

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Hebammenwissenschaft – Versorgungsforschung & Prävention

Prof. Dr. Birgit Christiane Zyriax

Sonographie der Arteria carotis – Inwieweit ist körperliche Aktivität mit der Anzahl und dem mittleren Grauwert von Plaques assoziiert?

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Leonhard Vinzenz Heuking
aus Geesthacht

Hamburg 2024

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 18.07.2025

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Tilo Kölbl

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Christian Alexander Behrendt

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1 Atherosklerose und Plaques	6
1.1.1 Das Krankheitsbild und Epidemiologie.....	6
1.1.2 Pathophysiologie	8
1.1.3 Plaques und Plaqueeigenschaften.....	10
1.1.4 Sonographische Kriterien für vulnerable Plaques	15
1.1.5 Der Gray Scale Median (GSM).....	18
1.2 Risikofaktor Bewegungsdefizit	20
1.2.1 Allgemeine Risikofaktoren für die Plaqueentstehung	20
1.2.3 Risikofaktor Bewegungsdefizit und Plaques	22
1.3 Fragestellung und Arbeitshypothesen	24
2. Material und Methoden	25
2.1 Die Hamburg City Health Studie (HCHS)	25
2.1.1 Eigenschaften der Studie	25
2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	26
2.2 Datenerhebung.....	27
2.2.1 Relevante Daten aus dem Fragebogen	27
2.2.2 Ultraschalluntersuchung der A. carotis	28
2.2.3 Übersicht der Confounder	30
2.2.4 Erstellung des GSM-Wertes und Funktionsweise des Algorithmus.....	31
2.3 Statistische Auswertungen.....	34
3. Ergebnisse	37
3.1 Eigenschaften der Studienkohorte.....	37
3.1.1 Eigenschaften der Studienkohorte im Hinblick auf körperliche Aktivität	39
3.2 Vergleich der GSM-Werte in den einzelnen Gruppen und Subgruppen	41
3.3 Vergleich der Häufigkeiten von Plaques	41
4. Diskussion	45
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse und Einordnung in die bestehende Datenlage.....	45
4.2. Kritische Diskussion der eigenen Ergebnisse.....	48
4.3 Schlussfolgerung und Perspektive.....	51
5. Zusammenfassung	53
5.1 Zusammenfassung Deutsch.....	53
5.2 Zusammenfassung Englisch	54

6. Abkürzungsverzeichnis	55
7. Literaturverzeichnis.....	57
8.0 Danksagung	63
9.0 Lebenslauf	64
10.0 Eidesstattliche Erklärung.....	66

1. Einleitung

1.1 Atherosklerose und Plaques

1.1.1 Das Krankheitsbild und Epidemiologie

Seit Jahrzehnten ist die Gefahr, die von vaskulären Erkrankungen ausgeht auf einem unverändert hohen Niveau. Trotz zahlreicher Präventionsprogrammen, wie z.B. dem Tabakpräventionsprogramm des Gesundheitsministeriums oder den Sportförderungsangeboten der gesetzlichen Krankenkassen, ist weltweit der größte Teil von Todesfällen auf Krankheiten wie Schlaganfälle oder Herzinfarkte zurückzuführen (WorldHealthOrganization 2020a). Grundlage von vaskulären Erkrankungen ist meist Atherosklerose. Hierbei handelt es sich um eine systemische, chronisch-degenerative Erkrankung, die an nahezu allen Lokalisationen des Gefäßsystems im Körper auftreten kann. Es werden unterschiedliche, teilweise schwerwiegende atherosklerotisch bedingte Folgeerkrankungen unterschieden.

Der ischämische Schlaganfall kann durch atherosklerotische Ablagerungen ausgelöst werden und ist weltweit die zweithäufigste Todesursache (Feigin et al. 2020). Im globalen Vergleich steigt besonders in den Schwellenländern die Krankheitslast bedingt durch Stroke-Ereignisse und nähert sich dem westlichen Niveau (Feigin et al. 2020). Kleinere atherosklerotische Ablagerungen können bei vielen Individuen bereits ab der dritten bis vierten Lebensdekade in den hirnversorgenden Arterien nachgewiesen werden (Luis 2000). Die allgemeine Prävalenz für das Vorhandensein von Plaques der A. carotis liegt bei etwa 30% (Behrendt et al. 2023).

Insgesamt sind 85% der Schlaganfälle durch eine akute Minderperfusion bedingt. Hier handelt es sich also um ein ischämisches Krankheitsbild. Die hämorrhagischen Schlaganfallereignisse machen hingegen 15% aus und sind durch (akute) Blutungen bedingt (Flaherty et al. 2013). Bei etwa 20% der Patient:innen mit ischämischen Schlaganfällen kann eine Stenose in der Arteria (A.) carotis nachgewiesen werden (Eckstein et al. 2013). Ebenfalls lassen sich 20% der ischämischen Schlaganfälle auf eine kardiale Embolie, meist durch ein nicht-therapiertes Vorhofflimmern, zurückführen (Lambertz et al. 2007). Ebenfalls bei 20% der Patient:innen mit Zustand nach Schlaganfall lässt sich keine Ursache ausfindig machen, was teilweise auf seltenere Ursachen zurückgeführt werden kann, wie beispielsweise ein

persistierendes Foramen ovale oder ein nicht entdecktes, paroxysmales Vorhofflimmern (Murphy and Werring 2020).

Grundlage der Carotisstenose ist die Bildung von atherosklerotischen Plaques in der Gefäßwand. Erreichen diese Plaques einen bestimmten Stenosegrad, können sie den entsprechenden Gefäßabschnitt verengen und thrombembolische Ereignisse auslösen. Dabei wird sowohl von der US-Amerikanischen, der Europäischen- und der Deutschen AWMF Leitlinie ein Wert von einer mindestens 50%igen Stenose des Gefäßlumens als signifikante Carotisstenose definiert (AWMF 2020, ESVS 2023, American Medical Association 2021). In der Maximalvariante kann das Lumen auch vollständig verlegt sein, sodass der peripher gelegene Hirnbereich nur durch Kollateralgefäße mit Blut versorgt wird.

Insgesamt liegt die Prävalenz der Carotisstenose je nach Studie, Alter und Definition zwischen 5 und 30% (Eckstein et al. 2013; de Weerd et al. 2010; Song et al. 2020; Behrendt et al. 2023). Die weltweite Prävalenz ist in den letzten 20 Jahren zuletzt deutlich gestiegen (Song et al. 2020). Für Deutschland zeigt sich, dass 30 000 von 200 000 jährlich stattfindenden Schlaganfälle auf das Krankheitsbild Carotisstenose zurückgeführt werden können (Eckstein et al. 2013; AWMF 2020; Koch-Institut 2015). Neben einer zunehmenden Prävalenz mit Anstieg des Lebensalters zeigen sich deutliche Unterschiede im Hinblick auf das Geschlecht. In der Gruppe der über 80-Jährigen zeigen etwa 6% der Männer, jedoch nur 3,6% der Frauen eine manifeste Carotisstenose (Eckstein et al. 2013; AWMF 2020).

Die durch dieses Krankheitsbild bedingten Kosten für die weltweiten Gesundheitssysteme sind hoch. Für das britische Gesundheitssystem NHS belaufen sich die Kosten der Schlaganfall-spezifischen Versorgung auf insgesamt 3,6 Mrd. Pfund (4,2 Mrd. Euro) Pro Fall wird ein Wert von etwa 46.000 Pfund (53.845 Euro) angegeben (Xu et al. 2018). In Deutschland liegen die direkten Kosten pro Fall zwischen 14.420 Euro und 44.060 Euro (Düvel 2020). Die Patient:innen erleiden häufig mehrere Schlaganfälle, wodurch sich die Langzeitschäden wie Lähmungen, Sprachstörungen und kognitive Einschränkungen potenzieren (Rimmele and Thomalla 2022). So kommen zu den oben erwähnten 200.000 Stroke-Ereignissen pro Jahr nochmals 70.000 Re-Infarkte (Koch-Institut 2015).

1.1.2 Pathophysiologie

Für die hämorrhagischen Schlaganfälle existieren viele unterschiedliche Mechanismen wie z.B. intrakranielle Aneurysmen, vaskuläre Malformationen, hypertensiv bedingte Blutungen und Blutungen im Subarachnoidalbereich. Neben z.B. dem Vorhofflimmern, welches etwa 15-20 % der ischämischen Schlaganfälle ausmacht, gehört zum Pathomechanismus der ischämischen Schlaganfälle auch die Carotisstenose, welche ebenfalls für 15-20% der Schlaganfälle in Deutschland als Ursache ausfindig gemacht werden kann. (Flaherty et al. 2013; Häusler et al. 2018)

Grundlage der Carotisstenose ist Atherosklerose. Dies ist eine chronisch-degenerative Erkrankung des Gefäßsystems, bei der es an nahezu allen Lokalisationen des Gefäß- und Organsystems zu kalkhaltigen Ablagerungen im Bereich zwischen Tunica intima und Tunica media kommt. Primäre Ursache ist die endotheliale Dysfunktion mit einer resultierenden, verminderten Fähigkeit zur Gefäßdilatation, die wiederum eine mechanische Schädigung der einzelligen Endothelwand auslöst (Libby 2021). Die endotheliale Dysfunktion entsteht durch oxidativen Stress sowie einen verminderten Spiegel von Stickstoffmonoxid (NO) (Endemann et al. 2004). Die Synthese von NO erfolgt über die endotheliale NO-Synthase (eNOS). Dieses Enzym wird durch den kompetitiven Inhibitor asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) inhibiert (Endemann et al. 2004). Erhöhte Spiegel von ADMA werden bei Patient:innen mit klassischen atherosklerotischen Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie, Nierenfunktionsstörungen und erhöhtem Blutdruck beobachtet. Dies führt zur vermehrten Hemmung der eNOS und somit zu einer gesteigerten endothelialen Dysfunktion, welche wiederum das Voranschreiten der Atherosklerose bedingt (Böger et al. 1998; Kielstein et al. 2003).

Durch die fehlende Fähigkeit zur Vasodilatation wird der betroffene Gefäßabschnitt anfälliger für mechanische Schädigungen, beispielsweise bei gesteigerten Scherkräften im Rahmen einer arteriellen Hypertonie. Außerdem führt die endotheliale Dysfunktion zur vermehrten Expression von Adhäsionsmolekülen für Leukozyten und Monozyten wie vascular cell adhesion protein (VCAM). Zusätzlich erhöht sich die Invasionsfähigkeit der Tunica intima für Immunzellen (Endemann et al. 2004). Dadurch migrieren Leukozyten und Monozyten durch die Endothelschicht in den Bereich zwischen Tunica intima und Tunica media. Diese Zellen nehmen nun low density lipoprotein (LDL) Partikel mittels des oxLDL Rezeptors („Scavenger Rezeptor“) auf. Durch die Oxidierung und Akkumulation der Lipide formieren

sich die Immunzellen zu Schaumzellen (Linton et al. 2000). *Abbildung 1* gibt einen Überblick über die molekularen Mechanismen bei Atherosklerose.

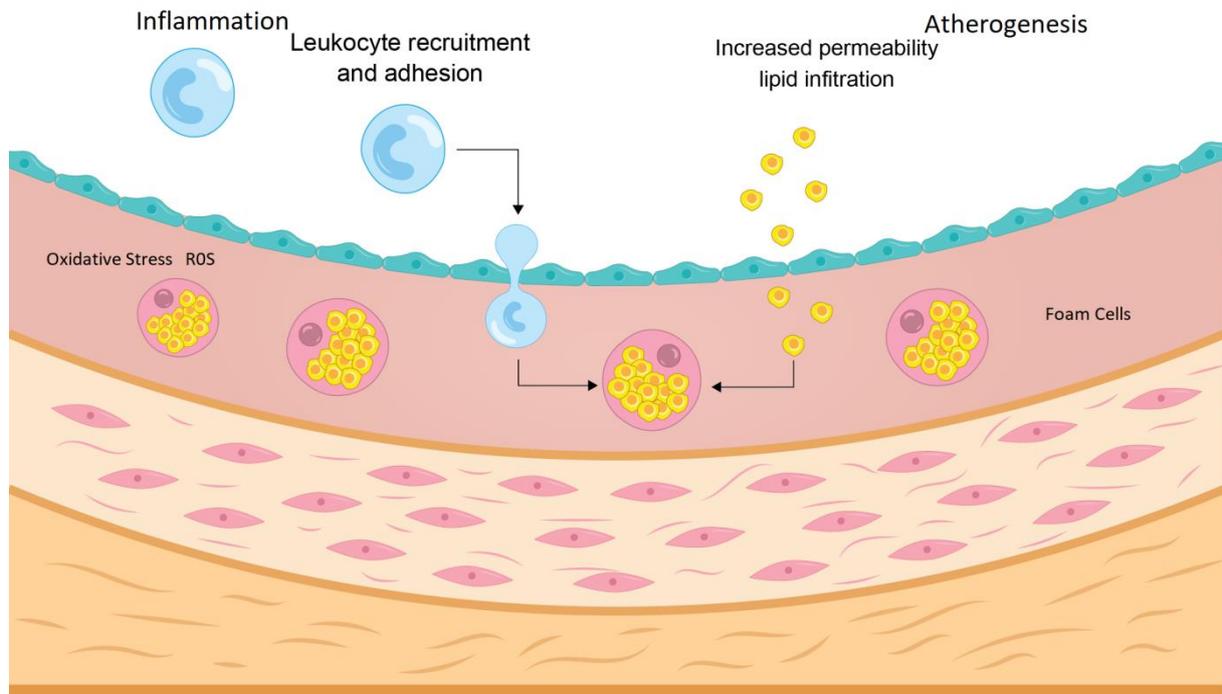


Abbildung 1: Schematische Darstellung der molekularen Mechanismen bei Atherosklerose. (Modifiziert nach (Shemiakova et al. 2020))

Im Rahmen des oben beschriebenen Prozesses triggern die Immunzellen durch proinflammatorische Zytokine eine dauerhaft aktivierte Entzündung. Klassische Risikofaktoren der Atherosklerose gehen häufig mit einer vermehrten Immunreaktion einher. Ein Hauptrisikofaktor für die Entstehung von Atherosklerose ist der erhöhte arterielle Blutdruck. Dieser wiederum ist mit erhöhten C-reaktiven Protein (CRP) Werten und dem Anstieg anderer Immunmediatoren assoziiert (Xiao et al. 2020). Ein erhöhter high sensitivity CRP (hsCRP) Wert geht mit einer früheren und stärkeren Ausprägung von atherosklerotischen Folgeerkrankungen einher (Ridker 2016). Atherogene Immunmediatoren wie Tumornekrosefaktor Alpha (TNF Alpha), Monozytenkolonienstimulierender Faktor (M-CSF), Interferon (IFN) Gamma und Interleukin (IL) 1 fördern den Aufbau von Plaques (Libby 2021). Neuere Experimente zeigen, dass bei gesunden Individuen ein stetiges Gleichgewicht zwischen atherogenen Mediatoren sowie protektiven, hemmenden Mediatoren die Plaquebildung steuern. Zytokine wie IL-10 und Transforming growth factor (TGF) Beta zeigen einen efferozytotischen Effekt und vermindern somit die Größe der Plaques durch den

Abbau der apoptotischen Zellbestandteile (Libby 2021). Bei Patient:innen mit Atherosklerose ist das Gleichgewicht in Richtung der atherogenen Mediatoren verschoben und die Efferozytose dauerhaft beeinträchtigt, sodass die Plaques durch die chronisch aktivierte Immunreaktion stetig wachsen und die Schaumzellen tiefer in die muskuläre Tunica media eindringen (Kojima, Weissman, and Leeper 2017). Folge ist der Umbau des entsprechenden Gefäßabschnittes mit der stetigen Vergrößerung von Plaques, der konsekutiven Einengung des Gefäßlumens und einem Elastizitätsverlust des betroffenen Gefäßabschnittes (Linton et al. 2000).

1.1.3 Plaques und Plaqueeigenschaften

Das Verhalten der neu entstandenen Plaques richtet sich nach deren Größe sowie Beschaffenheit. Die Binnenstruktur der Plaques ist dabei maßgeblich verantwortlich für ihre Eigenschaften. Dabei können Plaques in zwei Gruppen eingeteilt werden: kalkhaltige und lipidhaltige Plaques, wobei auch Mischformen auftreten. Vereinfacht gesagt zeigen kalkhaltige Plaques stabilere Eigenschaften als Plaques mit einem hohen Lipidanteil (Nordestgaard, Grønholdt, and Sillesen 2003). Eine große Gefahr geht von der möglichen Ruptur eines Plaques aus. Durch die Schädigung der fibrösen Kappe tritt das thrombogene Plaquematerial mit den Gerinnungsfaktoren des Blutes in Kontakt und bildet einen Thrombus, welcher entweder den betroffenen Gefäßabschnitt schlagartig stärker verengt oder aber nach Mobilisation als Embolus einen Infarkt im nächstgelegenen Endstromgebiet auslösen kann (siehe *Abbildung 2*). Bei der superfiziellen Erosion öffnet bzw. verschiebt sich die einzellige Endothelzellschicht, sodass der Plaque freiliegt. Durch die Einwanderung von Granulozyten bilden sich sogenannte Neutrophile Extracellular Traps (NETs), welche wiederum eine Immunreaktion sowie thrombotische bzw. thrombembolische Ereignisse auslösen (siehe *Abbildung 3*). Ein weiteres Szenario ist die Stabilisierung des Plaques durch zunehmende Kalzifizierung (siehe *Abbildung 4*). Durch atherogene Immunreaktionen bildet sich vermehrt extrazelluläre Matrix, die den Plaque weiter vergrößert. Hierdurch kommt es zur oben beschriebenen Stenose des betroffenen Gefäßabschnittes. Das Vorhandensein bestimmter atherosklerotischer Risikofaktoren kann dabei die Entwicklung der Plaque-Binnenstruktur beeinflussen (siehe *Abbildungen 3 und 4*; Libby et al. 2021).

