueb K, Mynard J, Liu R et al. (2017) Changes in carotid artery intima-media thickness during the cardiac cycle - a comparative study in early childhood, mid-childhood, and adulthood. *VASA* 46:275–281. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000630>
116. Selzer R (2001) Improved common carotid elasticity and intima-media thickness measurements from computer analysis of sequential ultrasound frames. *Atherosclerosis* 154:185–193. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(00\)00461-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(00)00461-5)
117. Steinbuch J, van Dijk AC, Schreuder FHBM et al. (2017) Eine erhöhte räumliche Inhomogenität der Intima-Media Dicke der A.carotis communis ist assoziiert mit einem höheren Stenosegrad der A.carotis interna: Die PARISK Studie (High Spatial Inhomogeneity in the Intima-Media Thickness of the Common Carotid Artery is Associated with a Larger Degree of Stenosis in the Internal Carotid Artery: The PARISK Study). *Ultraschall Med* 38:523–529. <https://doi.org/10.1055/s-0042-112220>
118. Foerch C, Buehler A, Kegler S von et al. (2003) Intima-media thickness side differences are limited to the common carotid artery. *Hypertension* 42:e17; author reply e18.  
<https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000103164.73172.30>
119. Plogmeier D (2006) Einflussfaktoren auf die Intima-Media-Dicke der Arteria carotis als Marker subklinischer Arteriosklerose in einer älteren Allgemeinbevölkerung: Die Augsburger Seniorenstudie
120. Rodríguez Hernández SA, Kroon AA, van Boxtel MPJ et al. (2003) Is there a side predilection for cerebrovascular disease? *Hypertension* 42:56–60.  
<https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000077983.66161.6F>
121. Luo X, Yang Y, Cao T et al. (2011) Differences in left and right carotid intima-media thickness and the associated risk factors. *Clin Radiol* 66:393–398.  
<https://doi.org/10.1016/j.crad.2010.12.002>
122. Loizou CP, Nicolaides A, Kyriacou E et al. (2015) A Comparison of Ultrasound Intima-Media Thickness Measurements of the Left and Right Common Carotid Artery. *IEEE J Transl Eng Health Med* 3:1900410. <https://doi.org/10.1109/JTEHM.2015.2450735>

123. Bilo G, Lonati LM, Lan G et al. (2016) [PP.37.18] DIFFERENT CORRELATES OF LEFT AND RIGHT CAROTID ARTERIAL STIFFNESS IN HYPERTENSIVE PATIENTS. *Journal of Hypertension* 34:e346. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000492359.95574.7d>
124. Gomes VC, Fernando da Silva L, Zyngier SP et al. (2020) Left Common Carotid Artery Biomechanical Properties in Individuals over 80 years: Women Have Stiffer Vessels. *Ann Vasc Surg*. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.01.107>
125. Jogestrand T, Agewall S, Gustafsson T et al. (2014) Conventional treatment after myocardial infarction in routine clinical practice results in regression of left common carotid intima-media thickness. *Clin Physiol Funct Imaging* 34:322–326. <https://doi.org/10.1111/cpf.12101>
126. Novo S, Carità P, Lo Voi A et al. (2019) Impact of preclinical carotid atherosclerosis on global cardiovascular risk stratification and events in a 10-year follow-up: comparison between the algorithms of the Framingham Heart Study, the European SCORE and the Italian 'Progetto Cuore'. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 20:91–96. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000740>
127. Plichart M, Celermajer DS, Zureik M et al. (2011) Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. *The Three-City Study. Atherosclerosis* 219:917–924. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.09.024>
128. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR (2012) Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 220:128–133. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.044>
129. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA et al. (1999) Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med* 340:14–22. <https://doi.org/10.1056/NEJM199901073400103>
130. Del Brutto OH, Del Brutto VJ, Mera RM et al. (2020) The association between aortic arterial stiffness, carotid intima-media thickness and carotid plaques in community-dwelling older adults: A population-based study. *Vascular*:1708538120913738. <https://doi.org/10.1177/1708538120913738>
131. Sajja V, Jeevarathnam D, James S et al. (2020) A study on carotid artery intima-media thickness and metabolic risk factors in overweight and obese Indian children. *Diabetol Int* 11:142–149. <https://doi.org/10.1007/s13340-019-00417-6>
132. Hartwig S, Kluttig A, Tiller D et al. (2016) Anthropometric markers and their association with incident type 2 diabetes mellitus: which marker is best for prediction? Pooled