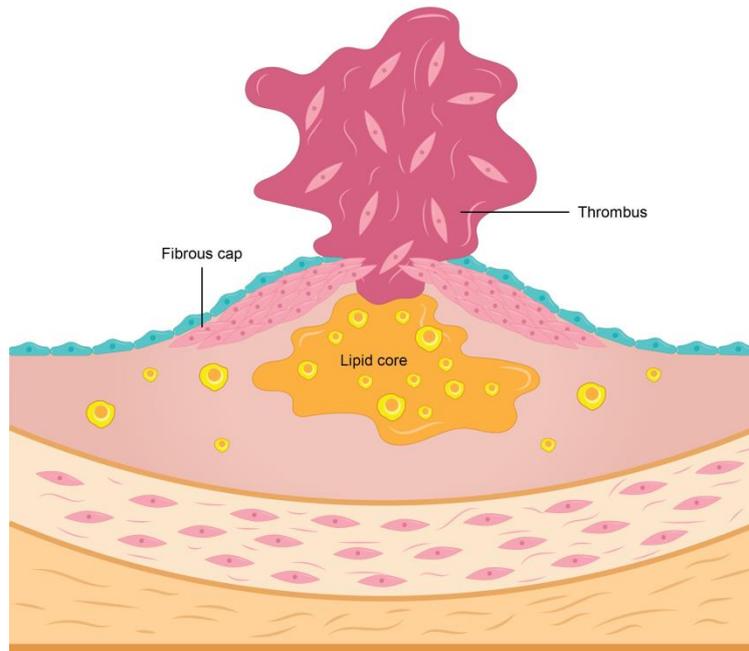


Abbildung 2: Darstellung der Plaqueruptur. Hier reißt die fibröse Kappe ein und gibt den (fetthaltigen) Inhalt des Plaques frei. Dieser kann als Embolie einen Schlaganfall auslösen. (Modifiziert nach (Libby 2021))

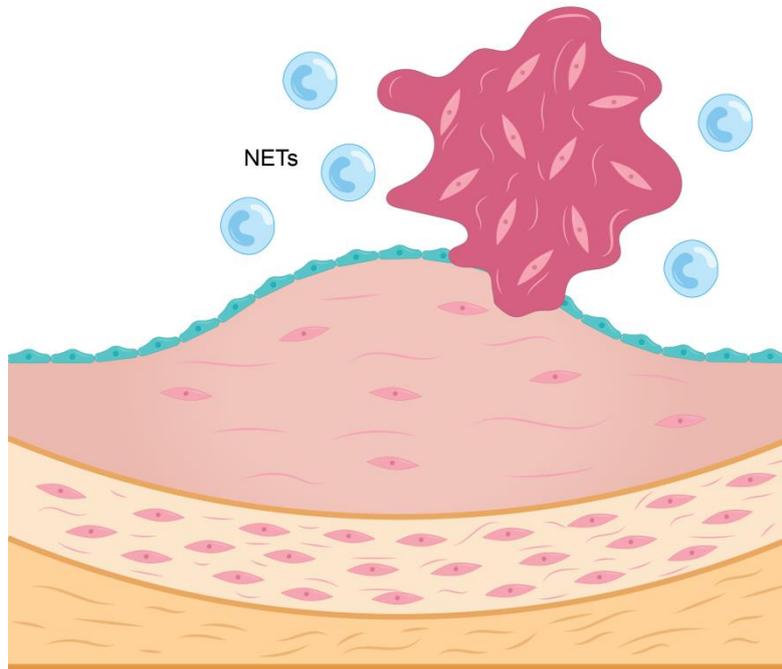


Abbildung 3: Darstellung der superfiziellen Erosion. Hier erfolgt die Einwanderung von Granulozyten und die Bildung von Neutrophilen Extrazellulären Traps (NETs). (Modifiziert nach (Libby 2021))

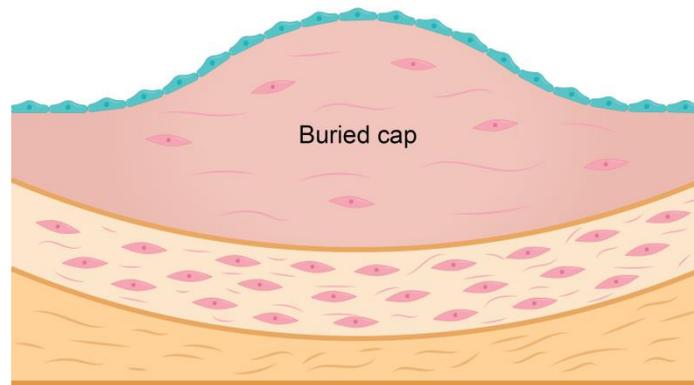


Abbildung 4: Darstellung der zunehmenden Plaque Kalzifizierung. Das hieraus resultierende Krankheitsbild ist eine Carotisstenose (Modifiziert nach(Libby 2021)).

Ein Kriterium für die Stabilität von Plaques ist somit ihre Oberflächenbeschaffenheit. Plaques mit einer glatten Oberfläche lösen weniger Stroke-Ereignisse aus als solche mit einer unebenen, irregulären Oberfläche (Rothwell et al. 2000). Histopathologische Auswertungen zeigen, dass Plaques mit einer rauen Oberfläche eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine Ruptur der fibrösen Kappe aufweisen (Lovett et al. 2004). Zusätzlich besitzen sie einen größeren lipidhaltigen Kern und eine höhere Ulzerationsrate (Lovett et al. 2004). Blutungen innerhalb des Plaques können sowohl invasiv durch histopathologische Untersuchung nach einer Carotisendariektomie als auch bildgebend durch Magnetresonanztomographie (MRT) diagnostiziert werden (Moody et al. 2003). Plaques mit einer hohen Mikrovaskularisationsrate führen zu einer stärkeren Einengung des Gefäßlumens und besitzen somit instabilere Eigenschaften und führen zu mehr thrombotischen und thrombembolischen Ereignissen (Imparato et al. 1983; Moulton 2001).

Ebenfalls entscheidend ist der Grad der Stenose bedingt durch den Plaque. An der Stelle der größten Stenose vergrößern sich die Scherkräfte und wirken sich somit negativ auf den laminaren Blutstrom aus. Dies kann, unabhängig von der durch die Stenose verursachten Ischämie, zu thrombembolischen Ereignissen führen. Außerdem kann die Stenose ein solches Ausmaß erreichen, dass der dahinterliegende Blutstrom nicht ausreicht, um das peripher gelegene Gewebe zu versorgen (Toba et al. 2021).

Im Jahre 2003 stellte eine Expert:innenkommission Haupt- und Nebenkriterien zusammen, die einen vulnerablen Plaque definieren (Naghavi et al. 2003).

Hauptkriterien:

- 1.) Aktive Inflammation
- 2.) Dünne Kappe mit einem großen Lipidkern
- 3.) Endotheliale Öffnung mit konsekutiver Anheftung von Thrombozyten
- 4.) Geschädigte Kappe, Plaqueruptur
- 5.) Hoher Stenosegrad

Nebenkriterien:

- 1.) Intraluminale Kalzifikationen
- 2.) Farbe des Plaques (Angioskopie) (gelbe Plaques als Hinweis für einen hohen Lipidanteil)
- 3.) Einblutungen innerhalb des Plaques
- 4.) Endotheliale Dysfunktion
- 5.) Expansives Wachstum außerhalb des Gefäßlumens

Die American Heart Association (AHA) setzte sich ebenfalls im Jahre 1995 mit den histopathologischen Unterschieden der einzelnen Plaques auseinander und definierte zu diesem Zeitpunkt sechs unterschiedliche Plaquetypen (Stary et al. 1995). Ziel der Autor:innen war es, vulnerable Plaques von stabileren Plaques zu unterscheiden, wodurch die Planung einer Intervention oder Operation vereinfacht werden sollte. Die Einteilung wurde im Jahr 2000 überarbeitet und umfasst nun acht Arten von Plaques. Um die AHA-Klassifizierung vorzunehmen, eignet sich eine MRT des betroffenen Gefäßabschnittes. Die Klassifizierung wurde erstmals an Plaques in den Koronararterien vorgenommen, lässt sich jedoch ebenfalls für Carotidplaques anwenden. Dabei gelten die Plaquetypen V-VIII als vulnerabel. Eine schematische Darstellung gibt *Abbildung 5* (Cai et al. 2002; Stary et al. 1995). Der zeitliche

und technische Aufwand für die Plaqueklassifizierung nach dem AHA-Modell ist hoch. Die kontinuierlich verbesserte Ultraschalluntersuchung hat dazu geführt, dass heutzutage Plaques eher mit der Sonographie und nicht mit der MRT/CT untersucht werden.

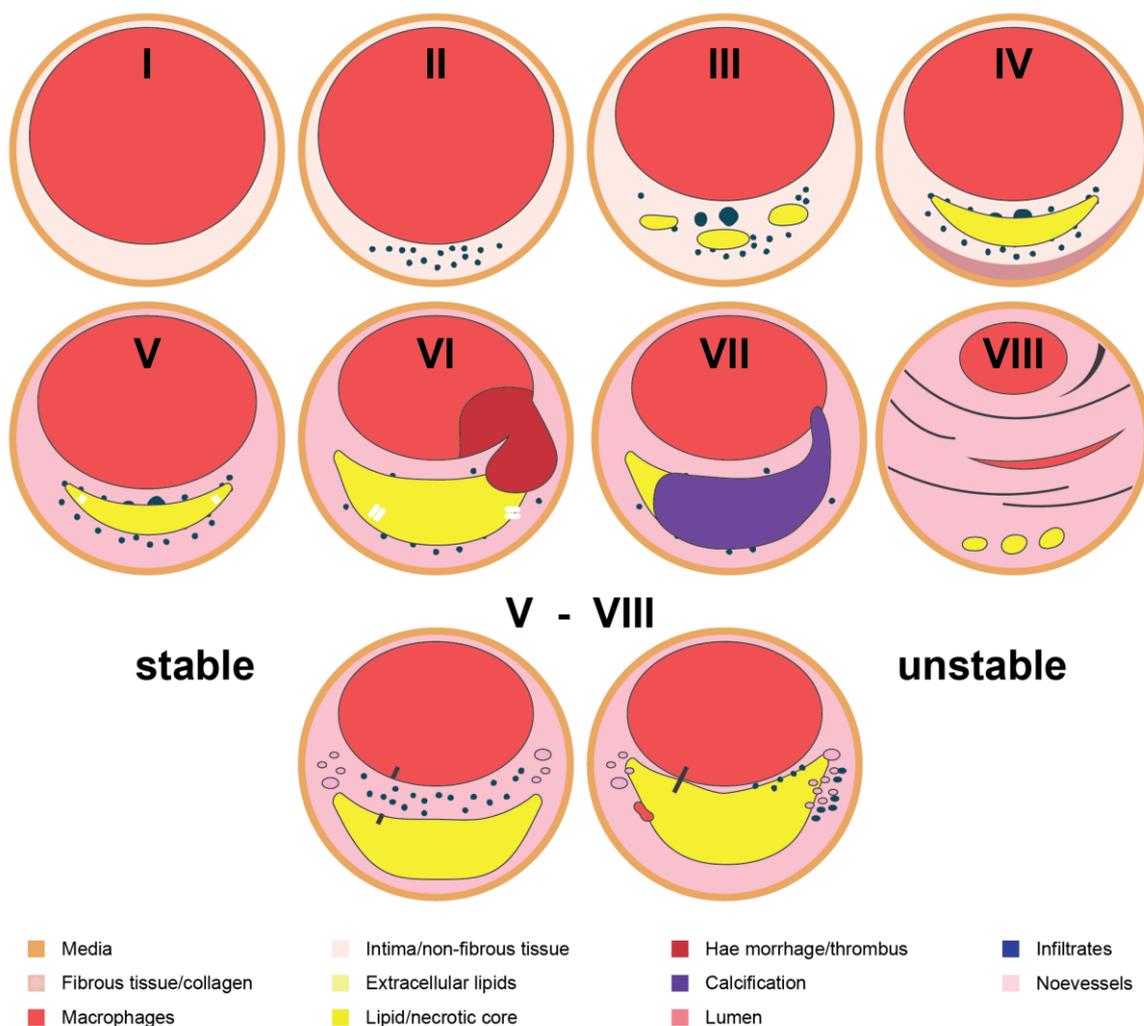


Abbildung 5: Schematische Darstellung der unterschiedlichen Plaque-Typen der American Heart Association (AHA)-Klassifikation. (Modifiziert nach(Pelisek et al. 2019))

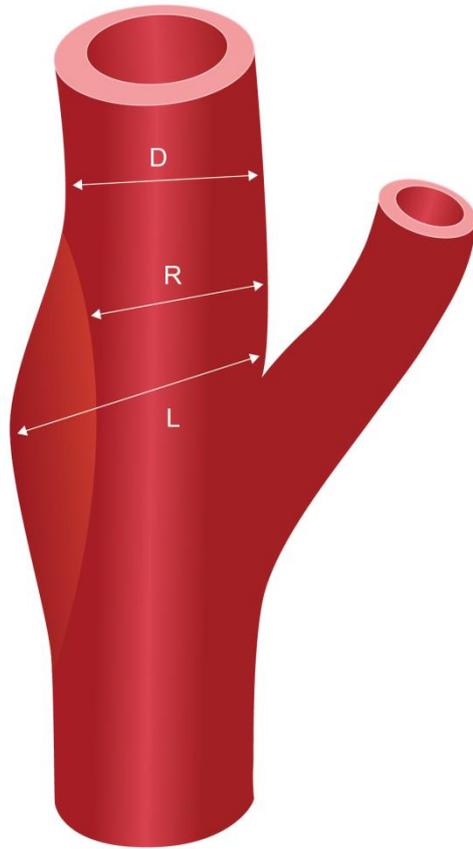
1.1.4 Sonographische Kriterien für vulnerable Plaques

Es ist ein zentrales Interesse, die unterschiedlichen Plaquetypen hinsichtlich ihrer Vulnerabilität zu unterscheiden, da hierdurch eine Risikoevaluation vorgenommen werden kann. Hierbei sollten die diagnostischen Maßnahmen so wenig invasiv und so einfach wie möglich durchzuführen sein. Der Goldstandard zur Objektivierung der Plaqueeigenschaften ist die histopathologische Untersuchung des operativ explantierten Gewebes. Da diese Untersuchung jedoch nur nach einer Carotisendarterektomie möglich ist, eignet sie sich nicht zur präoperativen bzw. präinterventionellen Beurteilung der Plaque-Morphologie.

Durch MRT-Untersuchungen bzw. Computertomographie (CT) lässt sich eine gute Differenzierung zwischen den AHA Subtypen (s.o.) vornehmen und somit eine gute Risikoevaluation vollziehen (Cai et al. 2002). Die MRT ist jedoch zeitaufwendig, kostenintensiv und keinesfalls flächendeckend vorhanden. Eine einfachere Möglichkeit, die Größe und Beschaffenheit von Plaques zu untersuchen, ist die Sonographie. Diese Untersuchung ist nicht invasiv, kostengünstiger als ein MRT, geht im Vergleich zur CT nicht mit zusätzlicher Strahlenbelastung einher und ist in nahezu allen Gesundheitseinrichtungen vorhanden.

Für die Beurteilung eines Plaques ist derzeit der Stenosegrad des Gefäßlumens das wichtigste Diagnosekriterium. Der Grad der Carotisstenose, die durch einen Plaque ausgelöst wird, lässt sich sonographisch leicht bestimmen. Die Einteilung erfolgt nach den international angewandten North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Kriterien. Hierbei wird der Durchmesser des geringsten noch durchströmten Gefäßlumens in Relation zu dem distal der Stenose gelegenen Gefäßabschnitt gesetzt. *Abbildung 6* gibt eine schematische Übersicht über die Berechnung der Stenose (Barnett et al. 1991). Seit Präsentation der Studienergebnisse dient diese Einteilung als wichtige Hilfe zur Indikationsstellung einer operativen bzw. interventionellen Therapie und wird auch von der AWMF Leitlinie zur Carotisstenose genutzt (AWMF 2020).

Seit 2010 werden die für den Ultraschall modifizierten NASCET Kriterien durch die Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in Medizin (DEGUM) verwendet. Eine Übersicht gibt *Tabelle 2*.



$$\frac{D - R}{D} \times 100 = \text{Grad der Stenose in \%}$$

Abbildung 6: Die Berechnung der Stenose nach der NASCET Methode. (Modifiziert nach (Arning et al. 2010))

Grad der Stenose nach NASCET in %	10%	20-40%	50%	60%	70%	80%	90%	Verschluss
Hauptkriterien								
B-Bild	+++	+						
Farbdoppler Bild	+	+++	+	+	+	+	+	+++
Systolische Spitzengeschwindigkeit im Stenosemaximum (cm/s)			200	250	300	350	100	
Systolische Spitzengeschwindigkeit poststenotisch (cm/s)					>50	<50	<30	
Kollateralen und Vorstufen					(+)	++	+++	+++
Nebenkriterien								
Diastolische Strömungsverlangsamung prästenotisch					(+)	++	+++	+++
Strömungsstörungen poststenotisch			+	+	++	+++	+	
Enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit im Stenosemaximum (cm/s)			bis 100	bis 100	über 100	über 100		
Konfetti Zeichen				(+)	++	++		
Stenoseindex ACI/ACC			≥ 2	≥ 2	≥ 4	≥ 4		

Tabelle 2: Für die Sonographie modifizierte NASCET Kriterien zur Beurteilung des Stenosegrads (Arning et al. 2010).

Neben dem Grad der Stenose eignen sich weitere Methoden zur Untersuchung der Plaquestabilität mit Hilfe der Sonographie. So lassen sich sonographisch die Oberflächenbeschaffenheit und ggf. direkt vorhandene Ulzerationen darstellen. In den Untersuchungen zur Oberflächenbeschaffenheit von Kanber et al. (2013) konnte eine

Assoziation zwischen einer unregelmäßigen Plaqueoberfläche und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von thrombembolischen Ereignissen nachgewiesen werden.

Zusätzlich erlaubt die Verwendung der B-Flow Sonographie eine Aussage über die Vaskularisierung des Plaques sowie dessen Bewegungen. Diese sind gekennzeichnet durch die Veränderung z.B. der Oberflächenbeschaffenheit oder anderer Teile des Plaques während der Pulskurve. Plaques, die sich besonders stark bewegen, sind mit einem schlechten Outcome und mehr thrombembolischen Ereignissen verbunden (Iannuzzi et al. 1995; Brinjikji et al. 2015).

Neuartige Untersuchungsmethoden wie die kontrastmittelunterstützte Sonographie (CEUS) können Mikrovaskularisationen innerhalb des Plaques sichtbar machen und so instabilere Plaques identifizieren. Hierbei werden kleine gasgefüllte Mikrobläschen intravenös verabreicht, die sich in den Gefäßen des Plaques anreichern und so einen Rückschluss auf die Vaskularisierung erlauben (Johri et al. 2017). Eine gesteigerte Aufnahme von Kontrastmittel innerhalb des Plaques ist mit einem höheren Risiko für Stroke-Ereignisse verbunden (Huang et al. 2010).

Zusätzlich kann durch die CEUS eine vermehrte Inflammation innerhalb des Plaques nachgewiesen werden. Hierzu wird die Kontrastmitteldichte innerhalb des Plaques wenige Minuten nach der Injektion analysiert („Spätphase“). Plaques mit einer gesteigerten Kontrastmittelaufnahme exprimieren mehr Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule (PECAM-1) und Cluster of Differentiation (CD) 68, welche als Marker für verstärkte Angiogenese und Inflammation dienen (Shalhoub et al. 2011).

1.1.5 Der Gray Scale Median (GSM)

Auch die Echogenität von Plaques kann benutzt werden, um Plaqueeigenschaften einzuschätzen. Dabei ist bekannt, dass Plaques mit einer echoreichen Binnenfläche und dorsaler Schallauslöschung eher stärker fibrosiert bzw. kalkhaltiger sind. Plaques die vulnerable Eigenschaften (Blutungen, lipidhaltiger Kern etc.) aufweisen, haben in der Sonographie eine echoärmere Binnenstruktur (Nordestgaard, Grønholdt, and Sillesen 2003). Um die Echogenität eines Plaques zu beurteilen, hat sich der Gray Scale Median (GSM) Wert etabliert. Durch die Anwendung einer Computersoftware lässt sich ein Wert zwischen 0 (schwarz) und 255 (weiß) errechnen, wobei niedrigere Zahlenwerte für einen echoarmen, höhere Zahlenwerte für einen echoreichen Plaque sprechen. Hierzu wird von der Software ein

Binärbild benötigt. Durch einen Algorithmus werden dann die jeweiligen weißen (echoreichen) und schwarzen (echoarmen) Pixel ausgezählt und hieraus ein mittlerer Grauwert gebildet. Eine Übersicht über Plaques mit unterschiedlichen GSM-Werten geben *Abbildung 7-10*.

In der Tromsö-Studie, welche seit 1994 Carotisplaques untersucht und erste Daten zum GSM-Wert lieferte, konnte in einer Subgruppe von Teilnehmenden mit echoarmen Plaques eine erhöhte Rate an zerebrovaskulären Ereignissen im Follow-up Zeitraum festgestellt werden (Mathiesen et al. 2001).

Falkowski et al. (2007) untersuchten den GSM-Wert der Plaques von Patient:innen, die sich einer Carotisendarterektomie (CEA) unterzogen. Sie konnten nachweisen, dass Plaques mit niedrigeren GSM-Werten deutlich häufiger Stroke Ereignisse auslösten als Plaques mit einem GSM-Wert >35 . Zusätzlich ließen sich bei den Plaques mit einem GSM-Wert <35 vermehrt Immunzellen in der histopathologischen Analyse nachweisen. Diese histologischen Ergebnisse wurden von Mitchell et al. (Mitchell et al. 2017) bestätigt.

In der Studie von Nicolaidis et al. (2010) wurde neben unterschiedlichen Plaqueeigenschaften (Grad der Stenose, absolute Plaquefläche etc.) auch der GSM-Wert bestimmt. Auch hier konnte im Follow-up Zeitraum eine gehäufte Anzahl an Stroke-Ereignissen in den Kohorten mit niedrigem und sehr niedrigem GSM-Wert beobachtet werden. Lal et al. (2002) analysierten die GSM-Werte von unterschiedlichem Gewebe. Sie stellten für Blut einen GSM-Wert von 2 (0-4), für Lipide 12 (8-26), für Muskelzellen 53 (41-76), für Bindegewebe 172 (112-196) und für Calcium 221 (211-255) fest. In dieser Studie zeigten symptomatische Patient:innen signifikant mehr Blutungen sowie einen erhöhten Lipidanteil innerhalb des Plaques. Die Imaging in Carotid Angioplasty and Risk of Stroke (ICAROS) Studie untersuchte ebenfalls die GSM-Werte von Patient:innen, welche sich einer Carotisendarterektomie unterzogen. Die Autor:innen beobachteten in der Gruppe mit einem niedrigen GSM-Wert eine erhöhte Komplikationsrate während und nach der OP (Biasi et al. 2004). Außerdem konnte gezeigt werden, dass durch eine Therapie mit Statinen der GSM-Wert erhöht wurde (Kadoglou et al. 2008).

Bisher wurde kein eindeutiger Schwellenwert für instabile Plaques definiert. Einige Studien beschreiben einen GSM-Wert <40 als potenziell instabil, andere Studien setzen die Referenzmarke bei GSM <25 (Falkowski et al. 2007; Biasi et al. 2004). Generell wird angenommen, dass ein niedriger GSM-Wert mit histopathologisch ungünstigen

Plaqueeigenschaften einhergeht und konsekutiv mehr thrombembolische bzw. Stroke-Ereignisse von Plaques mit niedrigen GSM-Werten ausgelöst werden.

1.2 Risikofaktor Bewegungsdefizit

1.2.1 Allgemeine Risikofaktoren für die Plaquentstehung

Die Risikofaktoren für die Plaquentstehung sind in vielen großen Studien untersucht worden. Allgemein kann man zwischen veränderbaren und nicht veränderbaren Risikofaktoren unterscheiden.

Zu den nicht veränderbaren Risikofaktoren für das Vorhandensein von Plaques in der A. carotis zählen ein hohes Alter, eine familiäre Disposition sowie das männliche Geschlecht.

Die Atherosklerose ist ein über Jahre stattfindender, chronisch-degenerativer Prozess, welcher mit einer langen Latenzzeit beginnt und spät symptomatisch wird. Ältere Individuen sind unabhängig von anderen Einflussfaktoren häufiger betroffen als jüngere Menschen. Dabei geht ein Anstieg des Lebensalters von 10 Jahren mit einem fast dreifach erhöhten Risiko einher, eine erhöhte Dicke zwischen Tunica intima und Tunica media aufzuzeigen (Intima Media Thickness; IMT) (Song et al. 2020). Bessere Screeningverfahren, die Alterung der Gesellschaft und der weltweit besserer Zugang zu medizinischen Versorgungseinrichtungen haben dazu beigetragen, dass die Zahl der Patient:innen mit einer diagnostizierten Carotisstenose gestiegen ist (Song et al. 2020).

Die Prävalenz von Carotisplaques ist bei Männern im Vergleich zu Frauen auf die gesamte Lebensspanne gesehen etwa 10% höher als bei Frauen (Joakimsen et al. 1999). Zusätzlich werden bei Männern ein früheres Erkrankungsalter sowie sonographisch ungünstigere Plaqueeigenschaften beobachtet (Joakimsen et al. 1999). Ab dem Alter von 75 Jahren gleichen sich die Prävalenzen zwischen Frauen und Männern jedoch an, sodass vermutet wird, dass neben dem risikoreicheren Lebensstil von Männern auch hormonelle Komponenten eine Rolle bei der Krankheitsentstehung haben (Joakimsen et al. 1999). Laborexperimente bestätigen, dass Östrogene die Expression bestimmter Zytokine auslösen, die einen positiven Einfluss auf die inflammatorische Komponente der Plaquentstehung haben könnten (Song et al. 2020). Hierdurch lässt sich auch erklären, dass durch die Reduktion des Östrogenlevels nach der Menopause die Prävalenz für Plaques bei Frauen ansteigt und sich dem Niveau von

Männern annähert (Nasser et al. 2021). Für die männlichen Sexualhormone zeigt sich, dass ein physiologischer Testosteronspiegel einen hemmenden Effekt auf die Plaquentstehung und Progression hat. In der Tromsö-Studie hatten Männer mit einem niedrigen Testosteronlevel eine größere Plauebinnenfläche (Vikan et al. 2009). In der SHIP-Studie konnte bei Männern mit niedrigem Testosteronlevel eine höhere Prävalenz von Plaques nachgewiesen werden (Dörr, Wallaschofski, and Friedrich 2009). Insgesamt scheint jedoch der protektive Effekt der Östrogene größer zu sein.

Der Identifizierung von atherosklerotischen Risikofaktoren widmete sich auch die Framingham-Studie. Aus dieser Arbeit ist der Framingham-Risikoscore entstanden. Neben den oben beschriebenen nicht veränderbaren Risikofaktoren umfasst dieser die arterielle Hypertonie, das Rauchverhalten, ein erniedrigtes High Density Lipoprotein (HDL) und das Gesamtcholesterin (Jahangiry, Farhangi, and Rezaei 2017).

Entgegen der Annahme, dass diese Risikofaktoren bei der Ausbildung von Carotisplaques identisch zu den Risikofaktoren aus der Framingham-Studie sind, konnte in einer aktuellen Metaanalyse keine signifikante Assoziation zwischen niedrigen HDL-Werten und vorhandener Dyslipidämie mit dem Vorhandensein von Carotisplaques hergestellt werden (Song et al. 2020). Eine statistisch signifikante Assoziation bestand jedoch zwischen dem Vorhandensein von Plaques in der A. carotis und dem Zigarettenkonsum sowie einem arteriellen Hypertonus. Zusätzlich zeigte die Studie eine signifikante Assoziation zwischen einer erhöhten IMT und Zigarettenkonsum sowie Diabetes mellitus (Song et al. 2020).

Rauchen fördert allgemein den Beginn sowie den Progress von Atherosklerose. Auf molekularer Ebene spielen hier besonders Sauerstoffradikale sowie reaktive Sauerstoffspezies eine Rolle, welche unter anderem die Funktion der eNOS einschränken und zusätzlich eine vermehrte Inflammation auslösen. Dies verstärkt die endotheliale Dysfunktion und führt somit zu früherer und schneller voranschreitender Atherosklerose (Siasos et al. 2014). Die Indikation zur operativen Carotisendarteriektomie wird aufgrund des schlechten Gefäßstatus bei Raucher:innen im Mittel 7 Jahre früher gestellt als bei nichtrauchenden Patient:innen (Redgrave et al. 2010). In Zwillingstudien zeigen die rauchenden Geschwister signifikant häufiger einen oder mehrere Carotisplaques mit einer größeren Binnenfläche (Haapanen et al. 1989).

Arterielle Hypertonie verstärkt die Expression bestimmter Adhäsionsmoleküle wie VCAM und Monocyte Chemoattractant Protein (MCP) 1. Eine Folge ist die bereits oben erwähnte

gesteigerte Leuko- und Monozyteninvasion durch die Gefäßwand in den Bereich der Tunica intima. An dieser Stelle kommt es zu einer Expression von Wachstumsfaktoren, welche wiederum die Synthese von Bindegewebe und die Proliferation glatter Muskelzellen auslöst. Des Weiteren reduziert sich die Funktion der eNOS, was die endotheliale Dysfunktion verstärkt (Chobanian et al. 1996). Durch das Einwandern der Immunzellen entsteht eine lokale Immunreaktion in der Gefäßwand. Es erfolgt die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies und Zytokinen (Xiao et al. 2020).

1.2.3 Risikofaktor Bewegungsdefizit und Plaques

Ein körperlich aktiver Lebensstil wirkt sich protektiv gegen zahlreiche Volkskrankheiten wie Brustkrebs, Darmkrebs, Diabetes mellitus und auch die vaskulären Erkrankungen aus (Kyu et al. 2016). Erste Ergebnisse lieferte auch hier die Framingham-Studie, welche maßgeblich an der Untersuchung der Risikofaktoren beteiligt war. In dieser Studie war ein mittleres und hohes Level an körperlicher Aktivität mit einem signifikant erniedrigtem Schlaganfallrisiko assoziiert (Kiely et al. 1994). Neuere Studien schätzen die Risikoreduktion für ein Stroke-Ereignis durch einen aktiven Lebensstil für beide Geschlechter auf bis zu 27% (Kyu et al. 2016) Lee et al. 2003). Daraus folgt, dass zahlreiche Fachgesellschaften zu körperlicher Aktivität raten, da diese sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention einen positiven Effekt aufweist (Howard and McDonnell 2015). Die World Health Organisation (WHO) empfiehlt in den Leitlinien zur körperlichen Aktivität für gesunde Erwachsene 150 bis 300 Minuten Sport pro Woche (WorldHealthOrganization 2020b). Laut der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) erreichen dieses Level in Deutschland etwa 20% der untersuchten Individuen. Männer erreichen etwas häufiger das von der WHO empfohlene Aktivitätsniveau als Frauen (Krug et al. 2013).

Auch für Schlaganfälle, die ätiologisch durch eine Carotisstenose bedingt waren, konnte ein protektiver Effekt des Sportverhaltens beobachtet werden. In einer Metaanalyse mit Daten von über drei Millionen Proband:innen aus Nordamerika konnte in den körperlich aktiveren Subgruppen eine signifikant verminderte Prävalenz von peripheren arteriellen Engstellen und Carotisstenosen nachgewiesen werden (Stein et al. 2015). Zusätzlich konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass eine inverse Korrelation zwischen der Dauer von körperlicher Aktivität und dem Engegrad von Stenosen der A. carotis besteht. So zeigten Individuen, welche einmal wöchentlich sportlichen Aktivitäten nachgingen, ein um 16% vermindertes Risiko für das Vorliegen einer Carotisstenose im Vergleich zu Individuen, die keine sportliche Aktivität

ausübten. Bei Proband:innen, die drei- oder mehr als dreimal wöchentlich körperliche Aktivitäten ausübten, war das Risiko um 24% vermindert. Ebenfalls wurde in dieser Studie verglichen, welche Sportarten mit einem niedrigeren Risiko zur Ausbildung einer Carotisstenose einhergehen. Dabei zeigte sich, dass Ausdauerlaufen mit dem niedrigsten relativen Risiko zur Ausbildung einer Carotisstenose assoziiert ist (Stein et al. 2015).

Eine erhöhte Rate von Neovaskularisationen innerhalb von Plaques zeigte sich bei Proband:innen, die ein geringes Level von körperlicher Aktivität aufzeigten (Mury et al. 2020). Somit folgt, dass körperliche Ertüchtigung nicht nur die Anzahl von Plaques reduziert, sondern auch die histopathologischen Eigenschaften von Plaques zum positiven verändert.

1.2.3.1 Molekulare Mechanismen

Regelmäßiges Ausdauertraining kann zu einer Reduzierung des Körpergewichts und einer Veränderung der Blutfettzusammensetzung führen. Es wirkt sich positiv auf eine bestehende arterielle Hypertonie und inflammatorische Prozesse im Körper aus. Zusätzlich wurde ein protektiver Effekt für diabetische Folgeerkrankungen nachgewiesen (Kadoglou, Iliadis, and Liapis 2008).

Durch den gesteigerten Blutfluss im Rahmen der körperlichen Aktivität erfolgt eine intermittierende, reversible Erhöhung der Scherkräfte auf die Zellen der Gefäßwand. Hierdurch wird im Tierexperiment die NO-Synthese gesteigert und somit der endothelialen Dysfunktion entgegengewirkt (Sessa et al. 1994).

Die HDL-Konzentration im Blut lässt sich durch körperliche Aktivität erhöhen. HDL ist am reversen Cholesterintransport beteiligt. Dieser Vorgang beschreibt den Transport von überschüssigem Cholesterin vom peripheren Gewebe zur Leber, wo es über die Gallenflüssigkeit endgültig ausgeschieden wird. Ein hoher HDL-Wert kann somit dazu beitragen, Plaques in ihrem Progress aufzuhalten und sogar deren Größe zu vermindern (Chacon and Fiani 2020).

Körperliche Aktivität senkt die Spiegel von TNF-Alpha, CRP und anderen Immunmodulatoren. Des Weiteren wird die Expression von VCAM 1 und anderen Adhäsionsmolekülen inhibiert. Durch die Reduktion dieser Biomarker kann die Progression von Plaques verlangsamt oder vollständig aufgehoben werden (Palmefors et al. 2014).

1.3 Fragestellung und Arbeitshypothesen

Ein Mangel an körperlicher Aktivität ist ein zentraler Risikofaktor für die Ausbildung von (vulnerablen) Plaques in der A. carotis. Eine vielversprechende Möglichkeit, Plaques einfach, wenig invasiv und kostengünstig zu untersuchen, ist die Bestimmung des GSM-Wertes mithilfe der Sonographie. Derzeit wird bei der Indikationsstellung zur operativen Therapie größtenteils der Grad der Stenose und die klinische Symptomatik der Patient:innen berücksichtigt (AWMF 2020). Bisher wird die Echogenität von Plaques nur wenig und der GSM-Wert überhaupt nicht berücksichtigt. Durch die Evaluation neuer, sonographischer Kriterien könnte die Entscheidung für oder gegen eine operative Therapie weiter dem Risikoprofil der Patient:innen angepasst werden. Dazu ist es wichtig, diese Parameter genauer zu verstehen und insbesondere ihren Bezug zu klassischen, kardiovaskulären Risikofaktoren zu entschlüsseln.

In dieser Arbeit soll daher untersucht werden, ob eine Assoziation zwischen dem GSM-Wert und der Anzahl von Plaques zu dem körperlichen Aktivitätsniveau der Proband:innen vorliegt.

Arbeitshypothesen:

1.) Körperlich aktive Teilnehmende zeigen eine niedrigere Anzahl an Plaques in der A. carotis als die körperlich weniger aktive Gruppe.

Durch diese Hypothese soll geklärt werden, inwieweit eine Assoziation zwischen der Anzahl von Plaques und dem Bewegungsverhalten des Individuums besteht. Hierzu soll nach geeigneter Analyse von Confoundern (Rauchen, Diabetes mellitus etc.) die absolute Anzahl von Plaques mit dem Bewegungsverhalten verglichen werden. Es sollen nur die Proband:innen betrachtet werden, die mindestens einen Plaque besitzen.

2.),

Durch diese Hypothese soll geklärt werden, ob ein Zusammenhang des GSM-Wertes mit dem Bewegungsverhalten hergestellt werden kann. Dazu wird von allen Proband:innen mit Plaques nach Miteinbeziehung von Confoundern das Bewegungsverhalten mit dem GSM-Wert der Plaques verglichen.

2. Material und Methoden

2.1 Die Hamburg City Health Studie (HCHS)

2.1.1 Eigenschaften der Studie

Bei der Hamburg City Health Studie (HCHS) handelt es sich um eine prospektive, bevölkerungsbasierte Kohortenstudie mit longitudinalem Studiendesign, die Proband:innen in Hamburg, der zweitgrößten Stadt Deutschlands, rekrutiert. Die Daten der hier vorliegenden Studie stammen von den Teilnehmenden der ersten Studienkohorte. Diese beinhaltet 10.000 Proband:innen. Es handelt sich also um eine Subgruppenanalyse. Die Untersuchungen erfolgen am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf in einem dafür eingerichteten Studienzentrum. Insgesamt arbeiten etwa 30 Fachrichtungen interdisziplinär an der Erstellung und Evaluation der Daten. Das siebenstündige Prüfungsprotokoll beinhaltet mehrere Fragebögen zu Themen wie Ernährung, Lebensstil, psychosozialen Aspekten, Umwelteinflüssen, der Inanspruchnahme des Gesundheitssystems sowie dem Sportverhalten. Zusätzlich erfolgen zahlreiche Untersuchungen wie z.B. die Messung des arteriellen Blutdrucks, die Sonographie der peripheren Arterien sowie der A. carotis, eine transthorakale Ultraschalluntersuchung, eine Spirometrie und eine umfassende Bestimmung von laborchemischen Parametern. Bei positivem Risikoprofil der Proband:innen für Herzerkrankungen sowie neurodegenerative Erkrankungen wird eine MRT Untersuchung des Herzens bzw. des Schädels an die reguläre Untersuchung angeschlossen. Die Proband:innen erhalten am Ende des Studientages eine Befundübersicht. Ein positives Ethikvotum der Ärztekammer Hamburg liegt vor (Jagodzinski et al. 2020). Eine Übersicht über alle Untersuchungen der HCHS gibt *Tabelle 3*.

Der primäre Untersuchungszeitraum war von Februar 2016 bis November 2022. Bis zum Jahr 2028 ist die Erhebung der Follow-up Daten geplant. Im Follow-up Zeitraum finden keine weiteren Untersuchungen statt. Hier werden die Proband:innen gebeten, Fragen zu Lebensstiländerungen, neuen Erkrankungen, neuen Ernährungsgewohnheiten etc. zu beantworten. Die Datenerhebung erfolgt am Telefon. Zusätzlich werden für die Follow-up Analyse Daten von Kranken- und Rentenversicherungen ausgewertet.

<u>Diagnostisches Tool</u>	<u>Untersuchte Organe, Körperfunktion, Krankheiten</u>
Transthorakale Echokardiographie	Herzklappen, Funktion rechter und linker Ventrikel, Größe, Herzgeometrie
Sonographie A. carotis	A. carotis communis, interna, externa, Carotisstenose, Plaques/Atherosklerose
Bodyplethysmographie	Lungenfunktion
Zahnärztliche Evaluation	Zahnstatus, Parodontose, Karies
Sonographie Aorta	Status der infrarenalen Aorta,
Sonographie periphere Arterien	Untersuchung der A. femoralis und A. poplitea, Evaluation Plaques/Atherosklerose
Ankle-Brachial Index (ABI)	Durchblutungsstatus der Extremitäten, pAVK
Messung von Größe und Gewicht, Waist Hip Quotient	Ernährungsstatus, BMI, Adipositas, Stammfettsucht
Aktigraphendaten	Level von körperlicher Aktivität im Alltag
Neurologische Untersuchung	Neurologische Defizite, neurologischer Status
Sonographie periphere Venen	Verschlussdruckmessung, V. poplitea, V. femoralis

Table 3: Übersicht über die durchgeführten Untersuchungen der Hamburg City Health Studie (HCHS) (Jagodzinski et al. 2020)

2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Rekrutierung der Teilnehmenden der HCHS erfolgte auf zufälliger Basis mittels Einladung per Brief. Die vorliegenden Daten beinhalten Ergebnisse aus der ersten Teilkohorte, die von Februar 2016 bis November 2018 eingeschlossen wurde. Die Stichprobe beinhaltet 10.000 Proband:innen.