- analysis of four German population-based cohort studies and comparison with a nationwide cohort study. *BMJ Open* 6:e009266. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009266>
133. Bulut A, Avci B (2019) Carotid intima-media thickness values are significantly higher in patients with prediabetes compared to normal glucose metabolism. *Medicine (Baltimore)* 98:e17805. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017805>
134. Renz H Praktische Labordiagnostik: Lehrbuch zur Laboratoriumsmedizin, klinischen Chemie und Hämatologie. In:
135. Kawada T (2020) Carotid intima-media thickness and cardiovascular risk in patients with diabetes mellitus type 2 and chronic kidney disease. *Ren Fail* 42:314. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2020.1745237>
136. Roumeliotis A, Roumeliotis S, Panagoutsos S et al. (2019) Carotid intima-media thickness is an independent predictor of all-cause mortality and cardiovascular morbidity in patients with diabetes mellitus type 2 and chronic kidney disease. *Ren Fail* 41:131–138. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2019.1585372>
137. Nichols S, Milner M, Meijer R et al. (2016) Variability of automated carotid intima-media thickness measurements by novice operators. *Clin Physiol Funct Imaging* 36:25–32. <https://doi.org/10.1111/cpf.12189>



## **DANKSAGUNG**

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Schober für die Vergabe des Promotionsthemas bedanken. Herrn Dr. Harder danke ich für die notwendige und intensive Betreuung, für die vielen Hilfestellungen und ausführlichen Gespräche bis zur Fertigstellung der Arbeit.

Mein Dank gilt auch meiner Familie und meinen Freunden, die mich bei dieser anspruchsvollen Arbeit motiviert und tatkräftig unterstützt haben.

Besonders froh bin ich über die statistische Beratung der Universitäten Rostock und Bern, die mich in verschiedenen Phasen der Arbeit unterstützt haben, in dem sie die korrekte Ausführung und korrekte Auswertung der von mir angewandten Statistik auf Richtigkeit überprüft und bestätigt haben.

Ich danke dem klinischem Archiv für die Herausgabe der Patientenakten, den Hausarztpraxen für die zur Verfügungstellung der von mir vertrauensvoll behandelten Patientendaten sowie den Patienten, die mir in telefonischen Gesprächen bereit waren, ihre fehlenden Daten zu übermitteln.

Ich danke nochmals Herrn Dr. Harder für die kompetente Instruktion der cIMT-Messung sowie dem Klinikum Südstadt Rostock für die Bereitstellung der Ultraschallgeräte.

Schlussendlich gilt mein Dank auch den vielen Probanden, die mir freiwillig ihre Zeit und Arterien zur Verfügung gestellt haben. Ohne sie wäre diese Arbeit auch nicht möglich gewesen.

**CURRICULUM VITAE****Persönliche Informationen**

Nachname, Vorname	Fischer, Jeannine
Geburtsdatum	16.06.1992
Geburtsort	Kassel, Deutschland
Staatsangehörigkeit	deutsch
Email	jeanninefischer@gmail.com

**Beruflicher Hintergrund**

09/2019 - 08/2020	Ärztin in Weiterbildung, Innere Medizin, Spital STS AG Thun
09/2018 - 08/2019	Ärztin in Weiterbildung, Innere Medizin, Berner Reha Zentrum, Heiligenschwendi
05/2017 - 04/2018	Praktisches Jahr
4 Monate	Chirurgie, Helios Park-Klinikum Leipzig, Deutschland
2 Monate	Angiologie, Klinikum Südstadt Rostock, Deutschland
2 Monate	Allgemeine Innere Medizin, Berner Reha Zentrum
4 Monate	Anästhesiologie, Klinikum Südstadt Rostock, Deutschland
01/2016 - 06/2016	Tutorin für pädiatrisches Reanimationstraining an der Univer- sität Rostock
09/2014 - 05/2017	Spritzendienst im Klinikum Südstadt Rostock

**Theoretische Ausbildung**

05/2018	3. Staatsexamen (mündliche Prüfung) und Approbation
10/2016	2. Staatsexamen (schriftliche Prüfung)
09/2013	1. Staatsexamen (Physikum)
06/2011	3-Monatige Ausbildung zur Rettungssanitäterin mit Ab- schluss 06/2014 in Wiesbaden, Deutschland
10/2011 - 04/2018	Studium der Humanmedizin an der Universität Rostock, Deutschland
06/2011	Abitur an der Georg-Christoph-Lichtenberg-Schule, Gymna- sium des Landkreises Kassel, Deutschland

**Sonstiges**

Sprachkenntnisse	Deutsch (Muttersprache)
	Englisch (fließend in Schrift und Sprache)
	Französisch (Grundkenntnisse),
	Niederländisch (Grundkenntnisse)
Hobbies	Klettern, Wandern, Akrobatik, Klavier spielen