Die Teilnahme an der Studie war freiwillig. Die Meldeadressen der Proband:innen wurden von den Einwohnermeldeämtern an das HCHS-Team mitgeteilt. Einschlusskriterium war ein Alter von 45 bis 74 Jahren. Individuen konnten nicht freiwillig, sondern nur nach zufälliger Rekrutierung an der HCH-Studie teilnehmen und mussten ihren Wohnsitz in Hamburg haben. Es erfolgte eine ausführliche Studienaufklärung mit schriftlicher Einverständniserklärung der Proband:innen. Sollten die Proband:innen trotz Hilfsmittel wie Rollstuhl oder Rollator nicht

in der Lage sein den Studienort zu erreichen, führte dies ebenfalls zum Ausschluss aus der Studie. Für die Teilnahme an dieser Studie mussten alle relevanten Daten zum Bewegungsverhalten sowie zu den Confoundern beantwortet werden. Außerdem musste eine Sonographie aller Abschnitte der A. carotis durch die Studienassistent:innen durchgeführt werden. Es konnten nur Proband:innen in die Analysen zum GSM-Wert eingeschlossen werden, welche mindestens einen sonographisch sichtbaren Plaque in der A. carotis zeigten.

2.2 Datenerhebung

2.2.1 Relevante Daten aus dem Fragebogen

Das Bewegungsverhalten der Teilnehmenden wird in dieser Studie mit Hilfe des EPIC Physical Activity Questionnaire Version 2 (EPAQ2) Fragebogens aus der European Prospective Investigation Into Cancer And Nutrition (EPIC) Studie evaluiert. Dieser Fragebogen wurde mit dem Ziel entwickelt, die körperliche Aktivität der Proband:innen im Alltag möglichst genau zu analysieren. Der Fragebogen wurde bereits an einer anderen Kohorte mit guten Ergebnissen validiert (Wareham et al. 2002). Die Fragen beziehen sich dabei auf den Zeitraum der letzten 12 Monate und werden in drei Unterkategorien gegliedert. Der erste Teil beinhaltet Fragen zur körperlichen Aktivität im Haushalt. Der zweite Teil beschäftigt sich mit der körperlichen Aktivität, die bei der Arbeit bzw. auf dem Weg zur Arbeit abgeleistet wird. Im dritten Teil geht es um Freizeitaktivitäten, welche mit körperlicher Anstrengung verbunden sind. Um ein möglichst vollständiges Bild vom Bewegungsverhalten der Proband:innen zu bekommen, werden diese auch nach Gewohnheiten gefragt, die mit körperlicher Inaktivität einhergehen.

Für die HCHS wurde der EPAQ2 angepasst und um einige Tools ergänzt. Unter anderem wurde das Sportverhalten der Proband:innen nach Jahreszeiten (Sommer/Winter) eingeteilt und abgefragt. Folgende Fragen gingen in die statistische Auswertung für diese Studie ein:

- Führen Sie regelmäßig Sport aus?
- Wie viele Stunden Sport treiben Sie pro Woche im Sommer?
- Wie viele Stunden Sport treiben Sie pro Woche im Winter?
- Wie viele Stunden laufen Sie pro Woche im Sommer?
- Wie viele Stunden laufen Sie pro Woche im Winter?
- Wie viele Stunden fahren Sie Fahrrad pro Woche im Sommer?
- Wie viele Stunden fahren Sie Fahrrad pro Woche im Winter?

2.2.2 Ultraschalluntersuchung der A. carotis

Die Ultraschalluntersuchungen der extrakraniellen Arterien erfolgten im Rahmen der primären Untersuchungen in den Studienräumen der HCHS nach einer festgelegten HCHS-internen Standardvorgehensweise (SOP), orientiert an den Empfehlungen der European Stroke Organisation (ESO). Zur Untersuchung wurde ein Ultraschallgerät der Marke Siemens SC2000 mit einer 7.5 MHz-Breitbandsonde verwendet. Die Studienteilnehmenden wurden in Rückenlage mit leicht überstrecktem Kopf gelagert und gebeten, ruhig, gleichmäßig und möglichst flach zu atmen und wenig zu schlucken, da Bildartefakte auf diese Weise minimiert werden konnten. Die Untersucher:in platzierte sich entweder seitlich oder hinter dem Kopf der Proband:in. Anschließend wurde zuerst ein Bild der A. carotis communis (CCA) im Querschnitt, dann im Längsschnitt vorgenommen. Danach erfolgte die Darstellung der CCA auf Höhe des Bulbus caroticus. Im darauffolgenden Teil der Untersuchung wurde die Messung der IMT auf drei Höhen der CCA durchgeführt. Im nächsten Schritt wurde die CCA, die A. carotis interna (ICA) und die A. carotis externa (ECA) beginnend mit der CCA zuerst ohne die Darstellung von Farbe, dann farbkodiert und dann mit Flussgeschwindigkeit im Längsschnitt dargestellt. Anhand des Flussprofils, der Größe und der Strömungsgeschwindigkeit der einzelnen Gefäße ließ sich der jeweilige Abschnitt von den Untersucher:innen zuverlässig identifizieren und beschriften. Eine Übersicht über die Strömungseigenschaften und Flussprofile der jeweiligen Äste der A. carotis gibt *Tabelle 4*. Von allen Abschnitten wurden die entstandenen Bilder mit einer HCHS-internen Nomenklatur versehen und im internen Studiendokumentationssystem (Siemens Soarian) gespeichert.

Bei einer IMT über 1,5 mm wurde ein Plaque diagnostiziert und eine weitere Aufnahme des Plaques im Quer- und Längsschnitt vorgenommen. Der Längsschnitt diente zur Größenbestimmung des Plaques. Es wurde ein gesondertes Bild für die Größenbestimmung des Plaques in der Serie eines einzelnen Teilnehmenden abgespeichert. Bei Proband:innen mit einer vermehrten Anzahl von Plaques wurden lediglich die drei größten Gefäßausstülpungen weiter betrachtet. Auch hier erfolgte die interne Speicherung mit einer festgelegten Nomenklatur des Bildes. Zusätzlich wurden in der internen Studiensoftware Informationen zur Oberflächenbeschaffenheit (glatt/zerklüftet) und zur Echogenität (echoreich/echoarm) zum jeweiligen Plaque gesammelt. *Abbildungen 7-10* zeigen beispielhafte Darstellungen von Plaques mit unterschiedlichen Eigenschaften in der Sonographie. Dabei ist zu erwähnen, dass

auch Plaques mit einem echoarmen und echoreichen Anteil vorlagen, welche dann als gemischt (echoreich/echoarm) klassifiziert wurden.

Wenn sich während der Untersuchung eine relevante Flussbehinderung mithilfe der farbkodierten Duplexsonographie darstellte, die durch einen Carotisplaque ausgelöst wurde, so wurde eine Carotisstenose diagnostiziert. Als diagnostischer Parameter diente hier die Flussgeschwindigkeit. Bei einer Strömungsgeschwindigkeit von $>200\text{cm/s}$ erfolgte eine weitere Messung im poststenotischen Bereich sowie die Weitergabe der Information an die Studienärzt:in.

	A. carotis communis (CCA)	A. carotis interna (ICA)	A. carotis externa (ECA)
Größe	7mm	5mm	4mm
Geschwindigkeit in m/s (systolisch/diastolisch)	0,7 / 0,2	0,8 / 0,2-0,4	0,8 / 0,2
Flussprofil	monophasisch	monophasisch	biphasisch/höhere Pulsatilität

Tabelle 4: Sonographische Eigenschaften der Abschnitte der A. carotis, die zur Identifizierung des jeweiligen Abschnitts genutzt werden kann.



Abbildung 7: Darstellung eines echoarmen Plaques

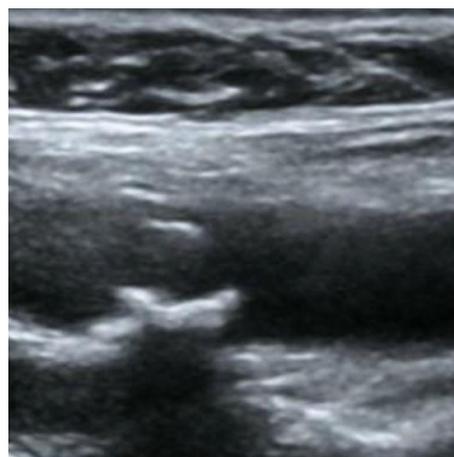


Abbildung 8: Darstellung eines echoreichen Plaques

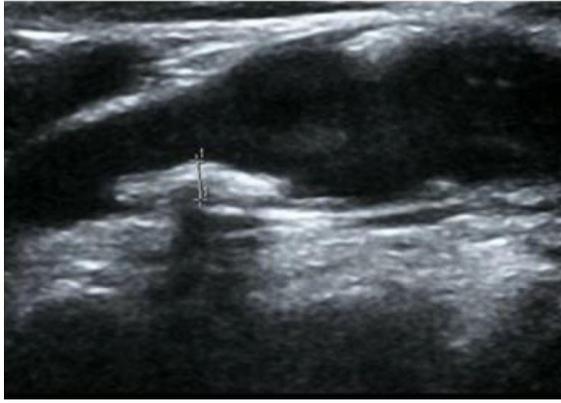


Abbildung 9: Darstellung eines glatt begrenzten Plaques

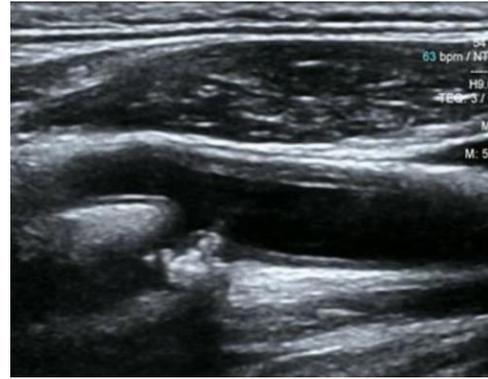


Abbildung 10: Darstellung eines zerklüfteten/unscharf begrenzten Plaques

Die Bestimmung der Einflussfaktoren bzw. Confounder erfolgte in Anlehnung an andere große Studien, welche Risikofaktoren für vaskuläre Erkrankungen beurteilten. Hierbei sollte sichergestellt werden, dass ausschließlich die Assoziation von körperlicher Aktivität in die Auswertung zum GSM-Wert einging. Durch die ausführlichen Fragebögen und Untersuchungen, die im Rahmen der HCHS erhoben wurden, konnte sichergestellt werden, dass alle relevanten Confounder zur statistischen Analyse genutzt werden konnten. *Tabelle 4* gibt einen Überblick über die in dieser Dissertation angewandten Confounder und zeigt, wie sie in der HCHS Studie erhoben bzw. abgefragt wurden.

<u>Confounder</u>	<u>Methodik in der HCHS</u>
Lebensalter	Erhebung durch Fragebogen und Register
Dichotomisiertes Geschlecht	Erhebung durch Fragebogen und Register
BMI	Messung durch Studienassistent:innen
Rauchen	Erhebung durch Fragebogen: Aktuelles und ehemaliges Rauchverhalten, Pack Years
Ernährung	Erhebung durch Fragebogen: Anzahl von Kilokalorien (kcal) /d,
Metabolisches Syndrom	Abfrage durch Fragebogen, Messung der Blutwerte, Evaluation der Vorerkrankungen
Sozioökonomischer Status	Social Economic Status (SES) Index, Fragebögen

Begleiterkrankungen	Abfrage durch Fragebogen: Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Schlaganfall in der Vorgeschichte, Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt in der Vorgeschichte, Periphere arterielle Verschlusskrankheit
Medikation	Abfrage durch Fragebogen: Lipidsenker, Antihypertensive Medikation, Antidiabetische Medikation, Thrombozytenaggregationshemmer
Nierenfunktion	Blutentnahme: Analyse der glomerulären Filtrationsrate (GFR)

Tabelle 4: Übersicht der in dieser Arbeit berücksichtigten Confounder

2.2.4 Erstellung des GSM-Wertes und Funktionsweise des Algorithmus

Wurde bei der sonographischen Untersuchung der A. carotis eine Stenose bzw. ein Plaque diagnostiziert, so erfolgte die Speicherung des Bildes im Grauwertmodus (B-Bild) im DICOM Format zur weiteren Analyse. Die Untersucher:innen erhielten zur Auswertung die gesamte Serie dieses Teilnehmenden. Bei der Durchsicht der Daten wurden alle relevanten Gefäßabschnitte in einer festgelegten Reihenfolge nach weiteren Plaques durchsucht. Zur eigentlichen Dichtebestimmung der Plaques kam ein Programm auf Grundlage der Microsoft Software Paint zum Einsatz, das im Rahmen eines anderen Projekts bereits etabliert und beschrieben wurde (Spahl 2019). Es wurden Referenzwerte für die hellsten Stellen (Adventitia – weiß; GSM 190) und die dunkelsten Stellen (Blut – schwarz; GSM 0) mithilfe festgelegter Farben markiert. Die Auswahl der GSM-Gewebewerte erfolgte in Anlehnung an andere Arbeiten. Blut wurde blau markiert, der Plaque wurde rot umrandet und die Adventitia grün eingezeichnet. *Abbildung 11* zeigt einen Plaque vor dem Vorgang der Farbmarkierung. *Abbildung 12* zeigt einen Plaque, nachdem dieser in Paint durch die Auswerter:innen markiert wurde. Die farbmarkierten Bilder wurden im Portable Network Graphics (png) Format abgespeichert, da dies aufgrund von niedrigen Komprimierungsraten qualitativ bessere Eigenschaften besaß als vergleichbare Formate wie z.B. Joint Photographic Expert Group (jpeg). Nachdem die Farbmarkierung abgeschlossen war, wurde eine neue Datei erstellt und entsprechend gekennzeichnet. Es existierten zu diesem Zeitpunkt also ein Originalbild (png) sowie ein segmentiertes, farbmarkiertes Bild (seg).

Für die Analyse des GSM-Wertes wurde ein Algorithmus erstellt. Die Programmierung des Algorithmus erfolgte mithilfe der Programmiersprache Python. Zur korrekten Analyse mussten zunächst die Dateinamen geändert werden. Dieser Code beinhaltete Informationen zur Studienidentifikationsnummer, zum Abschnitt der A carotis in der Ultraschallaufnahme

(ICA, CCA, ECA) und bei mehreren Plaques im gleichen Abschnitt zur Nummer. Der Code ist im folgenden Abschnitt entschlüsselt dargestellt:

1.) HCHS Proband:innenidentifikationsnummer	DHCC001
2.) Seite	R/L
3.) Abschnitt	ICA/CCA/ECA_MID/PROX
4.) Nummer (Anzahl)	1,2,3-n
5.) Status Farbmarkierung	png/seg
Beispiel für einen vollständigen Code:	<i>DHCC001_R_ICA_BULB_1.png</i>

Die Arbeitsschritte des Algorithmus sind im folgenden Teil schematisch beschrieben und wurden bei allen Bildern in der gleichen Reihenfolge durch die programmierte Software vorgenommen. Zunächst erfolgten die Prüfung und die Extrahierung des Dateinamens. Die Analyse konnte nur vorgenommen werden, wenn der oben beschriebene Dateiname vollständig und korrekt war. Danach wurde das Originalbild, also das Bild ohne Farbmarkierung, durch die Software zugeschnitten, die Texte entfernt und restliche Farbquellen wie z.B. aus den Schriftzügen oder EKG Linien eliminiert, sodass am Ende dieses Vorgangs ein Binärbild ausschließlich aus den Farben weiß und schwarz entstand. Zusätzlich erfolgten in diesem Schritt einige Optimierungsmaßnahmen wie z.B. die Unterdrückung von Rauschartefakten.

Im nächsten Schritt wurde das segmentierte bzw. farbmarkierte Bild zugeschnitten, sodass der gleiche Ausschnitt wie beim Originalbild entstand. Dann wurden mithilfe des segmentierten Bildes die Ausschnitte aus dem Originalbild extrahiert und je nach Farbe in drei Masken eingesetzt. *Abbildung 10* zeigt ein Binärbild nach der Erstellung einer Plaque Maske durch den Algorithmus. Am Ende dieses mehrstufigen Vorganges stand der Software eine Maske für das Blut, eine Maske für den Plaque und eine Maske für die Adventitia zur Verfügung. Gleichzeitig wurde das Bild mithilfe von Referenz-GSM-Werten für Blut (0) und Adventitia (190) normalisiert. Hierdurch konnte sichergestellt werden, dass trotz unterschiedlicher Einstellungen am Sonographiegerät standardisierte GSM-Werte berechnet wurden. Nun wurden mithilfe der neu erstellten Adventitia-, Blut- und Plaque-Maske die Grauwerte für Minimum, Maximum, Durchschnitt und Median berechnet und in einer Comma-Separated-Values (csv) Datei gespeichert. Diese Daten konnten dann für die statistische Auswertung genutzt werden. Trat bei der Berechnung durch die Software ein Fehler auf, wie z.B. ein falscher Code, so wurde die Berechnung an dieser Stelle unterbrochen und die Untersucher:in

darauf hingewiesen. Dadurch wurde sichergestellt, dass keine fehlerhaften Daten in die Analyse zum GSM-Wert eingingen.

Diese Analysen wurden von unterschiedlichen Doktorand:innen vorgenommen. Um eine möglichst genaue Einzeichnung und Auswahl der Plaques zu gewährleisten, wurde auch hier nach einer SOP gearbeitet. Zusätzlich wurden alle Bilder insgesamt zweimal von unterschiedlichen Untersucher:innen ausgewertet, um personenunabhängige Ergebnisse zu gewährleisten („Interobserver Reliability“). In der endgültigen Berechnung wurde dann der aus diesen beiden Werten entstandene Mittelwert verwendet.

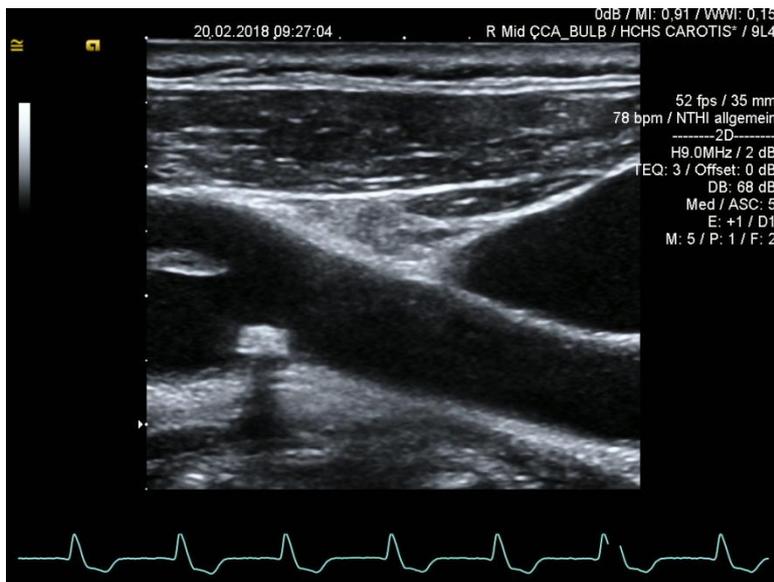


Abbildung 11: Darstellung eines Plaques vor Farbmarkierung; Endung dieser Datei: png

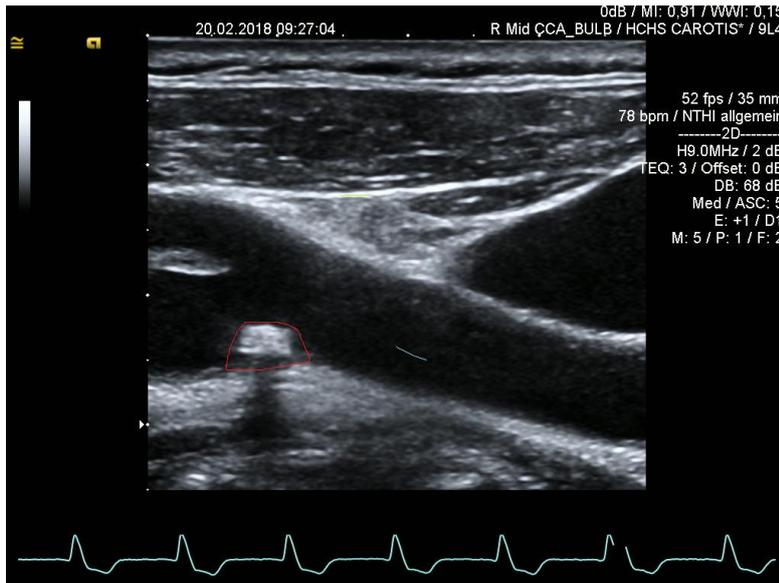


Abbildung 12: Darstellung des Plaques aus Abbildung 11 nach Farbmarkierung (rot umrandet: Plaque, blau eingezeichnet: Blut, grün eingezeichnet: Adventitia); Endung dieser Datei: seg

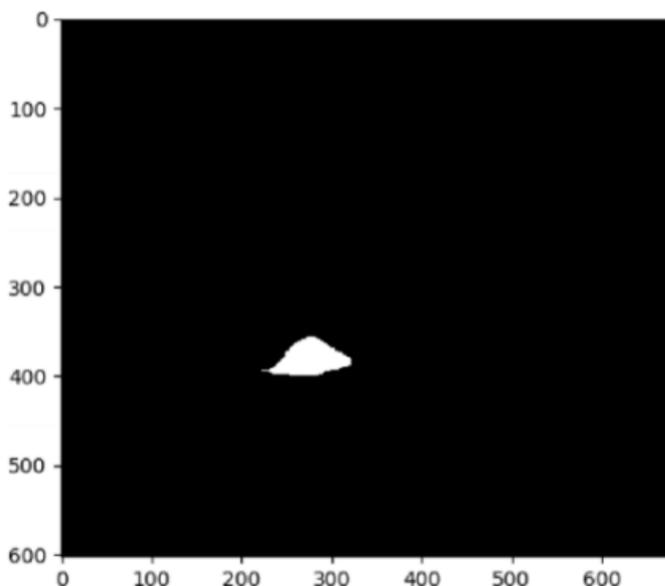


Abbildung 13: Plaque Maske: Darstellung eines Plaques im Binärbildmodus nach Ausschnitt durch die Software

2.3 Statistische Auswertungen

Die statistischen Analysen wurden mit Hilfe der R-Statistiksoftware (Version R-4.2.1) durchgeführt. Zur besseren Risikoevaluation wurden vor der statistischen Analyse insgesamt drei Gruppen gebildet. Die Gesamtgruppe beinhaltet alle Proband:innen mit einem oder mehreren Plaques in allen Abschnitten der A. carotis. Die erste Subgruppe schließt alle

Teilnehmenden mit einem oder zwei Plaques ein. Bei dieser Kohorte handelt es sich um die Niedrigrisikokohorte (Low Risk). Die zweite Subgruppe umfasst alle Proband:innen mit drei oder mehr als drei Plaques in der A. carotis. Diese Kohorte ist die Hochrisikokohorte (High Risk). Die unten beschriebenen statistischen Methoden wurden bei der Hauptgruppe jeweils adjustiert und nicht adjustiert angewandt und bei den Subgruppen jeweils nur adjustiert. Die Parameter, nach denen die Adjustierung erfolgte, sind in *Kapitel 2.2.3* genauer beschrieben. Das statistische Signifikanzniveau wurde bei 0,05 festgelegt.

Insgesamt wurde der Effekt des Sportverhaltens in drei Teilen mit unterschiedlichen Outcomes untersucht. Das erste Outcome war der GSM-Wert im Allgemeinen. Das zweite Outcome war die Wahrscheinlichkeit einen Plaque zu haben, welcher einen GSM-Wert von unter 39 hat und somit als besonders vulnerabel gilt. Das dritte Outcome war die Anzahl der Plaques.

Die unabhängigen Variablen waren in allen Berechnungen identisch und richteten sich nach den relevanten Fragen aus dem Fragebogen (siehe *Kapitel 2.2.1*). Als erste Variable wurde untersucht, ob die Proband:innen überhaupt Sport durchführen. Als zweite und dritte Variable wurde das wöchentliche Pensum von Sport jeweils im Sommer und Winter untersucht. Dann erfolgte die Anwendung der vierten und fünften Variable. Diese war das Pensum von sportlichem Laufen pro Woche in Stunden, ebenfalls aufgeteilt in Sommer und Winter. Die sechste und siebte Variable war das Pensum von Fahrradfahren pro Woche, wieder aufgeteilt in Sommer und Winter.

Im ersten Teil wurden vier lineare Regressionen durchgeführt. Die Datensätze stammten dabei aus den oben beschriebenen Gruppen, also der Hauptgruppe nicht-adjustiert und adjustiert, der adjustierten Niedrigrisikogruppe (Low Risk) und Hochrisikogruppe (High Risk). Das Outcome im ersten Teil war der GSM von den erfassten Plaques, welcher die Werte 0-255 annehmen konnte. Die Modelle wurden mit einem Intercept angepasst.

Im zweiten Teil wurden vier logistische Regressionen durchgeführt. Die Datensätze waren dabei identisch zum ersten Teil. Das Outcome war die Odds Ratio, einen Plaque mit einem GSM-Wert von unter 39 zu haben. Die unabhängigen Variablen waren wie im oben beschriebenen Teil das unterschiedliche Sportverhalten der Proband:innen.

Im dritten Teil der statistischen Auswertung wurde durch vier lineare Regressionen geprüft, ob sich das Sportverhalten auf die Anzahl von Plaques auswirkt. Die Datensätze waren

identisch zu denen der ersten zwei Teile und auch hier waren die unabhängigen Variablen jeweils das Sportverhalten. Wie im ersten Teil wurden die Modelle mit einem Intercept angepasst.

3. Ergebnisse

3.1 Eigenschaften der Studienkohorte

Eine Übersicht über die Studienpopulation gibt *Tabelle 5*. Insgesamt wurde im ersten Zeitraum der HCHS bei 10.000 Teilnehmenden eine Ultraschalluntersuchung der A. carotis durchgeführt. In dieser Gruppe ließen sich bei 1.062 Proband:innen ein oder zwei Plaques und bei 1.101 Proband:innen drei oder mehr als drei Plaques in der A. carotis nachweisen. Der Anteil von Proband:innen mit Plaques aus der ersten Studienkohorte der HCHS lag also bei 21,63%. 921 dieser Individuen waren weiblich. Der Anteil betrug 42,6%. Das mittlere Alter des untersuchten Kollektivs war 68 Jahre. Die Mehrheit der Teilnehmenden waren Nichtraucher:innen. 22,5% der Proband:innen mit Plaque gaben an, regelmäßig zu rauchen. Von allen Studienteilnehmenden waren 31,3% normalgewichtig, 40,8% übergewichtig (BMI 25-30) und 21,22% fettleibig (BMI>30). Bei 34,4% der Individuen bestand zum Untersuchungszeitpunkt eine Hyperlipidämie und bei 76,0% ließ sich ein arterieller Hypertonus diagnostizieren. 28,5% der Teilnehmenden erhielten eine lipidsenkende und 46,2% eine antihypertensive Therapie. 256 (11,8%) der Proband:innen mit Plaque hatten zum Untersuchungszeitpunkt einen Diabetes mellitus, der bei 7,9% der Patient:innen medikamentös behandelt wurde. 27,7% der Teilnehmenden nahmen zum Untersuchungszeitpunkt Thrombozytenaggregationshemmer ein. 119 Proband:innen gaben an, dass sie bereits einen vorausgegangenen Herzinfarkt erlitten hatten. 183 Teilnehmende hatten zum Zeitpunkt der Datenerhebung ein Vorhofflimmern.

<u>Baselinedaten</u>	Plaque Kohorte	1-2 Plaques (Low Risk)	≥3Plaques (High Risk)
Anzahl gesamt	2.163	1.062	1.101
Eigenschaften			
Männlich	1.242 (67,4%)	604 (56,9%)	638 (57,9%)
Weiblich	921 (42,6 %)	458 (43,1%)	463 (42,1%)
Nichtrauchend	1.666 (77,0%)	841 (79,2%)	825 (74,9%)
Rauchend	486 (22,5%)	214 (20,2%)	272 (24,7%)
Normalgewicht	677 (31,3%)	337 (31,7%)	340 (30,9%)
Übergewicht (BMI>25-30)	883 (40,8%)	415 (39,1%)	468 (42,5%)
Fettleibigkeit (BMI>30)	459 (21,2%)	245 (23,1%)	214 (19,4%)
Untergewicht (BMI<18.5)	14 (0,6%)	6 (0,6%)	8 (0,7%)
Vorerkrankungen			
Hyperlipidämie	744 (34,4%)	354 (33,3%)	390 (35,4%)
Arterielle Hypertonie	1644 (76,0%)	802 (75,5%)	842 (76,5%)
Diabetes mellitus	256 (11,8%)	120 (11,3%)	136 (12,4%)
Herzinfarkt	119 (5,5%)	54 (5,1%)	65 (5,9%)
Herzinsuffizienz	174 (8,0%)	84 (7,9%)	90 (8,2%)
Vorhofflimmern	183 (8,5%)	84 (7,9%)	99 (9,0%)
Schlaganfall	100 (4,6%)	41 (3,9%)	59 (5,4%)
PAVK	255 (11,8%)	106 (10,0%)	149 (13,5%)
Metabolisches Syndrom	1.029 (47,6%)	490 (46,1%)	539 (49,0%)
Medikamenteneinnahme			
Antihypertensive Medikation	1.000 (46,2%)	488 (46,0%)	512 (46,5%)
Lipidsenker	617 (28,5%)	296 (27,9%)	321 (29,2%)
Antidiabetische Medikation	171 (7,9%)	75 (7,1%)	96 (8,7%)
Thrombozytenaggregationshemmer	600 (27,7%)	286 (26,9%)	314 (28,5)

Tabelle 5: Eigenschaften der Studienpopulation (BMI: Body Mass index); (PAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit)

3.1.1 Eigenschaften der Studienkohorte im Hinblick auf körperliche Aktivität

Von den 2.163 Proband:innen mit Plaques lagen die Daten zum Sportverhalten bei 1.983 Proband:innen vor. 180 Teilnehmende wurden aufgrund fehlender oder nicht vollständiger Angaben zum Bewegungsverhalten in die Analyse zum GSM-Wert nicht eingeschlossen. Insgesamt gaben 646 Proband:innen an, überhaupt keine sportliche Aktivität durchzuführen. Demgegenüber erklärten 1.337 Individuen, dass sie regelmäßig körperliche Aktivität absolvieren würden. Das mittlere Pensum wurde von der Gesamtgruppe mit Plaque mit 120 Minuten pro Woche im Sommer und 108 Minuten pro Woche im Winter angegeben. *Abbildung 14* zeigt das allgemeine Sportpensum der Teilnehmenden, aufgeschlüsselt nach den unterschiedlichen Subgruppen jeweils im Sommer und Winter.

Bei den Detailfragen zu einzelnen Bewegungsmodalitäten gaben die Teilnehmenden an, im Mittel etwa 6 Stunden pro Woche im Sommer und 4,5 Stunden pro Woche im Winter zu laufen, wobei das Laufen durch den Fragebogen nicht näher klassifiziert wurde. Beim Fahrradfahren wurde ein medianer Wert von 2 Stunden pro Woche im Sommer und ein Median von 0 Stunden im Winter ermittelt. Eine Übersicht über die Werte, aufgeschlüsselt nach Anzahl von Plaques, liefern *Abbildung 15* und *Abbildung 16*.

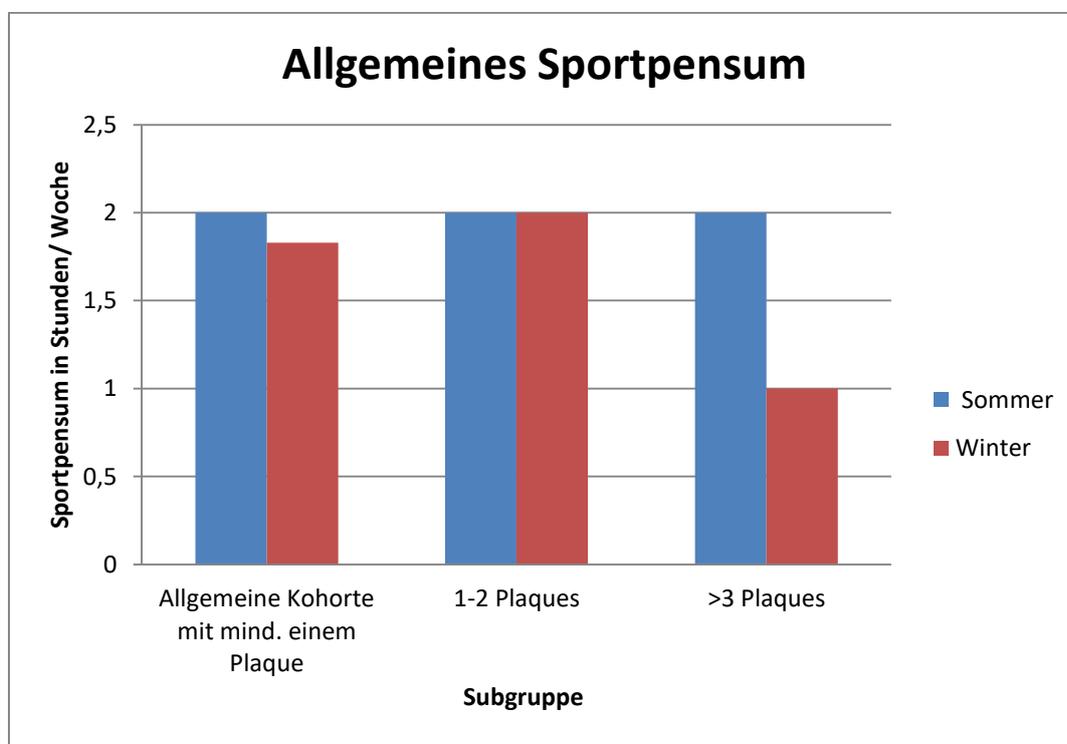


Abbildung 14: Mittleres Sportpensum der einzelnen Subgruppen in Stunden pro Woche, jeweils im Sommer (blau) und Winter (rot)

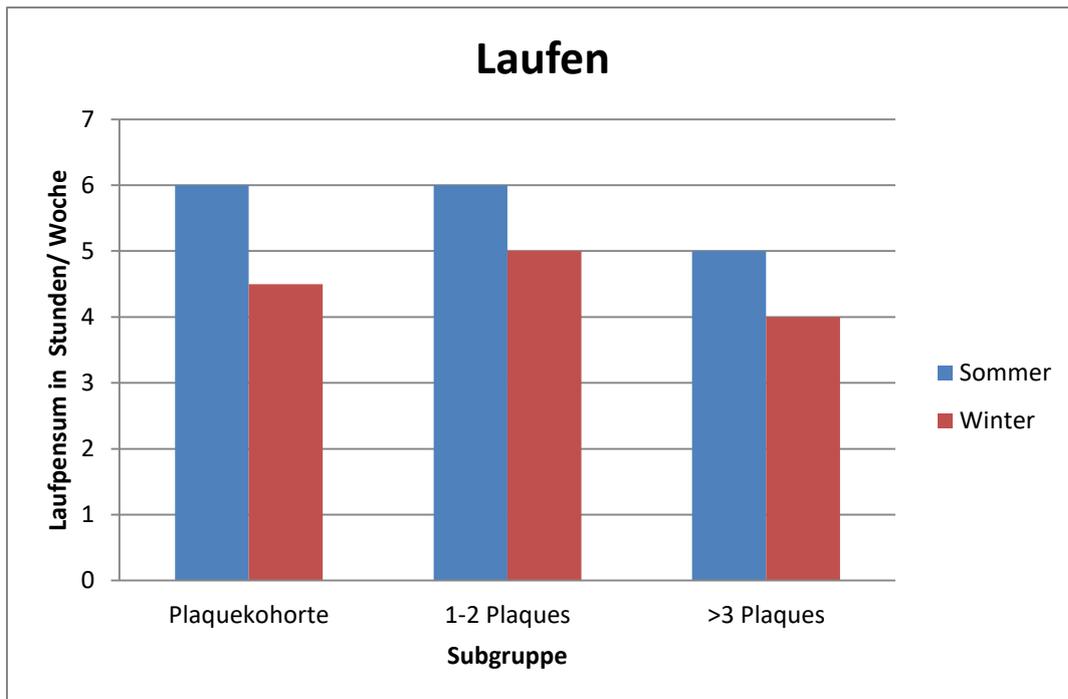


Abbildung 15: Mittleres Laufpensum der einzelnen Subgruppen in Stunden pro Woche, jeweils im Sommer (blau) und Winter (rot)

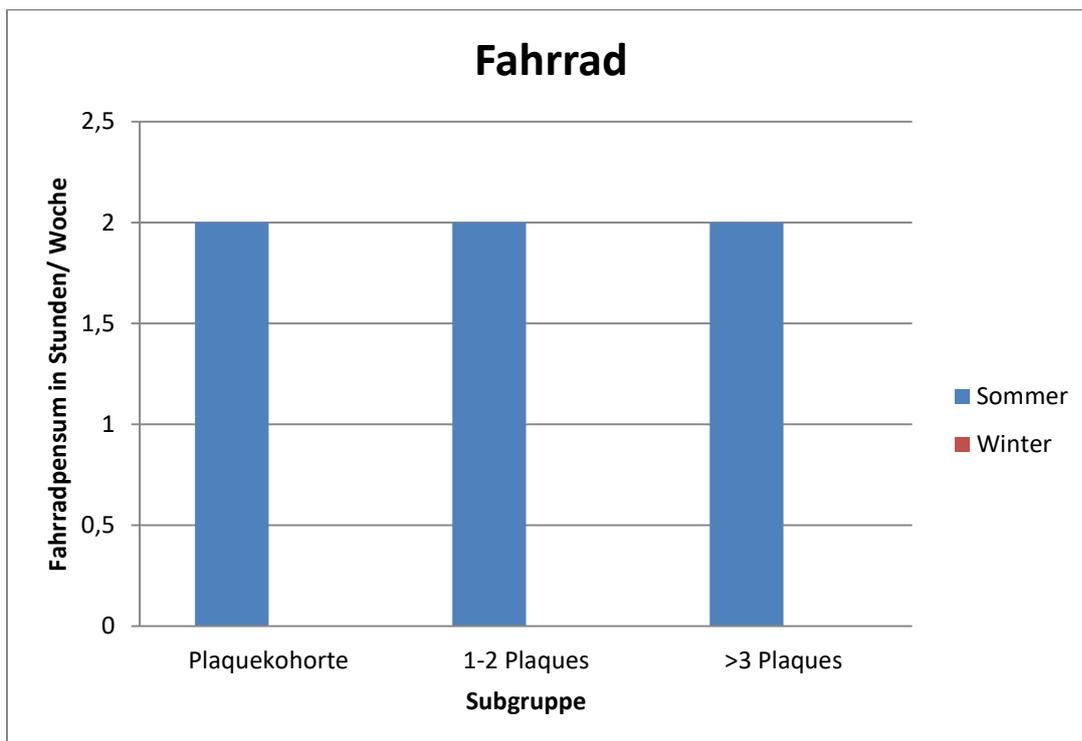


Abbildung 16: Mittleres Fahrradpensum der einzelnen Subgruppen in Stunden pro Woche, jeweils im Sommer (blau) und Winter (rot)

3.2 Vergleich der GSM-Werte in den einzelnen Gruppen und Subgruppen

Im ersten Modell der statistischen Berechnung wurden die GSM-Werte mit dem jeweiligen Sportverhalten durch lineare Regression untersucht. Zusätzlich wurde der Intercept-Wert bestimmt. Der Intercept-Wert in der unadjustierten Gesamtkohorte betrug 57 GSM, in der adjustierten Gesamtkohorte 61 GSM, in der Niedrigrisikokohorte 62 GSM und in der Hochrisikokohorte 58,2 GSM.

Die Werte sind in *Tabelle 6* aufgelistet. Im ersten Modell ließen sich beim Vergleich der Risikogruppen und unter Einschluss der unabhängigen Variablen (Sportverhalten) zwei signifikante Assoziationen herleiten. Es ergab sich eine signifikante Erhöhung des GSM-Wertes in der Niedrigrisikogruppe für das Laufen im Winter sowie eine signifikante Erhöhung des GSM-Wertes beim Fahrradfahren in der Hochrisikogruppe im Sommer. Nach diesem Modell assoziiert eine Stunde Laufen im Winter mit einer Erhöhung des GSM-Wertes um 0,8 in der Niedrigrisikokohorte. In der Hochrisikokohorte zeigte sich eine signifikante Erhöhung des GSM-Werts um 0,4 Punkte. Teilweise wurden negative Assoziationen durch die Berechnung hergeleitet, jedoch waren diese nicht signifikant. Alle weiteren Werte aus dem ersten Teil der statistischen Analyse waren ebenfalls nicht signifikant.

Im zweiten Modell wurde mithilfe linearer Regressionen untersucht, ob eine Assoziation mit dem Vorhandensein von mindestens einem besonders echoarmen Plaque mit einem GSM-Wert unter 39 in der A. carotis bestand. Insgesamt zeigte sich bei dieser Analyse ein heterogenes Bild. In der Hochrisikogruppe (High Risk) konnte eine signifikante Assoziation zwischen dem Laufen im Sommer und einer niedrigeren Chance einen echoarmen Plaque in der A. carotis auszubilden nachgewiesen werden (Odds Ratio <1). In der Niedrigrisikogruppe (Low Risk) zeigte sich beim generellen Sportverhalten eine signifikante Assoziation, jedoch war die Odds Ratio hier größer als 1. Dieser Effekt konnte auch beim Laufen im Winter in der Hochrisikogruppe beobachtet werden. Eine Übersicht über alle Werte des zweiten Modells mit jeweiligem Signifikanzniveau gibt *Tabelle 7*.

3.3 Vergleich der Häufigkeiten von Plaques

Im dritten Modell wurde die Assoziation der Anzahl der Plaques mit dem Sportverhalten der Proband:innen untersucht. Auch hier wurden lineare Regressionen durchgeführt und der Intercept-Wert bestimmt. In der nicht adjustierten Gesamtgruppe lag dieser Wert bei 2,52 Plaques pro Proband:in und in der adjustierten Gesamtgruppe lag dieser Wert bei 2,45

Plaques pro Proband:in. In der Niedrigrisikogruppe (Low Risk) war der Intercept-Wert 1,56 Plaques und in der Hochrisikogruppe war der Wert 3,61 Plaques. Unter Einschluss der unabhängigen Variable ließ sich bei dieser Analyse keine signifikante Assoziation nachweisen. Eine Übersicht über alle Werte des dritten Modells mit jeweiligem Signifikanzniveau gibt *Tabelle 8*.

	Gesamtkohorte nicht adjustiert	Gesamtkohorte adjustiert	Niedrigrisiko- kohorte	Hochrisiko- kohorte
Intercept	57,76	60,57	62,73	58,21
Kein Sport	0,04 (0,97)	0,04(0,97)	-0,82(0,69)	0,57 (0,67)
Sport/h Sommer	0,39(0,24)	0,49(0,15)	0,39(0,47)	0,57 (0,16)
Sport/h Winter	-0,46 (0,22)	-0,49 (0,20)	-0,45(0,45)	-0,454(0,32)
Laufen/h Sommer	-0,055 (0,72)	-0,14 (0,38)	-0,49(0,05)	0,23 (0,20)
Laufen/h Winter	0,17 (0,36)	0,22(0,26)	0,80 (0,01)	-0,34 (0,12)
Fahrrad/h Sommer	0,09(0,59)	0,11(0,50)	-0,18(0,50)	0,40 (0,03)
Fahrrad/h Winter	-0,08(0,76)	-0,06 (0,81)	0,06 (0,89)	-0,18 (0,57)

Tabelle 6: Ergebnisse der linearen Regressionen des ersten Teils. Hier zeigt sich die mit dem Sportverhalten assoziierte Änderung des Gray Scale Median (GSM)-Wertes. In Klammern wird der p-Wert dargestellt. Signifikante Werte sind dickgedruckt.

	Gesamtkohorte nicht adjustiert	Gesamtkohorte adjustiert	Niedrigrisiko- kohorte	Hochrisiko- kohorte
Kein Sport	1,08 (0,50)	1,05 (0,65)	1,13 (0,5)	1,09 (0,6)
Sport/h Sommer	0,96 (0,26)	0,94 (0,12)	0,90 (0,05)	1,00 (0,88)
Sport/h Winter	1,04 (0,29)	1,04 (0,22)	1,13 (0,02)	0,95 (0,49)
Laufen/h Sommer	0,97(0,13)	0,97 (0,14)	1,00 (0,73)	0,95 (0,04)
Laufen/h Winter	1,02 (0,2)	1,02 (0,17)	0,97(0,38)	1,08 (0,01)
Fahrrad /h Sommer	0,99(0,90)	1,00 (0,96)	1,01 (0,64)	0,99 (0,95)
Fahrrad/h Winter	0,98 (0,53)	0,97 (0,40)	1,00(0,91)	0,94 (0,23)

Tabelle 7: Ergebnisse der logistischen Regression des zweiten Teils. Hier handelt es sich um ODDS Ratios. In Klammern wird der p-Wert dargestellt. Signifikante Werte sind dickgedruckt.

	Gesamtkohorte nicht adjustiert	Gesamtkohorte adjustiert	Niedrigrisiko- kohorte	Hochrisiko- kohorte
Intercept	2,52	2,45	1,52	3,61
Kein Sport	1,01 (0,60)	1,00 (0,89)	1,06 (0,08)	1,00 (0,88)
Sport/h Sommer	1,00 (0,37)	1,00 (0,37)	1,00 (0,40)	1,01 (0,26)
Sport/h Winter	0,98 (0,17)	0,98 (0,17)	0,99 (0,82)	0,98 (0,16)
Laufen/h Sommer	0,99 (0,35)	0,99 (0,18)	0,99 (0,71)	0,99 (0,92)
Laufen/h Winter	1,00 (0,65)	1,00 (0,37)	1,00 (0,93)	1,00 (0,64)
Fahrrad/h Sommer	0,99 (0,80)	1,00 (0,85)	0,99 (0,92)	1,00 (0,31)
Fahrrad/h Winter	1,00 (0,67)	1,00 (0,82)	1,01 (0,08)	0,99 (0,67)

Tabelle 8: Ergebnisse der linearen Regressionen des dritten Teils. Dargestellt ist die Assoziation von körperlicher Aktivität auf die Anzahl von Plaques. In Klammern wird der p-Wert dargestellt.

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse und Einordnung in die bestehende Datenlage

Bei etwa 21% der Proband:innen dieser Studie konnten während der Ultraschalluntersuchung Plaques in der A. carotis nachgewiesen werden. Von diesen Teilnehmenden gab die überwiegende Mehrheit an, regelmäßig Sport im Alltag durchzuführen. Insgesamt war die häufigste Sportmodalität das Laufen, wobei dies durch den EPAQ2 Fragebogen nicht näher klassifiziert worden ist. Es ließen sich bei männlichen Teilnehmenden etwas häufiger Plaques in der A. carotis nachweisen als bei weiblichen Teilnehmenden. Das mittlere Pensum von Sport war im Sommer bei beiden Geschlechtern etwa 12 Minuten höher als im Winter. Durch lineare Regressionen beobachteten wir in dieser Studie für einzelne Sportmodalitäten eine signifikante Erhöhung des GSM Wertes von Plaques in der A. carotis. So assoziierte eine Stunde Laufen im Winter in einer Subgruppe mit einem 0,8 Punkte höheren GSM-Wert. In einer anderen Subgruppe ließ sich eine signifikante GSM Wert Erhöhung von 0,4 Punkten nachweisen. Es ließ sich keine signifikante Assoziation zwischen der Plaque Häufigkeit und einem aktiverem Sportverhalten nachweisen.

Welche Parameter einen direkten Einfluss auf den GSM-Wert haben und welche klinischen und laborchemischen Eigenschaften mit einem niedrigem GSM-Wert assoziiert sind, ist bisher wenig untersucht worden und soll in den folgenden Abschnitten genauer erläutert werden.

Es liegt nahe, dass besonders die Modifikation von Blutfetten (LDL, HDL) einen direkten Effekt auf die Plaque-Echogenität hat. In der Arbeit von Mathiesen et al. (2001) wurde eine signifikante Assoziation von einem erhöhten HDL-Cholesterinwert mit einer erhöhten Echogenität von Plaques festgestellt. HDL ist am reversen Cholesterintransport beteiligt und kann durch körperliche Aktivität erhöht werden (Wirth, Schlierf, and Schettler 1979). In einer weiteren Studie konnte ein direkter Effekt von einer lipidsenkenden Therapie auf den GSM-Wert gezeigt werden. Nach sechs Monaten war der GSM-Wert um etwa 20 Punkte erhöht, sodass die Autor:innen hier von einem plaquestabilisierendem Einfluss einer Therapie mit Statinen ausgingen (Kadoglou et al. 2008). Bei der zuletzt erwähnten Studie handelt es sich um eine Interventionsstudie, sodass hier der genaue Einfluss der Statintherapie besser objektiviert werden konnte als das Bewegungsverhalten in der hier vorliegenden Arbeit.

Neben dem GSM-Wert von Plaques wird in einigen anderen Studien auch der GSM-Wert im Bereich zwischen Tunica intima und Tunica media untersucht. Die GSM-Werte von Plaques in der A. carotis sind mit den GSM-Werten aus diesem Bereich jedoch gut vergleichbar (Lind et al. 2007). Peters et al. (2012) konnten in der METEOR Studie eine Assoziation von niedrigen GSM-Werten im Bereich zwischen Tunica intima und Tunica media mit einem erhöhten Lebensalter sowie einem erhöhtem BMI feststellen. Zusätzlich war auch in dieser Studie ein höherer HDL-Wert mit erhöhten GSM-Werten assoziiert. Hier war die Änderung etwas geringer als in der oben erwähnten Interventionsstudie, jedoch nicht so gering wie in der vorliegenden Arbeit. Eine Erhöhung des HDL von einem Milligramm pro Deziliter ging mit einem Anstieg des GSM von 3,75 Punkten einher.

Zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit hat lediglich eine Arbeitsgruppe die Auswirkung von körperlicher Aktivität auf den GSM-Wert im Bereich zwischen Tunica intima und Tunica media untersucht (Karim et al. 2022). Das Probandinnenkollektiv waren hier 634 postmenopausale Frauen. Es ergab sich in der körperlich aktiveren Gruppe eine signifikante Erhöhung des GSM-Werts. Das Sportverhalten wurde auch in dieser Arbeit durch Fragebögen ermittelt und dann in metabolische Äquivalente eingeteilt. Die regelmäßige Ableistung von einem metabolischen Äquivalent war in dieser Arbeit mit einem um 0,037 Punkte erhöhten GSM-Wert assoziiert. Eine Stunde Fahrradfahren entspricht etwa acht metabolischen Äquivalenten, was dem Niveau der Ergebnisse in dieser Studie ähnelt (Ainsworth et al. 2011).

In der bestehenden Literatur zeigen sich teilweise widersprüchliche Effekte von klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren auf den GSM-Wert von Plaques. Yang et al. untersuchten die GSM-Werte und das Rauchverhalten der Proband:innen. Auch hier handelte es sich wie bei der vorliegenden Arbeit um eine Observationsstudie. Hier konnten die Autor:innen bei rauchenden Teilnehmenden eine insgesamt erhöhte Anzahl von Plaques im Vergleich zu der nicht-rauchenden Kohorte feststellen, jedoch zeigten ehemalige Raucher:innen im Vergleich zu Nichtraucher:innen erhöhte GSM-Werte. Aktuell rauchende Teilnehmende hingegen hatten signifikant mehr Plaques mit besonders niedrigen GSM-Werten. Die Autor:innen waren hier primär von niedrigen GSM-Werten in beiden Gruppen von Rauchenden ausgegangen (Yang et al. 2015).

Starke körperliche Aktivität kann dazu beitragen, das Level von oxidativem Stress zu erhöhen. Dies hat die Entstehung von reaktiven Sauerstoffspezies zur Folge und kann zu einem vermehrten Verbrauch von Antioxidantien beitragen (Powers, Radak, and Ji 2016).

Hiervon sind besonders ältere Individuen betroffen, da sie durch eine verminderte Zufuhr oder durch Malabsorption weniger Antioxidantien aufnehmen und zur Verfügung stellen können (Polidori et al. 2000). In einer experimentellen Studie von Rozalski et al. (2013) wurden Laborparameter untersucht, die einen Rückschluss auf das Level von oxidativem Stress gaben, und mit den GSM-Werten in Zusammenhang gesetzt. Auch hier war das Ergebnis nicht eindeutig. Zunächst beobachteten die Autor:innen, dass im Vergleich zur Gruppe ohne Plaques in der Kohorte mit Plaques vermehrt Marker für oxidativen Stress nachweisbar waren. Dies führten die Autor:innen auf die durch Atherosklerose ausgelöste Immunreaktion zurück. Im zweiten Teil der Studie erfolgte die Einteilung in drei Subgruppen, aufgeteilt nach GSM-Wert. Entgegen der Erwartung zeigten Proband:innen mit niedrigen GSM-Werten signifikant verminderte Level an Laborparametern, die auf oxidativen Stress hindeuteten. Hier waren die Autor:innen primär von erhöhten Werten ausgegangen, da sie die ablaufende Immunreaktion innerhalb dieser Kohorte als besonders hoch eingeschätzt hatten (Rozalski et al. 2013)

Die Erhöhung des GSM-Wertes durch ehemaliges Rauchverhalten sowie das nicht eindeutige Verhalten des GSM-Wertes in Bezug auf oxidativen Stress zeigen, dass nicht jeder klassische kardiovaskuläre Risikofaktor mit einer Erniedrigung des GSM-Wertes assoziiert ist. Intensive Ausdauerbelastung führt temporär zu einer Erhöhung des Levels an oxidativem Stress, jedoch ist die Langzeitwirkung über eine immunologische Komponente eher protektiv. Dieses teilweise widersprüchliche Verhalten des GSM-Wertes könnte die in dieser Studie teilweise nicht eindeutigen Assoziationen erklären und sollte durch weitere Studien untersucht werden.

Ein weiterer möglicher Erklärungsansatz und Gegenstand derzeitiger Diskussion ist, ob der GSM-Wert im Verlauf der atherosklerotischen Erkrankung verändert wird. Hinweise darauf konnten durch die oben beschriebene Interventionsstudie von Östling et al. (2011) erstmals ermittelt werden. Hier wurde der Effekt einer Langzeittherapie mit Betablockern auf die Plaquestabilität überprüft. Der Interventionszeitraum betrug 36 Monate. Es wurde sowohl in der Interventionsgruppe als auch in der Beobachtungsgruppe ein genereller Anstieg des GSM-Wertes beobachtet. Zwar war der Anstieg in der Interventionsgruppe größer, jedoch schlossen die Autor:innen aus der Erhöhung des GSM-Wertes in beiden Gruppen, dass auch das generelle Voranschreiten der atherosklerotischen Grunderkrankung mit einem Anstieg des GSM-Wertes verbunden ist (Ostling et al. 2011). Das in dieser Dissertation untersuchte Proband:innenkollektiv zeigte eine sehr breite Altersverteilung. Es wurden Proband:innen zwischen 45 und 74 Jahren untersucht. Hieraus könnte sich ergeben, dass der Effekt des

Sportverhaltens aufgrund der großen Altersverteilung schwächer als erwartet ausgeprägt war. Die einzige vergleichbare Arbeit von Karim et al., in der eine signifikante Assoziation zwischen dem Sportverhalten und dem GSM-Wert des Komplexes zwischen Tunica intima und Tunica media vorhanden war, hatte als Proband:innenkollektiv ausschließlich postmenopausale Frauen. Die Individuen waren hier also in Bezug auf das Alter und Geschlecht homogener. Auch hier sollten weitere Forschungen betrieben werden, um das Verhalten des GSM-Wertes im Verlauf der Erkrankung genauer einschätzen zu können.

4.2. Kritische Diskussion der eigenen Ergebnisse

Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Studien fiel der Einfluss des Sportverhaltens auf die GSM Werte eher gering aus. Lediglich die Arbeit von Karim et al., welche ebenfalls den Einfluss von Sport auf den GSM Wert untersuchte, zeigte eine ähnliche Erhöhung beim Vergleich der metabolischen Äquivalente der einzelnen Sportmodalitäten (Karim et al. 2022). Hier wurde jedoch nicht der GSM Wert von Plaques, sondern der Intima Media GSM-Wert observiert.

Andere Variablen (wie z.B. der HDL Wert, oder das Rauchen) zeigten einen deutlich größeren Einfluss auf den GSM Wert als das Sportverhalten. Die folgenden Absätze sollen Erklärungsansätze geben, warum die in dieser Studie erstellten Daten einen geringeren Effekt aufweisen könnten, als andere, vergleichbare Studien.

Zerebrovaskuläre Erkrankungen sind in der allgemeinen Bevölkerung weit verbreitet. Besonders häufig sind mittelalte und ältere Individuen betroffen. So liegt die Prävalenz einer >50%igen Carotisstenose bei Patient:innen unter 50 Jahren bei unter 1%. Mit steigendem Alter erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Carotiplaques. Insgesamt liegt die Prävalenz von Plaques in dieser Studie bei etwa 21%, was der allgemeinen Prävalenz für das Vorhandensein von Carotiplaques in allen Altersgruppen für beide Geschlechter entspricht (Song et al. 2020; Behrendt et al. 2023). Der GSM-Wert verändert sich innerhalb der Lebensspanne, wodurch sich die Werte in einem Proband:innenkollektiv mit einer breiten Altersverteilung – wie es bei der HCHS der Fall war- verfälschen könnten (Ostling et al. 2011).

Die Qualitätsstandards der HCHS waren im gesamten Zeitraum der Datenerhebung gewährleistet. Es wurde stets nach den HCHS internen SOPs gearbeitet. Die Erstellung der sonographischen Bilder erfolgte durch geschulte Untersucher:innen. Die Auswertung der

Bilder, das Einzeichnen der Plaques und die Erstellung des GSM-Wertes wurden jedoch von mehreren Doktorand:innen vorgenommen. Hier bestand die Gefahr, dass sich bei der Auswahl und Markierung der Plaques durch mehrere Beobachter:innen leichte Unterschiede zeigten. Unabhängig davon, dass diese Situation den realen Bedingungen im Klinikalltag entspricht, wurde diesem Effekt durch eine Interobserver-Auswertung entgegengewirkt. Alle Bilder wurden insgesamt mindestens zweimalig von unterschiedlichen Doktorand:innen ausgewertet. Aus diesen zwei Analysen wurde dann ein GSM-Mittelwert gebildet, welcher für die endgültige Berechnung verwendet wurde.

Im gesamten Studienkollektiv gaben 100 der 2.631 Proband:innen an, einen vorausgegangen Schlaganfall erlitten zu haben. Die Individuen waren im überwiegenden Fall also neurologisch asymptomatisch. Andere Arbeiten zum GSM-Wert betrachten häufig eine ausschließlich klinisch-symptomatische Kohorte. Die Arbeiten von Falkowski et al. (2007), Biasi et al. (2004) und Lal et al. (2002) betrachteten lediglich symptomatische Proband:innen, da diese zumeist histologische Analysen an OP-Präparaten vornahmen. Als diagnostisches Tool kommt der GSM-Wert jedoch speziell für asymptomatische Proband:innen in Frage, da besonders in diesem Kollektiv die Entscheidungsfindung hinsichtlich einer operativen Therapie erschwert ist. So besteht eine eindeutige Leitlinienempfehlung für klinisch symptomatische Patient:innen. Diese sollen innerhalb von 3 bis 14 Tagen nach dem Indexereignis (Transitorische ischämische Attacke (TIA), Stroke, Amaurosis fugax etc.) durch eine Carotisendarteriektomie (CEA) versorgt werden. Bei erhöhtem Operationsrisiko kann eine weniger invasive Carotis Angioplastie (Carotid Artery Stenting, CAS) erwogen werden. Die Versorgung von asymptomatischen Carotisstenosen unterliegt unabhängig vom Stenosegrad der Einschätzung einer Expert:in. Neben der sonographischen Beurteilung sollen weitere Bildgebungen durchgeführt werden, welche das perioperative Risiko eines Schlaganfalls besser einschätzen können. Des Weiteren werden einige Risikofaktoren genannt, die eine operative Versorgung von asymptomatischen Patient:innen nahelegen. Zu diesen zählen neben dem männlichen Geschlecht, der kontralateralen Stenose und einem Plaque mit einer Größe von $>80\text{mm}^2$ auch die mittels Duplex-Sonographie diagnostizierten „überwiegend echoarmen Plaques“ (AWMF 2020). Mit welchem Tool die Echogenität von diesen Plaques beurteilt werden soll, geht aus der Leitlinie nicht hervor. Daher ist anzunehmen, dass dies durch eine erfahrene Untersucher:in passieren soll. Inwieweit die überwiegend an symptomatischen Proband:innen erstellten Daten aus den meisten Arbeiten zum GSM-Wert mit denen dieser Dissertation vergleichbar sind, ist zu hinterfragen.

Um das Bewegungsverhalten der Teilnehmenden einzuschätzen, wurde in dieser Studie eine modifizierte Version des EPAQ2 Fragebogens verwendet. Hier wurden die Teilnehmenden aufgefordert, Angaben zu ihrem durchschnittlichen Sportverhalten im letzten Jahr zu beantworten. Um Daten für die hohe Anzahl an Teilnehmenden zu generieren, ist die Verwendung von Fragebögen ein effizientes und kostengünstiges Tool. Diese sollen einerseits möglichst detaillierte Informationen über das Bewegungsverhalten der Teilnehmenden generieren, zum anderen sollen die ausfüllenden Personen nicht durch zu viele aufwendige Fragen überfordert und abgeschreckt werden. Bei der selbst berichteten Angabe wird das Level an körperlicher Aktivität von Proband:innen meist deutlich überschätzt. Eine große Metaanalyse von Prince et al. (2008) untersuchte diesen Effekt durch die Auswertung von 187 vergleichbaren Publikationen. Die Autor:innen konnten zeigen, dass die selbst berichteten Daten nur selten mit denen von objektiveren Messinstrumenten übereinstimmten. Werden die Daten aus dem Fragebogen mit denen von Aktigraphen verglichen, oder die Proband:innen bei der Ausübung von körperlicher Aktivität direkt beobachtet, zeigte sich, dass besonders kleine und kurze körperliche Aktivitäten länger und anstrengender empfunden wurden, als durch objektive Methoden gemessen wurde (Prince et al. 2008). Für den EPAQ2 Fragebogen wurde eine Vergleichsstudie durchgeführt, in welcher der Trend zur Selbstüberschätzung ebenfalls beobachtet wurde (Wareham et al. 2002). In der hier vorliegenden Arbeit wurde versucht, durch das gezielte Abfragen von einzelnen Sportmodalitäten diesem Effekt entgegenzuwirken. Des Weiteren sollte die HCHS Erweiterung des EPAQ2, welche die Abfrage der Sportmodalitäten in Sommer und Winter unterteilt, die Proband:innen zu einer möglichst genauen Beantwortung des Fragebogens sensibilisieren.

Der EPAQ2 widmet sich der körperlichen Anstrengung im Haushalt, während der Arbeit und während der Freizeit, jedoch beziehen sich die Fragen ausschließlich auf das letzte Jahr. Wie oben bereits erwähnt, ist die Plaqueentstehung ein chronisch-degenerativer Prozess, welcher eines langen Zeitraumes bedarf. Es wird also durch den EPAQ2 nicht berücksichtigt, ob sich vor dem Zeitraum des letzten Jahres Änderungen im Bewegungsverhalten der Proband:innen ergeben haben oder ob eine berufliche Veränderung Einfluss auf das Level an körperlicher Aktivität gehabt haben könnte. Die hohe Anzahl von Teilnehmenden in dieser Studie machte die Verwendung eines Fragebogens unausweichlich. Der logistische Aufwand zur Generierung von objektiveren Daten, z.B. durch Aktigraphen, wäre immens gewesen und würde ebenfalls nur einen kurzen und aktuellen Zeitraum vom Bewegungsverhalten der

Proband:innen abbilden. Es bleibt jedoch zu diskutieren, ob die ausschließliche Verwendung von selbst berichteten Daten als zuverlässige Quelle verwendet werden kann.

4.3 Schlussfolgerung und Perspektive

Die in dieser Studie gezeigten Daten stehen nicht im Widerspruch zu den in Kapitel 1.3 aufgestellten Arbeitshypothesen. Sie konnten diese jedoch nicht ausreichend beantworten. Ob eine Assoziation zwischen einem erhöhtem GSM-Wert und einem höherem Level von körperlicher Aktivität vorliegt, ließ sich nicht abschließend klären. Es konnte lediglich ein geringer Effekt des Sportverhaltens auf den GSM-Wert der Proband:innen beobachtet werden. Es konnte keine signifikante Assoziation von körperlicher Aktivität und der Anzahl von Plaques hergeleitet werden. Inwieweit methodische Schwachpunkte, welche in *Kapitel 4.2* diskutiert wurden, zu den wenig ausgeprägten Ergebnissen beigetragen haben, sollte durch weitere Studien erörtert werden. Hierzu sollte bestenfalls ein anderes Studiendesign verwendet werden. Um den direkten Einfluss von körperlicher Aktivität auf den Plaque GSM-Wert zu untersuchen, eignen sich Interventionsstudien besonders gut. Dieses Format wurde auch von Peters et al. (2012) und anderen Arbeitsgruppen verwendet. Dabei sollte eine neurologisch nicht-symptomatische Plaque-Kohorte nach primärer Messung des GSM-Wertes in eine Interventionsgruppe und eine Beobachtungsgruppe randomisiert werden. Nach einem ausreichend langen Interventionszeitraum sollte dann der GSM-Wert erneut bestimmt und die Änderung in beiden Gruppen beobachtet werden. Dies hätte folgende Vorteile: Zuerst wäre die körperliche Aktivität in der Interventionsgruppe direkt zu beobachten, wodurch die Wahrnehmung von körperlicher Aktivität objektiviert werden würde und keine selbst-berichteten Daten erhoben werden müssten. Des Weiteren würde durch die Randomisierung einer Verzerrung durch mögliche unbekannte Einflussvariablen bestmöglich entgegengewirkt, sodass ausschließlich der Effekt von körperlicher Aktivität auf die Plaquestabilisierung zu beobachten wäre. Außerdem könnte sich durch dieses Studiendesign der Fragestellung genähert werden, inwieweit der GSM-Wert auch ohne Intervention durch den Fortschritt der atherosklerotischen Grunderkrankung ansteigt.

Die hier erhobenen Daten sind relevant, um perspektivisch den GSM-Wert bei der Fragestellung hinsichtlich einer operativen Therapie von asymptomatischen Patient:innen mit einer Carotisstenose zu erleichtern. Die Vorteile der Bestimmung des GSM-Wertes liegen auf der Hand. Die Methode ist nicht-invasiv, günstig und in nahezu allen Einrichtungen des Gesundheitssystems vorhanden. Neue Sonographiegeräte haben häufig das Tool zur

Berechnung eines mittleren Grauwertes bereits als Software gespeichert, sodass die aufwendige Berechnung am Computer wegfällt. Im Vergleich zur CT besteht keine Strahlenbelastung und das Risiko für allergische Reaktionen, die durch die kontrastmittelgestützte MRT- oder CT Untersuchung ausgelöst werden können, ist nicht vorhanden. Die Durchführung einer sonographischen Untersuchung der A. carotis ist selbst für unerfahrene Mediziner:innen leicht zu erlernen. Insgesamt könnte so deutlich genauer ein vulnerabler Plaque von einem stabileren, kalzifiziertem Plaque unterschieden werden und somit nicht nötige Operationen vermieden werden.

5. Zusammenfassung

5.1 Zusammenfassung Deutsch

Der Schlaganfall ist eine der häufigsten Todesursachen der westlichen Welt. Es ist bekannt, dass 20-30% der Schlaganfälle durch Stenosen in den extrakraniellen Gefäßen ausgelöst werden. Diese wiederum sind durch atherosklerotische Plaques bedingt. Plaques können unterschiedliche morphologische Eigenschaften aufzeigen und so als vulnerabel oder stabil klassifiziert werden. Eine nichtinvasive Möglichkeit zur Beurteilung der Plaques ist der GSM-Wert. Hierbei wird durch eine Software das sonographische Bild eines Plaques analysiert und ein mittlerer Grauwert gebildet. Plaques mit einem niedrigen GSM-Wert haben histopathologische Eigenschaften, welche die Qualität und Quantität von Schlaganfällen negativ beeinflussen können.

In dieser Arbeit wurde untersucht, ob eine Assoziation vom selbst berichteten Bewegungsverhalten von Proband:innen mit dem GSM-Wert sowie der Anzahl von Plaques vorhanden ist. Dazu wurde eine retrospektive Querschnittsanalyse von 2.163 Ultraschallbildern zur ersten Teilkohorte der HCHS durchgeführt. Zur Auswertung der Ultraschallbilder wurde ein Algorithmus verwendet, der aus den Ultraschallbildern die Echogenität der Plaques bestimmt. Basierend darauf wurde der Datensatz in eine Gesamtkohorte von Proband:innen mit Plaques, eine Niedrigrisikogruppe und eine Hochrisikogruppe eingeteilt. Die Entwicklung von entsprechend adjustierten Mehrfaktorenanalysen erfolgte auf Grundlage der Gruppenunterschiede. Im weiteren Verlauf wurden lineare Regressionen untersucht, um den Zusammenhang zwischen der Echogenität als Outcome und der körperlichen Aktivität als unabhängige Variable zu untersuchen.

Nach Auswertung der Daten zeigten sich lediglich in wenigen Subgruppen für einzelne Sportmodalitäten signifikante Assoziationen, sodass die Arbeitshypothesen nicht ausreichend bestätigt werden konnten. Dies lässt sich auf die selbst berichteten Daten der Proband:innen sowie das Studiendesign zurückführen. Zusätzlich ist Teil gegenwärtiger Forschung, ob der GSM-Wert im Laufe des Voranschreitens der Erkrankung höhere Werte annehmen könnte. Es sollte in weiteren Studien erörtert werden, ob ein Effekt vom Sportverhalten oder anderen kardiovaskulären Risikofaktoren auf den GSM-Wert von Plaques vorhanden ist und wie sich der GSM-Wert durch den Fortschritt der Grunderkrankung verändert. Als diagnostisches Tool kann der GSM-Wert bestehende Diagnosekriterien ergänzen und somit die schwierige

Entscheidung hinsichtlich einer operativen Therapie bei asymptomatischen Patient:innen vereinfachen.

5.2 Zusammenfassung Englisch

Stroke is one of the main causes of death in the western society. There is good evidence that up to 30% of stroke events are caused by stenosis of the extracranial arteries. A main origin of this disease is the formation of atherosclerotic plaques in all parts of the carotid artery. These plaques can be characterized as stable or vulnerable depending on their histological features. A non-invasive possibility to evaluate the features of a plaque is the gray scale median (GSM) value. A software is used to evaluate the echogenicity of a plaque by using the sonographic picture and setting up a median value by counting the dark and bright pixels of the plaque area. Plaques with a low GSM value are known to be unstable and vulnerable and can cause more frequent, heavier stroke events.

This study examines the association of the self-reported level of physical activity and the number and the GSM value of plaques in the carotid artery. To this end, a cross-sectional analysis on the first subcohort of the Hamburg City Health Study (HCHS) was performed. We evaluated the GSM value of 2163 sonographic pictures with an algorithm performed by Microsoft Paint. The dataset was divided into an overall cohort and two different subcohorts, i.e. a low risk and a high risk group. Appropriately adjusted multifactor analyses were developed on the basis of group differences. Linear regressions were further examined to investigate the relationship between echogenicity as an outcome and the level of physical activity of the participants. After analysis of the data, significant associations were found only in a few subgroups for some modalities of sport. This is why the working hypotheses could not be sufficiently confirmed. One possible explanation for these results is the inaccuracy of self-reported data. In addition, the observational non-interventional study design might not have been sufficient. Furthermore, there is a scientific discussion whether the GSM-value increases during the progress of the atherosclerotic disease. Further studies should discuss whether there is an effect of physical activity or other cardiovascular risk factors on the GSM-value of plaques and how the GSM-value changes during the progression of the disease. As a diagnostic tool, the GSM-value can complement existing diagnostic criteria and thus simplify the difficult decision regarding surgical therapy in asymptomatic patients.

6. Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
aDma	Asymmetrisches Dimethylarginin
AHA	American Heart Association
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CAS	Carotid-Angioplastie
CCA	Arteria carotis communis
CD	Cluster of Differentiation
CEA	Carotisendarteriektomie
CEUS	Kontrastmittelunterstützte Sonographie
CRP	C-reaktives Protein
csv	Comma-Seperated-Values
CT	Computertomographie
DEGS	Deutsche Erwachsenen-Gesundheits-Survey
ECA	Arteria carotis externa
eNOS	Endotheliale NO-Synthase
EPAQ	EPIC Physical Activity Questionnaire
ESO	European Stroke Organisation
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GSM	Gray Scale Median
HCHS	Hamburg City Health Studie
HDL	High Densitiy Lipoprotein
ICA	Arteria carotis interna
ICAROS	Imaging in Carotid Angioplasty and Risk of Stroke Study
IFN	Interferon

IL	Interleukin
IMT	Intima Media Thickness
Jpeg	Joint Photographic Experts Group
Kcal	Kilokalorien
LDL	Low Density Lipoprotein
MCP	Monocyte Chemoattractant Protein
MRT	Magnetresonanztomographie
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NET	Neutrophile Extracellular Traps
NO	Stickstoffmonoxid
Png	Portable Network Graphics
SES	Social Economic Status
SOP	Standardvorgehensweise
TGF	Tissue Growth Factor
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TNF	Tumor Nekrosefaktor
VCAM	Vascular Cell Adesion Protein
WHO	World Health Organisation

7. Literaturverzeichnis

- Ainsworth, Barbara E., William L. Haskell, Stephen D. Herrmann, Nathanael Meckes, David R. Bassett, Jr., Catrine Tudor-Locke, Jennifer L. Greer, Jesse Vezina, Melicia C. Whitt-Glover, and Arthur S. Leon. 2011. '2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values', *Medicine and science in sports and exercise*, 43: 1575-81.
- Arning, C., B. Widder, G. M. von Reutern, H. Stiegler, and M. Görtler. 2010. '[Revision of DEGUM ultrasound criteria for grading internal carotid artery stenoses and transfer to NASCET measurement]', *Ultraschall Med*, 31: 251-7.
- AWMF. 2020. 'Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose'.
- Barnett, H. J. M., D. W. Taylor, R. B. Haynes, D. L. Sackett, S. J. Peerless, G. G. Ferguson, A. J. Fox, R. N. Rankin, V. C. Hachinski, D. O. Wiebers, and M. Eliasziw. 1991. 'Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis', *N Engl J Med*, 325: 445-53.
- Behrendt, C. A., G. Thomalla, D. L. Rimmele, E. L. Petersen, R. Twerenbold, E. S. Debus, T. Köbel, S. Blankenberg, C. Schmidt-Lauber, F. Peters, and B. C. Zyriax. 2023. 'Prevalence of Peripheral Arterial Disease, Abdominal Aortic Aneurysm, and Risk Factors in the Hamburg City Health Study: A Cross Sectional Analysis', *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*.
- Biasi, G. M., A. Froio, E. B. Diethrich, G. Deleo, S. Galimberti, P. Mingazzini, A. N. Nicolaides, M. Griffin, D. Raithel, D. B. Reid, and M. G. Valsecchi. 2004. 'Carotid plaque echolucency increases the risk of stroke in carotid stenting: the Imaging in Carotid Angioplasty and Risk of Stroke (ICAROS) study', *Circulation*, 110: 756-62.
- Böger, R. H., S. M. Bode-Böger, A. Szuba, P. S. Tsao, J. R. Chan, O. Tangphao, T. F. Blaschke, and J. P. Cooke. 1998. 'Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia', *Circulation*, 98: 1842-7.
- Brinjikji, W., A. A. Rabinstein, G. Lanzino, M. H. Murad, E. E. Williamson, J. K. DeMarco, and J. Huston, 3rd. 2015. 'Ultrasound Characteristics of Symptomatic Carotid Plaques: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, 40: 165-74.
- Cai, J. M., T. S. Hatsukami, M. S. Ferguson, R. Small, N. L. Polissar, and C. Yuan. 2002. 'Classification of human carotid atherosclerotic lesions with in vivo multicontrast magnetic resonance imaging', *Circulation*, 106: 1368-73.
- Chacon, D., and B. Fiani. 2020. 'A Review of Mechanisms on the Beneficial Effect of Exercise on Atherosclerosis', *Cureus*, 12: e11641.
- Chobanian, Aram V., and R. Wayne Alexander. 1996. 'Exacerbation of Atherosclerosis by Hypertension: Potential Mechanisms and Clinical Implications', *Archives of Internal Medicine*, 156: 1952-56.
- de Weerd, M., J. P. Greving, B. Hedblad, M. W. Lorenz, E. B. Mathiesen, D. H. O'Leary, M. Rosvall, M. Sitzer, E. Buskens, and M. L. Bots. 2010. 'Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: an individual participant data meta-analysis', *Stroke*, 41: 1294-7.
- Dörr, Marcus, Henri Wallaschowski, and Nele Friedrich. 2009. 'Association of low total testosterone levels and prevalent carotid plaques: result of the study of health in Pomerania', *European Journal of Epidemiology*, 24: 389-91.
- Düvel, Juliane A. 2020. 'Costs of stroke in Germany: a systematic review', *Georg Thieme Verlag KG*.
- Eckstein, H. H., A. Kühnl, A. Dörfler, I. B. Kopp, H. Lawall, and P. A. Ringleb. 2013. 'The diagnosis, treatment and follow-up of extracranial carotid stenosis', *Dtsch Arztebl Int*, 110: 468-76.

- Endemann, Dierk H., and Ernesto L. Schiffrin. 2004. 'Endothelial Dysfunction', *Journal of the American Society of Nephrology*, 15: 1983-92.
- Falkowski, Aleksander, Mirosław Parafiniuk, Wojciech Poncyłjusz, Mariusz Kaczmarczyk, and Grazyna Wilk. 2007. 'Ultrasonographic and histological analysis of atheromatous plaques in carotid arteries and apoplectic complications', *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 13 Suppl 1: 78-82.
- Feigin, V. L., T. Vos, E. Nichols, M. O. Owolabi, W. M. Carroll, M. Dichgans, G. Deuschl, P. Parmar, M. Brainin, and C. Murray. 2020. 'The global burden of neurological disorders: translating evidence into policy', *Lancet Neurol*, 19: 255-65.
- Flaherty, M. L., B. Kissela, J. C. Khoury, K. Alwell, C. J. Moomaw, D. Woo, P. Khatri, S. Ferioli, O. Adeoye, J. P. Broderick, and D. Kleindorfer. 2013. 'Carotid artery stenosis as a cause of stroke', *Neuroepidemiology*, 40: 36-41.
- Haapanen, A., M. Koskenvuo, J. Kaprio, Y. A. Kesäniemi, and K. Heikkilä. 1989. 'Carotid arteriosclerosis in identical twins discordant for cigarette smoking', *Circulation*, 80: 10-6.
- Häusler, Karl Georg, Klaus Gröschel, Martin Köhrmann, Renate B Schnabel, Stefan D Anker, Johannes Brachmann, Michael Böhm, Hans-Christoph Diener, Wolfram Doehner, and Matthias Endres. 2018. 'Positionspapier zur Detektion von Vorhofflimmern nach ischämischem Schlaganfall', *Aktuelle Neurologie*, 45: 93-106.
- Howard, V. J., and M. N. McDonnell. 2015. 'Physical activity in primary stroke prevention: just do it!', *Stroke*, 46: 1735-9.
- Huang, P. T., C. C. Chen, W. S. Aronow, X. T. Wang, C. K. Nair, N. Y. Xue, X. Shen, S. Y. Li, F. G. Huang, and D. Cosgrove. 2010. 'Assessment of neovascularization within carotid plaques in patients with ischemic stroke', *World J Cardiol*, 2: 89-97.
- Iannuzzi, A., T. Wilcosky, M. Mercuri, P. Rubba, F. A. Bryan, and M. G. Bond. 1995. 'Ultrasonographic correlates of carotid atherosclerosis in transient ischemic attack and stroke', *Stroke*, 26: 614-9.
- Imparato, A. M., T. S. Riles, R. Mintzer, and F. G. Baumann. 1983. 'The importance of hemorrhage in the relationship between gross morphologic characteristics and cerebral symptoms in 376 carotid artery plaques', *Ann Surg*, 197: 195-203.
- Jagodzinski, A., C. Johansen, U. Koch-Gromus, G. Aarabi, G. Adam, S. Anders, M. Augustin, R. B. der Kellen, T. Beikler, C. A. Behrendt, C. S. Betz, C. Bokemeyer, K. Borof, P. Briken, C. J. Busch, C. Büchel, S. Brassens, E. S. Debus, L. Eggert, J. Fiehler, J. Gallinat, S. Gellißen, C. Gerloff, E. Girdauskas, M. Gosau, M. Graefen, M. Härter, V. Harth, C. Heidemann, G. Heydecke, T. B. Huber, Y. Hussein, M. O. Kampf, O. von dem Knesebeck, A. Konnopka, H. H. König, R. Kromer, C. Kubisch, S. Kühn, S. Loges, B. Löwe, G. Lund, C. Meyer, L. Nagel, A. Nienhaus, K. Pantel, E. Petersen, K. Püschel, H. Reichenspurner, G. Sauter, M. Scherer, K. Scherschel, U. Schiffner, R. B. Schnabel, H. Schulz, R. Smeets, V. Sokalskis, M. S. Spitzer, C. Terschüren, I. Thederan, T. Thoma, G. Thomalla, B. Waschki, K. Wegscheider, J. P. Wenzel, S. Wiese, B. C. Zyriax, T. Zeller, and S. Blankenberg. 2020. 'Rationale and Design of the Hamburg City Health Study', *Eur J Epidemiol*, 35: 169-81.
- Jahangiry, L., M. A. Farhangi, and F. Rezaei. 2017. 'Framingham risk score for estimation of 10-years of cardiovascular diseases risk in patients with metabolic syndrome', *J Health Popul Nutr*, 36: 36.
- Joakimsen, O., K. H. Bonna, E. Stensland-Bugge, and B. K. Jacobsen. 1999. 'Age and sex differences in the distribution and ultrasound morphology of carotid atherosclerosis: the Tromsø Study', *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 19: 3007-13.
- Johri, A. M., J. E. Herr, T. Y. Li, O. Yau, and V. Nambi. 2017. 'Novel Ultrasound Methods to Investigate Carotid Artery Plaque Vulnerability', *J Am Soc Echocardiogr*, 30: 139-48.

- Kadoglou, N. P., F. Iliadis, and C. D. Liapis. 2008. 'Exercise and carotid atherosclerosis', *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*, 35: 264-72.
- Kadoglou, Nikolaos P E, Thomas Gerasimidis, A Moutmzouoglou, A Kapelouzou, N Sailer, G Fotiadis, I Vitta, A Katinios, P Kougiyas, and S Bandios. 2008. 'Intensive lipid-lowering therapy ameliorates novel calcification markers and GSM score in patients with carotid stenosis', *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 35: 661-68.
- Karim, R., W. Xu, N. Kono, Y. Li, M. Yan, F. Z. Stanczyk, H. N. Hodis, and W. J. Mack. 2022. 'Comparison of Cardiovascular Disease Risk Factors Between 2 Subclinical Atherosclerosis Measures in Healthy Postmenopausal Women: Carotid Artery Wall Thickness and Echogenicity: Carotid Artery Wall Thickness and Echogenicity', *J Ultrasound Med*.
- Kielstein, J. T., S. M. Bode-Böger, J. C. Frölich, E. Ritz, H. Haller, and D. Fliser. 2003. 'Asymmetric dimethylarginine, blood pressure, and renal perfusion in elderly subjects', *Circulation*, 107: 1891-5.
- Kiely, D. K., P. A. Wolf, L. A. Cupples, A. S. Beiser, and W. B. Kannel. 1994. 'Physical activity and stroke risk: the Framingham Study', *Am J Epidemiol*, 140: 608-20.
- Koch-Institut, Robert. 2015. "Wie steht es um unsere Gesundheit?" In.: Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung.
- Kojima, Y., I. L. Weissman, and N. J. Leeper. 2017. 'The Role of Efferocytosis in Atherosclerosis', *Circulation*, 135: 476-89.
- Krug, S., S. Jordan, G. B. M. Mensink, S. Müters, J. Finger, and T. Lampert. 2013. 'Körperliche Aktivität', *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 56: 765-71.
- Kyu, H. H., V. F. Bachman, L. T. Alexander, J. E. Mumford, A. Afshin, K. Estep, J. L. Veerman, K. Delwiche, M. L. Iannarone, M. L. Moyer, K. Cercy, T. Vos, C. J. Murray, and M. H. Forouzanfar. 2016. 'Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013', *Bmj*, 354: i3857.
- Libby, P. 2021. 'The changing landscape of atherosclerosis', *Nature*, 592: 524-33.
- Lind, L., J. Andersson, M. Rönn, and T. Gustavsson. 2007. 'The echogenicity of the intima-media complex in the common carotid artery is closely related to the echogenicity in plaques', *Atherosclerosis*, 195: 411-4.
- Linton, M. F., P. G. Yancey, S. S. Davies, W. G. Jerome, E. F. Linton, W. L. Song, A. C. Doran, and K. C. Vickers. 2000. 'The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis.' in K. R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce, G. Chrousos, W. W. de Herder, K. Dhatariya, K. Dungan, A. Grossman, J. M. Hershman, J. Hofland, S. Kalra, G. Kaltsas, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, C. S. Kovacs, W. Kuohung, B. Laferrère, E. A. McGee, R. McLachlan, J. E. Morley, M. New, J. Purnell, R. Sahay, F. Singer, C. A. Stratakis, D. L. Trencé and D. P. Wilson (eds.), *Endotext* (MDText.com, Inc.
- Copyright © 2000-2021, MDText.com, Inc.: South Dartmouth (MA)).
- Lovett, J. K., P. J. Gallagher, L. J. Hands, J. Walton, and P. M. Rothwell. 2004. 'Histological correlates of carotid plaque surface morphology on lumen contrast imaging', *Circulation*, 110: 2190-7.
- Lusis, A. J. 2000. 'Atherosclerosis', *Nature*, 407: 233-41.
- Mitchell, C. C., J. H. Stein, T. D. Cook, S. Salamat, X. Wang, T. Varghese, D. C. Jackson, C. Sandoval Garcia, S. M. Wilbrand, and R. J. Dempsey. 2017. 'Histopathologic Validation of Grayscale Carotid Plaque Characteristics Related to Plaque Vulnerability', *Ultrasound Med Biol*, 43: 129-37.

- Moody, A. R., R. E. Murphy, P. S. Morgan, A. L. Martel, G. S. Delay, S. Alder, S. T. MacSweeney, W. G. Tennant, J. Gladman, J. Lowe, and B. J. Hunt. 2003. 'Characterization of complicated carotid plaque with magnetic resonance direct thrombus imaging in patients with cerebral ischemia', *Circulation*, 107: 3047-52.
- Moulton, K. S. 2001. 'Plaque angiogenesis and atherosclerosis', *Curr Atheroscler Rep*, 3: 225-33.
- Murphy, S. J., and D. J. Werring. 2020. 'Stroke: causes and clinical features', *Medicine (Abingdon)*, 48: 561-66.
- Mury, P., M. Mura, N. Della-Schiava, S. Chanon, A. Vieille-Marchiset, V. Nicaise, E. N. Chirico, D. Collet-Benzaquen, P. Lermusiaux, P. Connes, A. Millon, and V. Pialoux. 2020. 'Association between physical activity and sedentary behaviour on carotid atherosclerotic plaques: an epidemiological and histological study in 90 asymptomatic patients', *Br J Sports Med*, 54: 469-74.
- Naghavi, M., P. Libby, E. Falk, S. W. Casscells, S. Litovsky, J. Rumberger, J. J. Badimon, C. Stefanadis, P. Moreno, G. Pasterkamp, Z. Fayad, P. H. Stone, S. Waxman, P. Raggi, M. Madjid, A. Zarrabi, A. Burke, C. Yuan, P. J. Fitzgerald, D. S. Siscovick, C. L. de Korte, M. Aikawa, K. E. Juhani Airaksinen, G. Assmann, C. R. Becker, J. H. Chesebro, A. Farb, Z. S. Galis, C. Jackson, I. K. Jang, W. Koenig, R. A. Lodder, K. March, J. Demirovic, M. Navab, S. G. Priori, M. D. Rekhter, R. Bahr, S. M. Grundy, R. Mehran, A. Colombo, E. Boerwinkle, C. Ballantyne, W. Insull, Jr., R. S. Schwartz, R. Vogel, P. W. Serruys, G. K. Hansson, D. P. Faxon, S. Kaul, H. Drexler, P. Greenland, J. E. Muller, R. Virmani, P. M. Ridker, D. P. Zipes, P. K. Shah, and J. T. Willerson. 2003. 'From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I', *Circulation*, 108: 1664-72.
- Nasser, S. A., E. A. Afify, F. Kobeissy, B. Hamam, A. H. Eid, and M. M. El-Mas. 2021. 'Inflammatory Basis of Atherosclerosis: Modulation by Sex Hormones', *Curr Pharm Des*, 27: 2099-111.
- Nordestgaard, Børge G., Marie-Louise M. Grønholdt, and Henrik Sillesen. 2003. 'Echolucent rupture-prone plaques', *Current Opinion in Lipidology*, 14: 505-12.
- Ostling, G., I. Gonçalves, J. Wikstrand, G. Berglund, J. Nilsson, and B. Hedblad. 2011. 'Long-term treatment with low-dose metoprolol CR/XL is associated with increased plaque echogenicity: the Beta-blocker Cholesterol-lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS)', *Atherosclerosis*, 215: 440-5.
- Palmefors, H., S. DuttaRoy, B. Rundqvist, and M. Börjesson. 2014. 'The effect of physical activity or exercise on key biomarkers in atherosclerosis--a systematic review', *Atherosclerosis*, 235: 150-61.
- Pelisek, J., R. Hegenloh, S. Bauer, S. Metschl, J. Pauli, N. Glukha, A. Busch, B. Reutersberg, M. Kallmayer, M. Trenner, H. Wendorff, P. Tsantilas, S. Schmid, C. Knappich, C. Schaeffer, T. Stadlbauer, G. Biro, U. Wertern, F. Meisner, K. Stoklasa, A. L. Menges, O. Radu, S. Dallmann-Sieber, A. Karlas, E. Knipfer, C. Reeps, A. Zimmermann, L. Maegdefessel, and H. H. Eckstein. 2019. 'Biobanking: Objectives, Requirements, and Future Challenges-Experiences from the Munich Vascular Biobank', *J Clin Med*, 8.
- Polidori, M. C., P. Mecocci, A. Cherubini, and U. Senin. 2000. 'Physical activity and oxidative stress during aging', *Int J Sports Med*, 21: 154-7.
- Powers, S. K., Z. Radak, and L. L. Ji. 2016. 'Exercise-induced oxidative stress: past, present and future', *J Physiol*, 594: 5081-92.
- Prince, S. A., K. B. Adamo, M. E. Hamel, J. Hardt, S. Connor Gorber, and M. Tremblay. 2008. 'A comparison of direct versus self-report measures for assessing physical activity in adults: a systematic review', *Int J Behav Nutr Phys Act*, 5: 56.

- Redgrave, J. N., J. K. Lovett, and P. M. Rothwell. 2010. 'Histological features of symptomatic carotid plaques in relation to age and smoking: the oxford plaque study', *Stroke*, 41: 2288-94.
- Ridker, P. M. 2016. 'A Test in Context: High-Sensitivity C-Reactive Protein', *J Am Coll Cardiol*, 67: 712-23.
- Rimmele, David Leander, and Götz Thomalla. 2022. 'Langzeitfolgen von Schlaganfällen', *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 65: 498-502.
- Rothwell, P. M., R. Gibson, and C. P. Warlow. 2000. 'Interrelation between plaque surface morphology and degree of stenosis on carotid angiograms and the risk of ischemic stroke in patients with symptomatic carotid stenosis. On behalf of the European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group', *Stroke*, 31: 615-21.
- Rozalski, R., A. Migdalski, D. Gackowski, J. Guz, A. Siomek, M. Foksinski, A. Szpila, E. Zarakowska, M. Majer, A. Jawien, and R. Olinski. 2013. 'Does morphology of carotid plaque depend on patient's oxidative stress?', *Clin Biochem*, 46: 1030-35.
- Sessa, W. C., K. Pritchard, N. Seyedi, J. Wang, and T. H. Hintze. 1994. 'Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression', *Circ Res*, 74: 349-53.
- Shalhoub, J., C. Monaco, D. R. Owen, T. Gauthier, A. Thapar, E. L. Leen, and A. H. Davies. 2011. 'Late-phase contrast-enhanced ultrasound reflects biological features of instability in human carotid atherosclerosis', *Stroke*, 42: 3634-6.
- Shemiakova, T., Ekaterina Ivanova, Andrey Grechko, Elena Gerasimova, Igor Sobenin, and Alexander Orekhov. 2020. 'Mitochondrial Dysfunction and DNA Damage in the Context of Pathogenesis of Atherosclerosis', *Biomedicines*, 8: 166.
- Siasos, G., V. Tsigkou, E. Kokkou, E. Oikonomou, M. Vavuranakis, C. Vlachopoulos, A. Verveniotis, M. Limperi, V. Genimata, A. G. Papavassiliou, C. Stefanadis, and D. Tousoulis. 2014. 'Smoking and atherosclerosis: mechanisms of disease and new therapeutic approaches', *Curr Med Chem*, 21: 3936-48.
- Song, P., Z. Fang, H. Wang, Y. Cai, K. Rahimi, Y. Zhu, F. G. R. Fowkes, F. J. I. Fowkes, and I. Rudan. 2020. 'Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study', *Lancet Glob Health*, 8: e721-e29.
- Spahl, Louisa. 2019. 'Automatische Dichtebestimmung von Plaques in der Arteria carotis'.
- Strydom, H. C., A. B. Chandler, R. E. Dinsmore, V. Fuster, S. Glagov, W. Insull, Jr., M. E. Rosenfeld, C. J. Schwartz, W. D. Wagner, and R. W. Wissler. 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: 1512-31.
- Stein, Richard A., Caron B. Rockman, Yu Guo, Mark A. Adelman, Thomas Riles, William R. Hiatt, and Jeffrey S. Berger. 2015. 'Association Between Physical Activity and Peripheral Artery Disease and Carotid Artery Stenosis in a Self-Referred Population of 3 Million Adults', *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 35: 206-12.
- Toba, T., H. Otake, G. Choi, H. J. Kim, H. Onishi, Y. Sugizaki, R. Takeshige, A. Nagasawa, Y. Nagano, Y. Tsukiyama, K. Yanaka, H. Yamamoto, H. Kawamori, S. Mori, M. Kawata, C. A. Taylor, and K. I. Hirata. 2021. 'Wall Shear Stress and Plaque Vulnerability: Computational Fluid Dynamics Analysis Derived From cCTA and OCT', *JACC Cardiovasc Imaging*, 14: 315-17.
- Vikan, T., S. H. Johnsen, H. Schirmer, I. Njølstad, and J. Svartberg. 2009. 'Endogenous testosterone and the prospective association with carotid atherosclerosis in men: the Tromsø study', *Eur J Epidemiol*, 24: 289-95.

- Wareham, Nicholas J, Rupert W Jakes, Kirsten L Rennie, Jo Mitchell, Susie Hennings, and Nicholas E Day. 2002. 'Validity and repeatability of the EPIC-Norfolk Physical Activity Questionnaire', *International Journal of Epidemiology*, 31: 168-74.
- Wirth, A., G. Schlierf, and G. Schettler. 1979. 'Körperliche Aktivität und Fettstoffwechsel', *Klinische Wochenschrift*, 57: 1195-201.
- WorldHealthOrganization. 2020a. 'The top 10 causes of death'.
- . 2020b. 'WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour: at a glance.'
- Xiao, L., and D. G. Harrison. 2020. 'Inflammation in Hypertension', *Can J Cardiol*, 36: 635-47.
- Xu, X. M., E. Vestesson, L. Paley, A. Desikan, D. Wonderling, A. Hoffman, C. D. Wolfe, A. G. Rudd, and B. D. Bray. 2018. 'The economic burden of stroke care in England, Wales and Northern Ireland: Using a national stroke register to estimate and report patient-level health economic outcomes in stroke', *Eur Stroke J*, 3: 82-91.
- Yang, D., S. Iyer, H. Gardener, D. Della-Morte, M. Crisby, C. Dong, K. Cheung, C. Mora-McLaughlin, C. B. Wright, M. S. Elkind, R. L. Sacco, and T. Rundek. 2015. 'Cigarette Smoking and Carotid Plaque Echodensity in the Northern Manhattan Study', *Cerebrovascular Diseases*, 40: 136-43.

8.0 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen danken, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein großer Dank geht an PD. Dr. Christian Alexander Behrendt, welcher die Betreuung nach einem krankheitsbedingten Ausfall übernommen und mich umfassend und professionell von Anfang bis Ende beraten hat.

Zahlreiche Menschen haben diese Arbeit gelesen und Verbesserungsvorschläge eingebracht. Auch ihnen sei an dieser Stelle herzlich gedankt. Besonders zu erwähnen ist hier meine Partnerin Regina Wigand, welche mich zum Thema Formatierung und Gestaltung ausführlich geschult hat. Mein Mitbewohner Niklas Werk hat mich in vielen mühevollen Stunden bzgl. der statistischen Auswertung beraten

Zu guter Letzt danke ich meiner Mutter Monika Heuking und meinem Vater Dr. Ludwig Heuking. Sie haben mich finanziell im Studium unterstützt und schon im Kindesalter mit viel Geduld und Hingabe für einen akademischen Werdegang sensibilisiert.

9.0 Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

10.0 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: