

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Klinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie

Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Stefan Blankenberg

## **Die Einhaltung einer mediterranen Diät und ihr Einfluss auf den Schweregrad der koronaren Herzkrankheit bei Patienten der Kohortenstudie INTERCATH**

### **Dissertation**

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

vorgelegt von:

Rebecca Kohsiack  
aus Buxtehude

Hamburg 2019

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 12.05.2020**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Moritz Seiffert**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Eberhard Windler**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>8</b>
1.1	Die koronare Herzkrankheit	8
1.1.1	Epidemiologie	8
1.1.2	Definition und klinische Manifestation	9
1.1.3	Pathogenese	11
1.1.4	Risikofaktoren	14
1.1.5	Diagnostik	15
1.1.5.1	Basis-Diagnostik	15
1.1.5.2	Koronarangiographie	16
1.1.5.3	Beurteilung des Schweregrades der koronaren Herzkrankheit anhand des SYNTAX-Scores	17
1.1.6	Therapieziele und -ansätze	22
1.2	Mediterrane Diät, Atherosklerose und koronare Herzkrankheit	23
1.2.1	Die mediterrane Diät	25
1.2.2	Effektivität der mediterranen Diät in der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen	26
1.2.3	Protektive Wirkmechanismen der mediterranen Diät	27
1.2.4	Die Erfassung von Ernährungsgewohnheiten	28
<b>2.</b>	<b>Ziel der Untersuchung</b>	<b>31</b>
<b>3.</b>	<b>Methoden</b>	<b>32</b>
3.1	Studiendesign	32
3.2	Einschlusskriterien	34
3.3	Ausschlusskriterien	34
3.4	Erfassung der Ernährungsgewohnheiten der Patienten	35
3.5	Beurteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren	36

3.6	Beurteilung des Schweregrades der koronaren Herzkrankheit	37
3.7	Labor	38
3.8	Statistische Methoden	38
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>41</b>
4.1	Baseline-Charakteristika	41
4.1.1	Baseline-Charakteristika der gesamten Kohorte	41
4.1.2	Baseline-Charakteristika spezifiziert nach Schweregrad der koronaren Herzkrankheit gemäß SYNTAX-Score	43
4.2	Verteilung des Mediterranean Diet Scores	45
4.3	Korrelationen zwischen Mediterranean Diet Score und Patientencharakteristika sowie kardiovaskulären Risikofaktoren	46
4.4	Assoziation zwischen dem Mediterranean Diet Score und dem Schweregrad der koronaren Herzkrankheit gemäß SYNTAX-Score	47
4.4.1	Mediterranean Diet Score und koronare Herzkrankheit mit einem SYNTAX-Score $\geq 23$	47
4.4.2	Mediterranean Diet Score und koronare Herzkrankheit mit einem SYNTAX-Score $\geq 33$	49
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>51</b>
5.1	Vorangegangene Studien	51
5.2	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	53
5.3	Die Einhaltung eines mediterranen Ernährungsmusters	55
5.4	Mediterrane Diät und Atherosklerose	56
5.5	Effekte der mediterranen Diät auf physiologischer Ebene	57
5.6	Mediterrane Ernährung als Präventionsmaßnahme	59
5.7	Fazit	61

<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>62</b>
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>64</b>
<b>8.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>70</b>
<b>9.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>71</b>
<b>10.</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>72</b>

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1:	Klassifikation der stabilen Angina pectoris	11
Tabelle 2:	Risikostratifizierung durch eine Koronarangiographie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit	17
Tabelle 3:	Ernährungsspezifische Empfehlungen der European Society of Cardiology zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen	24
Tabelle 4:	Berechnung des Mediterranean Diet Scores	36
Tabelle 5:	Baseline-Charakteristika der Studienkohorte	42
Tabelle 6:	Baseline-Charakteristika nach Schwere der koronaren Herzkrankheit	44
Tabelle 7:	Spearman-Korrelationskoeffizienten des Mediterranean Diet Scores und kardiovaskulärer Risikofaktoren	46
Tabelle 8:	Verteilung von Patientencharakteristika in drei Kohorten aus an koronarer Herzkrankheit erkrankten Patienten	54

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1:	Todesursachenstatistik Deutschland 2016	9
Abbildung 2:	Entstehung eines atherosklerotischen Plaques	13
Abbildung 3:	Beurteilung der Länge einer Stenose im SYNTAX-Score	19
Abbildung 4:	Klassifikation von Stenosen an Bifurkationen im SYNTAX-Score	20
Abbildung 5:	Beispiele zur Berechnung des SYNTAX-Scores	21
Abbildung 6:	Die Ernährungspyramide der mediterranen Diät	25
Abbildung 7:	Verteilung des Mediterranean Diet Scores	45
Abbildung 8:	Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines SYNTAX-Scores $\geq 23$ pro Punkt Anstieg im Mediterranean Diet Score	48
Abbildung 9:	Graphische Darstellung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines SYNTAX-Scores $\geq 23$	49

Abbildung 10: Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines SYNTAX-Scores  
von  $\geq 33$  pro Punkt Anstieg im Mediterranean Diet Score 50

# 1. Einleitung

## 1.1 Die koronare Herzkrankheit

### 1.1.1 Epidemiologie

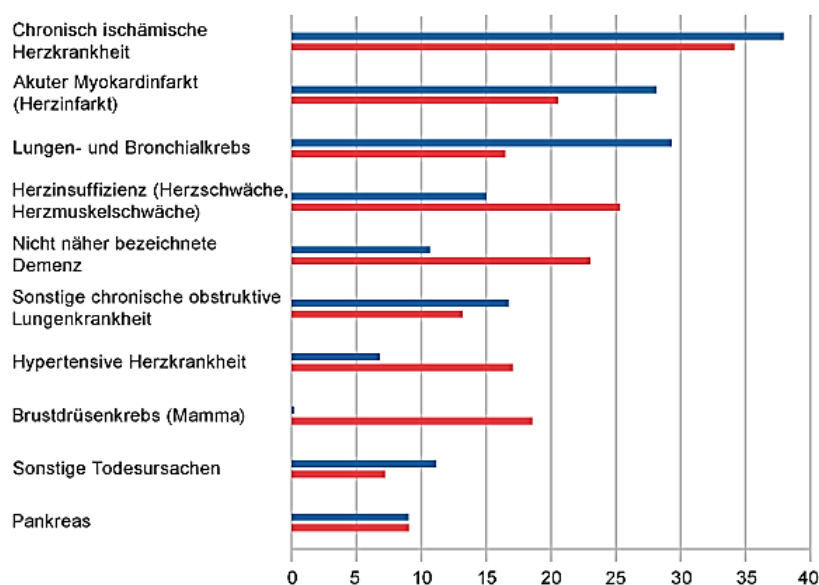
Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste Todesursache weltweit (Benjamin et al., 2018). Unter ihnen ist die koronare Herzkrankheit (KHK) führend (Benjamin et al., 2018). Auch in Europa sind kardiovaskuläre Erkrankungen mit 45% aller Todesfälle (mehr als 4 Millionen Tote im Jahr) die häufigste Todesursache (Townsend et al., 2016). In Deutschland sind Erkrankungen des Kreislaufsystems ebenfalls die häufigste Todesursache, 2016 hatten 37% der Todesfälle (>330000 Menschen) eine kardiovaskuläre Ursache. Bei 13,4% der Verstorbenen waren ischämische Herzkrankheiten auslösend (Statistisches Bundesamt, 2018b). Die häufigsten Todesursachen in Deutschland 2016 sind in Abbildung 1 aufgeführt. Die Prävalenz der koronaren Herzkrankheit in Deutschland beträgt 6,6% (2.481.000 Erkrankte) bei Frauen und 9,6% (3.349.000 Erkrankte) bei Männern (Robert-Koch-Institut, 2015). Die Prävalenz steigt mit dem Alter bei beiden Geschlechtern deutlich an. Im Alter 40-59 Jahre liegt sie bei Frauen bei 5,4% und bei Männern bei 6,1%. In der Altersstufe 60-79 Jahre steigt sie bei Frauen auf 11,0% und bei Männern auf 19,7%. In der Gruppe über 80 Jahren steigt die Prävalenz bei den Frauen auf 21,7% und bei den Männern auf 30,6% (Benjamin et al., 2018). Die durch Erkrankungen des Kreislaufsystems in Deutschland verursachten Kosten lagen 2015 bei 46,4 Milliarden Euro, inklusive 6,8 Milliarden Euro an Ausgaben für die Behandlung ischämischer Herzerkrankungen (Statistisches Bundesamt, 2018a). Aufgrund ihres hohen Stellenwertes in der Mortalitätsstatistik ist die koronare Herzerkrankung auch nach Jahrzehnten Gegenstand der aktuellen Forschung.



## Abbildung 1: Todesursachenstatistik Deutschland 2016

### Häufigste Todesursachen 2016 in Tsd.

■ Männlich ■ Weiblich



© Statistisches Bundesamt (Destatis), 2019

Abbildung 1: Die häufigsten Todesursachen in Deutschland 2016. Quelle: Statistisches Bundesamt (Destatis) 2019.

### 1.1.2 Definition und klinische Manifestation

Die stabile koronare Herzkrankheit führt charakteristischerweise zu Episoden, in denen ein reversibles Missverhältnis von Sauerstoffbedarf und -angebot im Myokard besteht. Zu diesem Sauerstoffmangel im Gewebe (Ischämie) kommt es durch einen ungenügenden Blutfluss in den Koronararterien. Dieser Zustand wird meist durch körperliche oder emotionale Belastung ausgelöst und ist typischerweise reproduzierbar. Während der Ischämiephasen kann es zu vorübergehenden thorakalen Beschwerden, der Angina pectoris, kommen. Die Beschwerden können sich als Druckgefühl, Engegefühl, Schmerzen oder Brennen präsentieren. Sie treten häufig thorakal auf, werden jedoch auch im

Epigastrium, in den Armen, im Rücken, im Kiefer oder an anderen Orten beschrieben. Zusätzlich kann es zu unspezifischeren Symptomen wie Dyspnoe, Schwäche, Übelkeit, Unruhe und Angst kommen. Meist halten die Beschwerden nur wenige Minuten an. (Knuuti et al., 2019). Die Einteilung der Angina pectoris erfolgt nach der klinischen Erscheinung in vier Schweregrade (Campeau, 1976). Die Klassifikation gemäß der Canadian Cardiovascular Society (CCS) ist in Tabelle 1 aufgeführt. Die Episoden des Sauerstoffmangels im Myokard können jedoch auch asymptomatisch verlaufen oder ohne vorherige Belastung (Angina in Ruhe) auftreten. Die Ischämie des Myokards kann durch verschiedene Mechanismen ausgelöst werden, dazu gehören die plaque-assoziierte Obstruktion epikardialer Arterien, fokale oder diffuse arterielle Spasmen und die mikrovaskuläre Dysfunktion. (Knuuti et al., 2019).

Von der stabilen koronaren Herzkrankheit ist das Akute Koronarsyndrom (ACS) abzugrenzen. Es umfasst die instabile Angina pectoris, den Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung (non-ST-segment-elevation myocardial infarction, NSTEMI) und den Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung (ST-segment-elevation myocardial infarction, STEMI). Die primär instabile Angina pectoris beschreibt jede erstmalig auftretende Angina-Symptomatik. Eine sekundär instabile Angina pectoris liegt bei zunehmender Schwere, Dauer oder Häufigkeit, bei Ruhe-Angina oder zunehmendem Bedarf an antianginösen Medikamenten vor. Dabei kommt es jedoch nicht zu einem Anstieg von Troponin I oder T. Ein NSTEMI liegt bei typischer Symptomatik einer instabilen Angina pectoris mit Anstieg von Troponin I oder T, aber ohne ST-Streckenhebungen im Elektrokardiogramm (EKG) vor. Ein STEMI wird durch einen Myokardinfarkt mit Erhöhung von Troponin I oder T und infarkttypischen EKG-Veränderungen (maßgeblich ST-Streckenhebung) definiert. (Herold, 2019).

**Tabelle 1: Klassifikation der stabilen Angina pectoris**

<b>Klassifikation der Angina pectoris</b>
<b>Klasse I</b>
Keine Einschränkung der normalen körperlichen Aktivität. Normale körperliche Aktivität (z.B. gehen, Treppen steigen) löst keine Angina-pectoris-Beschwerden aus. Angina bei starker, schneller oder anhaltender Belastung.
<b>Klasse II</b>
Geringe Einschränkung der normalen körperlichen Aktivität. Angina bei schnellem Gehen oder Treppensteigen oder nach Mahlzeiten, beim Gehen von 100-200 m oder Treppensteigen von 1-2 Etagen in normaler Geschwindigkeit, bei Bergaufgehen, Kälte, Wind oder emotionalem Stress.
<b>Klasse III</b>
Deutliche Einschränkung der normalen körperlichen Aktivität. Angina beim Gehen von weniger als 100 m oder nach Treppensteigen von einer Etage in normaler Geschwindigkeit und in normalen Gegebenheiten.
<b>Klasse IV</b>
Angina pectoris bei jeder körperlichen Belastung oder in Ruhe.

*Tabelle 1: Klassifikation der stabilen Angina pectoris nach der Canadian Cardiovascular Society (CCS). Modifiziert nach Campeau, Lucien. 1976. Letter: Grading of angina pectoris. Circulation, 54, 522-3.*

### **1.1.3 Pathogenese**

Pathophysiologisch ist die koronare Herzkrankheit eine Manifestation der Atherosklerose, einer chronischen Erkrankung der arteriellen Gefäßwände (Lusis, 2000). Laut der Response-To-Injury-Hypothese entstehen die für die Erkrankung charakteristischen Läsionen an Stellen endothelialer Dysfunktion (Ross, 1999). Die Gefäßveränderungen beginnen bereits in der Jugend und schreiten über Jahrzehnte fort (Strong et al., 1999). Bei ihrer Progression spielen entzündliche Prozesse eine Schlüsselrolle (Hansson, 2005).

Atherosklerose beginnt mit einer lokal begrenzten Ansammlung lipidreicher Makrophagen (Schaumzellen) unter der Endothelschicht einer Arterie. Diese erste Veränderung wird fatty streak genannt. Fatty streaks sind asymptomatisch und können sich zurückbilden. Mit der Zeit kann sich aus einem fatty streak ein Atherom entwickeln, das zu einer Verdickung der Intima des Gefäßes führt. Das Atherom besteht aus Zellen, Bindegewebe, Lipiden und Abbauprodukten. Im Zentrum des Atheroms befinden sich Schaumzellen und extrazelluläre Lipide. Bedeckt wird es durch eine Kappe bestehend aus glatten Muskelzellen und kollagenreichem Bindegewebe. Das Atherom wird von Makrophagen, T-Lymphozyten und Mastzellen infiltriert. Viele dieser Zellen des Immunsystems sind aktiviert und produzieren proentzündliche Zytokine und proteolytische Enzyme. Die Vorgänge zur Entwicklung eines Plaques sind in Abbildung 2 dargestellt. Eine dünne Kappe und hohe entzündliche Aktivität können zu einer zunehmenden Instabilität des Plaques führen und so den stabilen Plaque in einen instabilen, vulnerablen Plaque umwandeln. Damit steigt das Risiko einer Plaqueruptur mit anschließender Thrombosierung der Arterie, die zu einem akuten Gefäßverschluss mit Ischämie in dem durch die betroffene Arterie perfundierten Gebiet führen kann. Bei der ursächlichen atherosklerotischen Läsion muss es sich nicht um eine stark ausgeprägte Stenose handeln, entscheidend für die Ruptur eines Plaques ist seine Aktivierung. (Hansson, 2005). Die durch die entzündliche Aktivität ausgelöste immunologische Aktivierung in den Koronararterien führt letztlich zu der klinischen Manifestation als akutes Koronarsyndrom. Entzündungsparameter im Blut wie das C-reaktive Protein oder Interleukin-6 können Aufschluss über den Ablauf der Veränderungen geben (Hansson, 2005). Bei der Entwicklung von Plaques kommt es zu reaktiven Veränderungen der Gefäßwand. Dies führt zu einem expansiven oder einem konstriktiven Remodeling der Arterie. Rupturgefährdete Plaques, die eher ein akutes Koronarsyndrom auslösen, sind oft relativ groß und sind mit einem expansiven, das Lumen wenig einengenden Remodeling assoziiert. Plaques, die für eine stabile Angina pectoris verantwortlich sind, sind meist kleiner und mit einem konstriktiven, das Gefäßlumen stark einengenden Remodeling verbunden. (Falk, 2006). Die Plaques in den Koronararterien führen durch die Stenosierung des Gefäßlumens zu einer Verminderung des Blutflusses

an der betroffenen Stelle und damit auch im nachfolgenden, durch die Arterie perfundierte Gebiet (Libby et al., 2011). Es kann so zu einem Missverhältnis von Sauerstoffbedarf und -versorgung des Myokards kommen, der Ischämie. Das Ausmaß und die Dauer dieser Ischämie bestimmen dann die Art der Manifestation als stumme Ischämie, stabile oder instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt oder ischämisch bedingte Herzinsuffizienz.

**Abbildung 2: Entstehung eines atherosklerotischen Plaques**

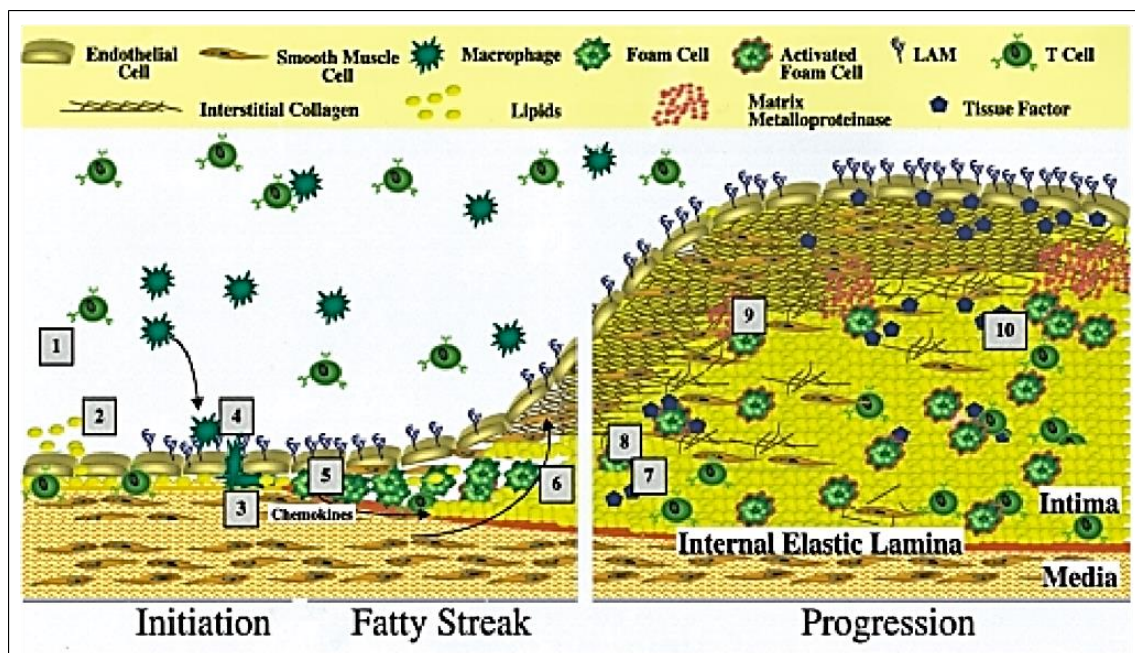


Abbildung 2: Entstehung eines atherosklerotischen Plaques. Endotheliale Dysfunktion (1) fördert die Expression von Leukozytenadhäsionsmolekülen (LAMs) (2) und Attraktanten (3) und führt so zur Einwanderung von Monozyten in den subendothelialen Raum (4). Die Aufnahme oxidierten LDL-Cholesterins über Zytokin-induzierte Scavenger-Rezeptoren führt zur Bildung von Schaumzellen (5). Die Migration medialer glatter Muskelzellen in die Intima und den subendothelialen Raum erfolgt früh, vermutlich durch Zytokin-induzierte Produktion mitogener Faktoren wie PDGF oder direkte mitogenetische Aktivität der Zytokine (6). Das subintimale zelluläre Umfeld besteht aus Schaumzellen, T-Lymphozyten, glatten Muskelzellen und Endothelzellen. Sie sezernieren Zytokine wie IL-1, TNF oder IFN, die zur Proliferation, Migration (6), zellulären Aktivierung (7) und weiteren Sekretion von Zytokinen, Wachstumsfaktoren und koloniestimulierenden Faktoren führen. Zytokine und Wachstumsfaktoren kontrollieren das Gleichgewicht von Kollagensynthese (8) und -abbau (9) in glatten Muskelzellen und sind entscheidend für die Intaktheit der fibrösen Kappe. Die Ruptur der fibrösen Kappe führt zu thromboembolischen

*Ereignissen, deren Ausmaß vom Verhältnis prokoagulatorischer Faktoren und ihren Inhibitoren bestimmt wird. Modifiziert nach Young et al. 2002. Cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis. Thromb Haemost, 88, 554-67.*

#### **1.1.4 Risikofaktoren**

Im vergangenen Jahrhundert begann die Untersuchung der koronaren Herzkrankheit mit zunehmend modernen Methoden. Die Framingham Heart Study ist in diesem Zusammenhang als Vorreitermodell zu nennen. Sie wird seit 1948 durchgeführt und hat in den vergangenen Jahrzehnten außerordentlich zum heutigen Verständnis der Entstehung von koronarer Herzerkrankung und Schlaganfällen beigetragen. Die Studie hat viele bis heute geltende kardiovaskuläre Risikofaktoren identifiziert und Möglichkeiten zur Risikoberechnung entwickelt (Chen and Levy, 2016).

Zu den etablierten Risikofaktoren für die Entstehung der Atherosklerose gehören Rauchen, Alter, männliches Geschlecht, metabolisches Syndrom, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Adipositas, Fettstoffwechselstörungen (erhöhte LDL-, VLDL- und Lipoprotein(a)-Werte, erniedrigte HDL-Werte), mangelnde Bewegung, positive Familienanamnese, fettreiche Ernährung, Depressionen, erhöhte Homocysteinwerte, veränderte Blutgerinnungsparameter sowie systemische Infektionen (Lusis, 2000). Die meisten klinischen Manifestationen der Atherosklerose in Form von Myokardinfarkten und Schlaganfällen werden durch ein Zusammenspiel verschiedener Faktoren verursacht, ohne dass eine einzelne genetische oder veränderbare Ursache besteht (Lusis et al., 2004).

Die American Heart Association hat Kriterien für die ideale kardiovaskuläre Gesundheit erstellt. Diese bestehen für Erwachsene aus Nicht-Rauchen seit mindestens zwölf Monaten, einem BMI <25 kg/m<sup>2</sup>, körperliche Aktivität von mindestens 150 Min./Woche moderater Aktivität oder mindestens 75 Min./Woche starker Aktivität, einer gesunden Ernährung (nach dem Healthy Diet Score), Gesamtcholesterin im Blut von <200 mg/dL, einem Blutdruck von <120/<80 mmHg und einem Nüchternblutglukosewert im Plasma von <100 mg/dL. (Lloyd-Jones et al., 2010).

Viele Studien in diesem Themenbereich wurden mit Versuchsteilnehmern aus Industrienationen durchgeführt, sodass es zunächst fraglich erscheint, ob die Ergebnisse auf die Bevölkerung anderer Nationen übertragbar sind. Die INTERHEART-Studie ist jedoch zu dem Schluss gekommen, dass veränderbare Risikofaktoren für das Eintreten eines Myokardinfarkts weltweit ähnlich sind. Die Ergebnisse seien in allen untersuchten Regionen (in 52 Ländern), in allen Altersstufen und bei beiden Geschlechtern zu beobachten gewesen. Die Autoren der Studie kamen daher zu dem Schluss, dass die Prinzipien zur Prävention solcher Ereignisse international anwendbar sein müssten (Yusuf et al., 2004).

### **1.1.5 Diagnostik**

#### **1.1.5.1 Basis-Diagnostik**

Bei jedem Patienten mit Verdacht auf koronare Herzkrankheit sollte eine Untersuchung auf Risikofaktoren und Vorerkrankungen erfolgen. Diese bieten Ansätze zur Therapie der Erkrankung und sind wichtig für die Prognoseeinschätzung. Die angiographische Darstellung der Herzkranzgefäße dient der Bestätigung der Verdachtsdiagnose. Die Leitlinien der European Society for Cardiology (ESC) geben ein Vorgehen sowohl bei erstmaliger Vorstellung als auch für den weiteren Verlauf vor (Knuuti et al., 2019). Im Folgenden werden die Empfehlungen der ESC zur Basis-Diagnostik der stabilen KHK kurz zusammengefasst.

Zu den Standard-Untersuchungen zählen eine Erhebung von Laborparametern, ein 12-Kanal-EKG in Ruhe und eine transthorakale Echokardiographie. Die Laborbefunde dienen dem Nachweis oder Ausschluss von Diabetes mellitus, Dyslipidämien und Nierenfunktionsstörungen. Sie sollte daher ein Blutbild inklusive Hämoglobinwert, den Nüchternblutglukosewert, den HbA<sub>1c</sub>-Wert, das Gesamtcholesterin und die Werte für das HDL-Cholesterin, das LDL-Cholesterin und die Triglyzeride beinhalten. Bei klinischen Hinweisen auf eine mögliche Schilddrüsenfunktionsstörung sollte auch diese ausgeschlossen werden. Das Ruhe-EKG (Empfehlung der ESC Klasse I Level C) ist häufig unauffällig, kann jedoch Hinweise auf eine KHK oder andere kardiale (Neben-) Erkrankungen

ergeben oder als Vergleich zu EKGs späteren Datums dienen. Zusätzlich kann ein Belastungs-EKG durchgeführt werden, um eventuelle Anzeichen für eine KHK entdecken zu können. Die transthorakale Echokardiographie (Empfehlung der ESC Klasse I Level B) erlaubt eine Beurteilung der kardialen Strukturen und der Pumpfunktion des Herzens. Auch bei erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion können Wandbewegungsstörungen als Hinweis auf eine KHK entdeckt werden. Zudem können weitere kardiale Erkrankungen wie Klappenvitien oder Kardiomyopathien beurteilt werden, die ähnliche Symptome wie eine KHK hervorrufen können. Eine Echokardiographie unter Belastung (durch körperliche Anstrengung oder pharmakologische Belastung) kann ebenfalls in Betracht gezogen werden. Eine Sonographie der Karotiden (Empfehlung der ESC Klasse IIa Level C) kann zur Untersuchung der Intima-Media-Dicke und zur Suche nach atherosklerotischen Plaques durchgeführt werden. Gegebenenfalls können weitere Untersuchungen wie eine kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie, CT-Angiographie oder eine kardiale Perfusions-Szintigraphie erwogen werden. (Knuuti et al., 2019) .

#### **1.1.5.2 Koronarangiographie**

Die genannten nicht-invasiven Diagnostikmethoden können die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer KHK mit relativer Genauigkeit angeben. Bei vielen Patienten reichen die nicht-invasiven Untersuchungen für eine Diagnosestellung aus. Der zweifelfreie Nachweis der Verdachtsdiagnose erfolgt über eine Koronarangiographie. Sie erlaubt die Beurteilung der Koronarmorphologie und der Schwere der koronaren Herzerkrankung. Bei Nachweis einer KHK erfolgt meist eine Einteilung in die Kategorien 1-Gefäß-KHK, 2-Gefäß-KHK, 3-Gefäß-KHK oder Hauptstammstenose. Diese Einteilung trägt zur Risikoabschätzung und Therapieplanung bei. Informationen zur Risikostratifizierung durch die Koronarangiographie sind in Tabelle 2 dargestellt. Die Untersuchung ist demnach oft wichtig für eine optimale Therapie, beispielsweise die Entscheidung für oder gegen eine Revaskularisation.



**Tabelle 2: Risikostratifizierung durch eine Koronarangiographie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit**

Empfehlungen	Klasse	Level
ICA empfohlen bei symptomatischen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, v. a. bei inadäquatem Behandlungserfolg und bei Erwägung einer Revaskularisation zur Prognoseverbesserung.	I	A
ICA empfohlen bei milden oder fehlenden Symptomen, wenn nicht-invasive Methoden ein hohes Ereignisrisiko ergeben und eine Revaskularisation zur Prognoseverbesserung erwogen wird.	I	A
ICA sollte erwogen werden bei nicht eindeutigen oder sich widersprechenden Ergebnissen der nicht-invasiven Methoden.	Ila	B
Wenn eine CTA für eine Risikostratifizierung zur Verfügung steht, sollten bei Patienten mit leichten oder fehlenden Symptomen zusätzliche Untersuchungen zur kardialen Bildgebung unter Stressbedingungen vor der Durchführung einer ICA erfolgen.	Ila	B

*Tabelle 2: Empfehlungen der European Society for Cardiology zur Risikostratifizierung durch Koronarangiographien bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. ICA = invasive coronary angiography, invasive Koronarangiographie. CTA = computed tomography angiography, computertomographische Angiographie. Modifiziert nach Knuuti et al. 2019. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J.*

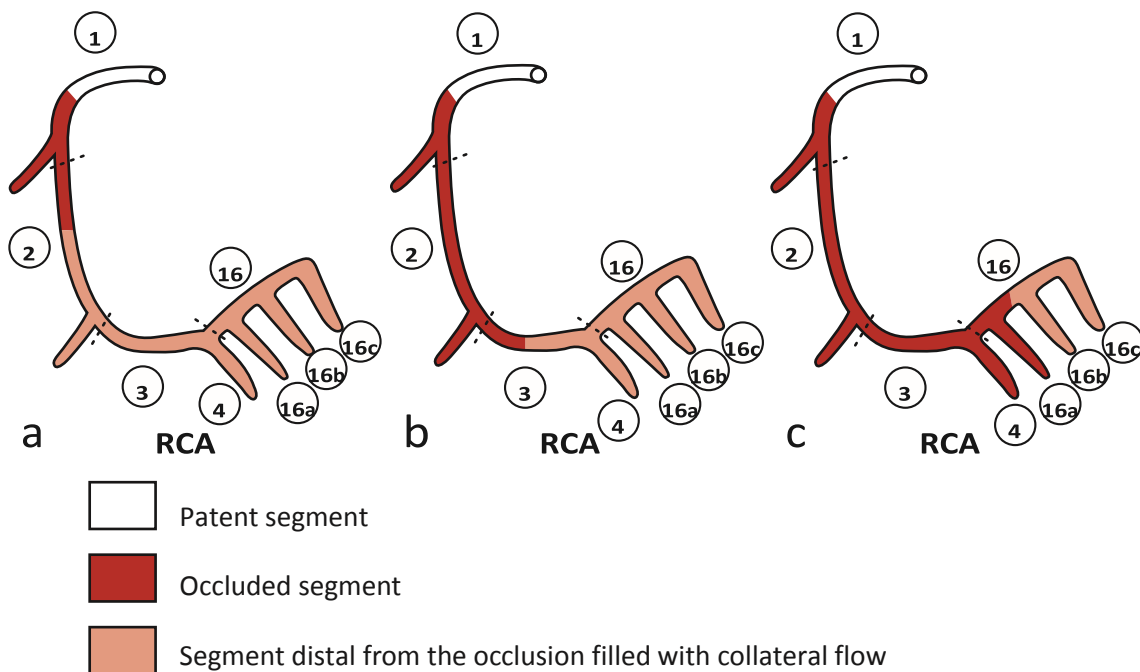
### 1.1.5.3 Beurteilung des Schweregrades der koronaren Herzkrankheit anhand des SYNTAX-Scores

Die Koronarmorphologie und der Schweregrad der KHK können mit Hilfe des SYNTAX (SYNergy between PCI with TAXUS™ and Cardiac Surgery) Scores abgebildet werden. Diese Beurteilungsweise für den Zustand der Koronararterien wurde für die SYNTAX Study entwickelt. Er wurde basierend auf bestehenden Klassifikationssystemen erstellt. Dazu gehören die „AHA classification of the coronary tree segments“ in der für die ARTS Study modifizierten Form, der

Leaman-Score, das „ACC/AHA lesions classification system“, das „total occlusion classification system“ und die Klassifikationssysteme für Bifurkationsläsionen nach Duke und nach ICPS. Zusätzlich wurden Expertenmeinungen eingeholt. Daraus wurde ein umfassendes Klassifikationssystem entwickelt, um möglichst viele Gegebenheiten der Koronarmorphologie berücksichtigen zu können. (Sianos et al., 2005).

Der SYNTAX-Score wird mithilfe eines Computerprogramms erstellt, das dem beurteilenden Untersucher fortlaufend und interaktiv Fragen stellt, die dieser dann beantworten muss. Es werden zwölf Hauptfragen gestellt. Die ersten drei müssen nur einmal beantwortet werden und beziehen sich auf die Dominanz der Koronararterien, die Zahl der Läsionen und die betroffenen Gefäßabschnitte. Es können bis zu zwölf Läsionen angegeben werden, denen eine Nummer von 1 bis 12 zugewiesen wird. Jede einzelne Läsion wird der Reihe nach (wie zuvor bei Frage drei eingegeben) bewertet und erhält einen Score-Wert. Dabei kann eine Läsion ein oder auch mehrere Abschnitte der Gefäße betreffen. Es gibt keine Obergrenze für die Anzahl betroffener Abschnitte pro Läsion. Sollte die Läsion mehr als ein Segment betreffen, tragen alle veränderten Abschnitte zum Score bei. Die folgenden neun Fragen beziehen sich auf negative Eigenschaften der Läsionen und müssen für jede Läsion einzeln beantwortet werden. Die Abbildungen 3 und 4 illustrieren die Beurteilung von Stenosen. (Sianos et al., 2005).

**Abbildung 3: Beurteilung der Länge einer Stenose im SYNTAX-Score**

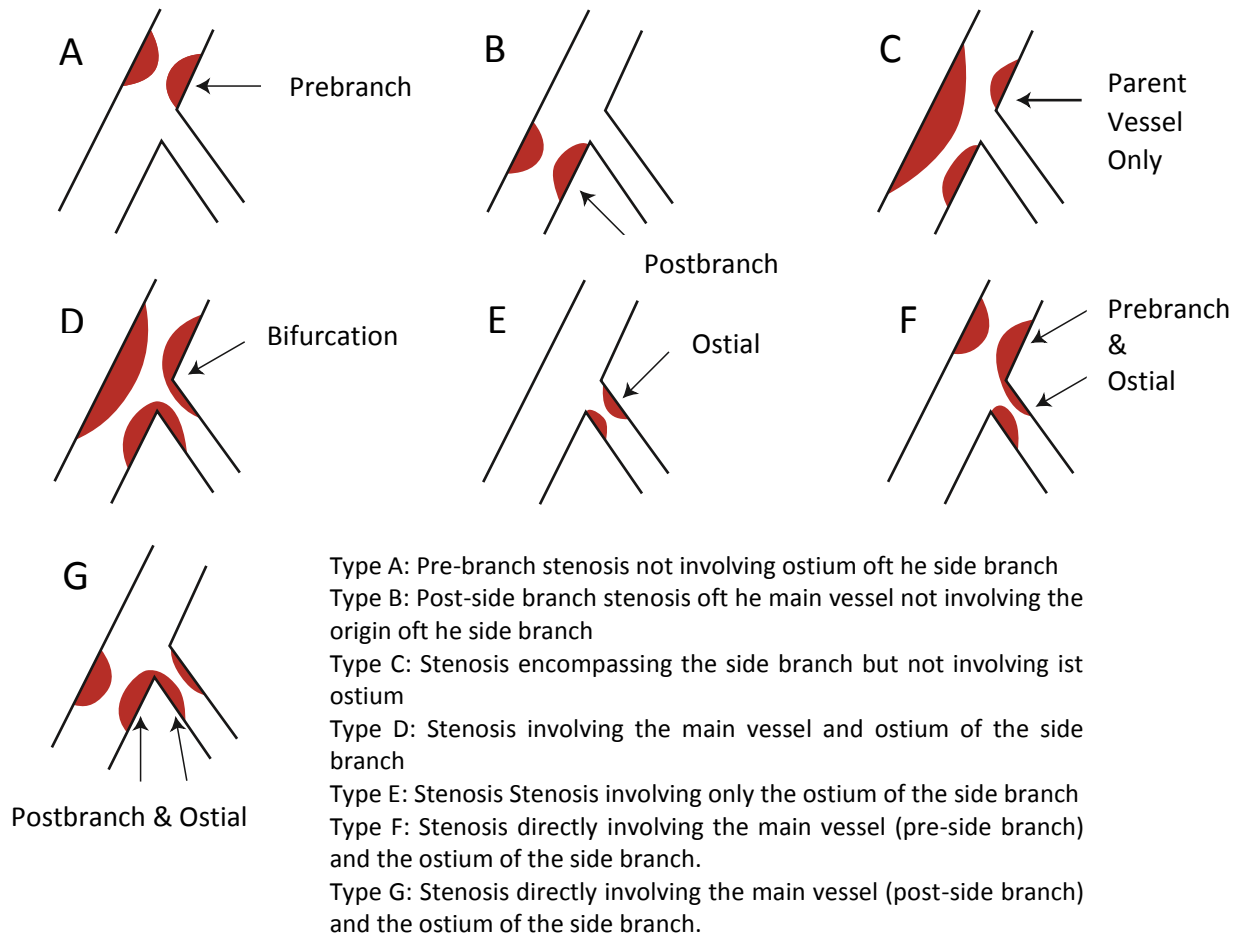


Total occlusion length assessment

- a) Total occlusion involving segments 1 and 2. Segments 2, 3, 4, 16, 16a, 16b, 16c are filled by antegrade or retrograde collateral flow (visualised by contrast).
- b) Total occlusion involving segments 1, 2 and 3. Segments 3, 4, 16, 16a, 16b, 16c are filled by antegrade or retrograde collateral flow (visualised by contrast).
- c) Total occlusion involving segments 1, 2, 3, 4, 16 and 16a. Segments 16, 16b, 16c are visualized by antegrade or retrograde collateral flow (visualised by contrast).

**Abbildung 3: Darstellung zur Stenosenbeurteilung im SYNTAX-Score. Quelle: Sianos et al. 2005. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. EuroIntervention, 1, 219-27.**

**Abbildung 4: Klassifikation von Stenosen an Bifurkationen im SYNTAX-Score**



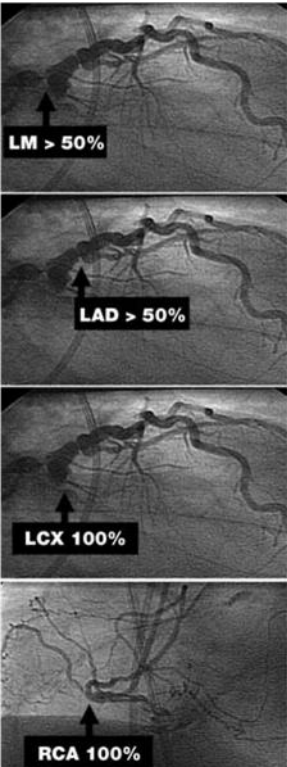
*Abbildung 4: Darstellung von Stenosen an Bifurkationen der Koronararterien zur Klassifikation im SYNTAX-Score. Quelle: Sianos et al. 2005. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. EuroIntervention, 1, 219-27.*

Nach der vollständigen Bearbeitung der Fragen errechnet das Computerprogramm aus den gegebenen Antworten einen Score für jede einzelne Läsion. Diese werden addiert und ergeben so den SYNTAX-Score für den Patienten. Die Abbildung 5 zeigt anhand zweier Beispiele die Vorgehensweise zur Berechnung des Scores.

Da der SYNTAX-Score nicht nur die Anzahl der Läsionen und der betroffenen Koronararterien erfasst, sondern für jede Läsion auch weitere Eigenschaften

berücksichtigt, kann hiermit nicht nur die Schwere der koronaren Herzkrankheit in Angabe eines Stenosegrades angegeben werden, sondern die Komplexität des Erkrankungsbildes abgebildet werden. So können Patienten mit signifikanten Stenosen in allen drei Koronararterien und je vier Läsionen einen unterschiedlichen SYNTAX-Score aufweisen, wenn bei einem der Patienten ein komplexeres Erkrankungsmuster vorliegt. (Sianos et al., 2005).

**Abbildung 5: Beispiele zur Berechnung des SYNTAX-Scores**

	<p><b>Lesion 1</b></p> <p>Segment 5: 5x2            10</p> <p>+ Bifurcation Type A    1</p> <p>+ Heavy calcification    2</p> <p><b>Lesion 1 score:        13</b></p>	<p><b>Lesion 4</b></p> <p>Segment 1: 1x5        5</p> <p>Age T.O. is unknown    1</p> <p>+ Blunt stump            1</p> <p>+ side branch            1</p> <p>first segment visualized by contrast: 4 3</p> <p>+ Tortuosity              2</p> <p>+ heavy calcification    2</p> <p>+ Length                  1</p> <p><b>Lesion 4 Score:       16</b></p>
	<p><b>Lesion 2</b></p> <p>Segment 6: 3,5x2       7</p> <p>+ Bifurcation Type A    1</p> <p>+ Angulation &lt;70°       1</p> <p>+ Heavy calcification    2</p> <p><b>Lesion 2 score:        11</b></p>	
	<p><b>Lesion 3</b></p> <p>Segment 11: 1,5x5      7,5</p> <p>Age T.O. is unknown    1</p> <p>+ Blunt stump            1</p> <p>+ side branch            1</p> <p>First segment visualized by contrast: 13 1</p> <p>+ Heavy calcification    2</p> <p>+ Length                  1</p> <p><b>Lesion 3 score:        14,5</b></p>	
	<p><b>SYNTAX Score 54.5</b></p>	

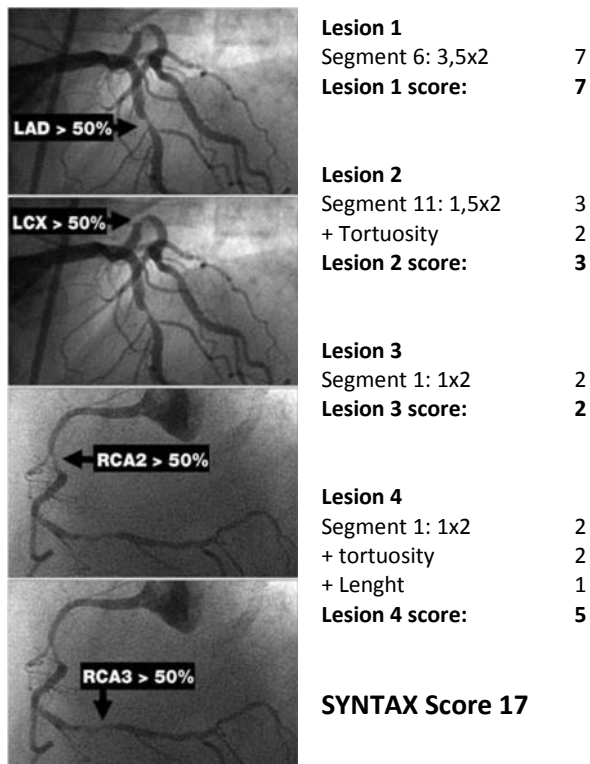


Abbildung 5: Beispiele zur Berechnung des SYNTAX-Scores. Quelle: Sianos et al. 2005. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. EuroIntervention, 1, 219-27.

### 1.1.6 Therapieziele und -ansätze

Das Ziel der KHK-Therapie besteht in der Prognoseverbesserung, der Sekundärprävention und der Symptomkontrolle. Dazu werden eine Anpassung des Lebensstils, die Behandlung von Risikofaktoren, eine Patientenedukation, die Einleitung medikamentöser Maßnahmen und die Revaskularisation gezählt. In den aktuellen Leitlinien der European Society for Cardiology (ESC) werden Empfehlungen zur Behandlung der stabilen KHK gegeben (Knuuti et al., 2019) . Sie werden im Folgenden kurz zusammengefasst.

Patienten mit KHK sollten dazu angehalten werden, nicht zu rauchen bzw. bestehenden Nikotinkonsum zu beenden. Zudem wird regelmäßige körperliche Aktivität empfohlen, idealerweise 30-60 Minuten am Tag. Besondere Bedeutung wird einer gesunden Ernährung zugesprochen. Auf die Empfehlungen der ESC zur Prävention und Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen wird im

Abschnitt 1.2 eingegangen. Das Körpergewicht sollte im Normbereich (BMI  $\leq 25$  kg/m<sup>2</sup>) gehalten werden oder dieser angestrebt werden. Bestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren sollten kontrolliert und behandelt werden. Dyslipidämien sollten durch die genannten Lebensstilveränderungen und medikamentös therapiert werden. Das LDL-Cholesterin sollte  $< 55$  mg/dL betragen, zumindest eine Reduktion  $> 50\%$  des Ausgangswertes sollte erreicht werden (Mach et al., 2019). KHK-Patienten sollten Gebiete mit hoher Luftverschmutzung meiden und sich jährlich gegen Influenza impfen lassen. Psychologische Unterstützung sollte bei Bedarf angeboten werden. (Knuuti et al., 2019).

Zur Prognoseverbesserung und Sekundärprävention steht eine Vielzahl medikamentöser Optionen zur Verfügung. Zu den zentralen Medikamenten zählen Thrombozytenaggregationshemmer wie Aspirin und P2Y<sub>12</sub>-Antagonisten. Eine Statintherapie hat auch bei nicht erhöhten LDL-Werten positive Effekte. Auch ACE-Hemmer sollten, wenn keine Kontraindikationen bestehen, zur Therapie gehören. Hinzu kommen anti-ischämische Medikamente wie Betablocker und Calciumkanalblocker. Verschiedene Leitlinien bieten Empfehlungen zur individuell abgestimmten Therapieplanung. Dazu gehört auch die Evaluation einer interventionellen oder operativen Revaskularisierung. Durch eine Perkutane transluminale coronare Angioplastie (PTCA) kann eine koronare Läsion auf interventionellem Weg therapiert werden. Eine operative Revaskularisation erfolgt durch Koronararterien-Bypässe. (Knuuti et al., 2019).

## **1.2 Mediterrane Diät, Atherosklerose und koronare Herzkrankheit**

Ernährungsgewohnheiten werden seit Jahrzehnten mit einer geringeren Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen in Verbindung gebracht (Keys et al., 1986). Aktuelle europäische Leitlinien empfehlen eine gesunde Ernährung sowohl zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen (Piepoli et al., 2016) als auch zur Behandlung der koronaren Herzkrankheit (Knuuti et al., 2019). Die Empfehlungen der European Society of Cardiology (ESC) in Bezug auf die

Ernährung zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen sind in Tabelle 3 dargestellt. Sie werden mit einem Empfehlungsgrad IB ausgesprochen. In der Leitlinie wird neben den Empfehlungen zu einzelnen Lebensmittelgruppen die mediterrane Diät als Ernährungsmuster genannt, das diese Empfehlungen in vielen Aspekten beinhaltet (Piepoli et al., 2016).

**Tabelle 3: Ernährungsspezifische Empfehlungen der European Society of Cardiology zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen**

Empfehlungen der ESC zu einer gesunden Ernährung
Gesättigte Fettsäuren bilden <10% der täglichen Kalorienaufnahme, höherer Konsum mehrfach ungesättigter Fettsäuren.
Transfettsäuren: so wenig wie möglich, möglichst keine Aufnahme von verarbeiteten Nahrungsmitteln, und <1% der täglichen Kalorienaufnahme aus natürlichen Quellen.
<5 g Salz pro Tag
30-45 g Ballaststoffe pro Tag, vorzugsweise aus Vollkornprodukten
≥200 g Früchte pro Tag (2-3 Portionen)
≥200 g Gemüse pro Tag (2-3 Portionen)
Fisch 1-2x pro Woche, davon 1x fettreicher Fisch
30 g ungesalzene Nüsse pro Tag
Der Konsum alkoholischer Getränke sollte auf 2 Gläser pro Tag (20 g Alkohol) und 1 Glas (10 g Alkohol) für Frauen beschränkt werden.
Vom Konsum mit Zucker gesüßter Getränke und alkoholischer Getränke sollte abgesehen werden.

*Tabelle 3: Empfehlungen der European Society of Cardiology in Bezug zu einer gesunden Ernährung zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Modifiziert nach Piepoli et al. 2016. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for*



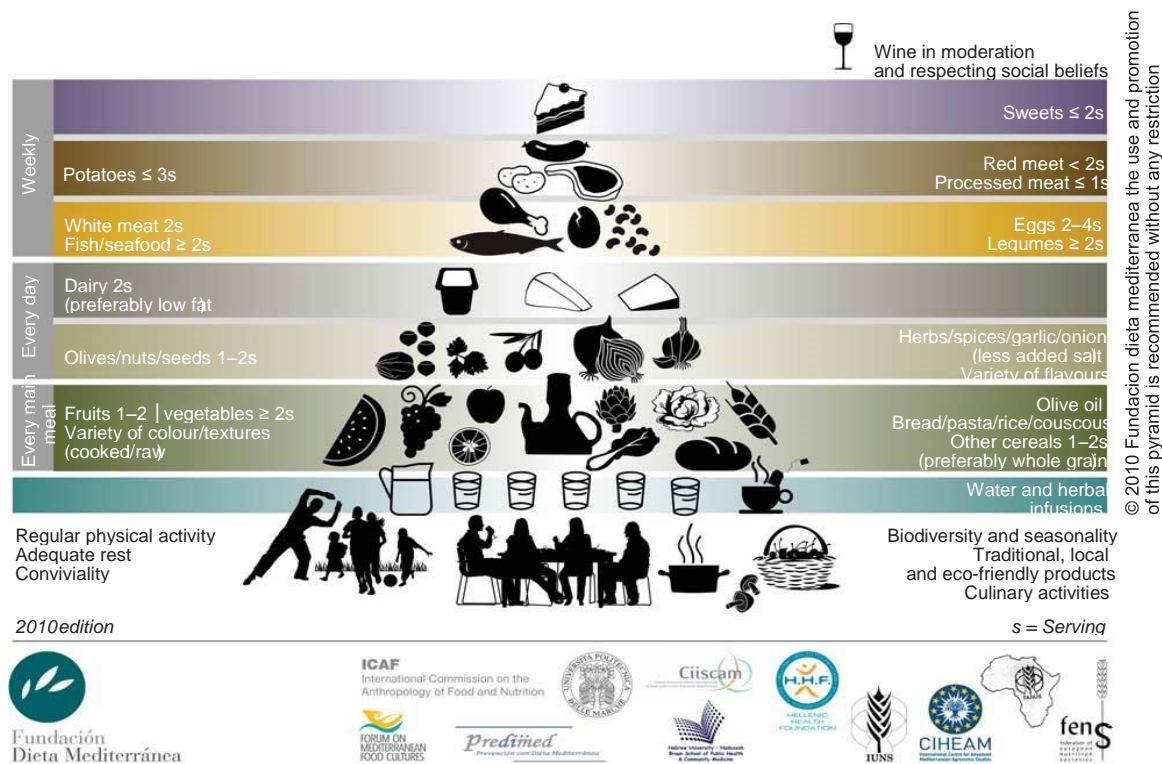
*Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J, 37, 2315-2381.*

### 1.2.1 Die mediterrane Diät

Die mediterrane Ernährungsform wird seit vielen Jahren in Bezug auf protektive Eigenschaften im medizinischen Bereich untersucht.

Die mediterrane Diät ist ein Ernährungsmuster, in dem insbesondere pflanzliche Lebensmittel wie Gemüse, Obst, Getreide, Nüsse, Samen und Oliven konsumiert werden. Dazu kommen ein hoher bis moderater Konsum von Fisch, moderater Konsum von Geflügel, Milchprodukten und Eiern, ein geringer Konsum von rotem Fleisch sowie ein moderater Konsum von Alkohol, vornehmlich in Form von rotem Wein zu den Mahlzeiten (Bach-Faig et al., 2011). Die Abbildung 6 illustriert die Ernährungsweise und zugehörige Faktoren des entsprechenden Lebensstils.

**Abbildung 6: Die Ernährungspyramide der mediterranen Diät**



© 2010 Fundación Dieta mediterránea the use and promotion of this pyramid is recommended without any restriction

*Abbildung 6: Die Ernährungspyramide der mediterranen Diät. Quelle: Bach-Faig et al., 2011. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. Public Health Nutr, 14, 2274-84.*

### **1.2.2 Effektivität der mediterranen Diät in der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen**

Die Lyon Diet Heart Study, eine prospektive Kohortenstudie zur sekundären Prävention der koronaren Herzkrankheit, zeigte einen protektiven Einfluss einer mediterranen Diät, reich an  $\alpha$ -Linolensäure, auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Myokardinfarkt und Herztod (de Lorgeril et al., 1994). Auch instabile Angina pectoris, Herzversagen, Schlaganfall und pulmonale und periphere Embolien traten in der Interventionsgruppe mit mediterraner Diät seltener auf als in der Kontroll-Gruppe (de Lorgeril et al., 1999).

Die PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) Study zeigte, dass sich die mediterrane Diät zur primären Prävention der koronaren Herzerkrankung eignet. In dieser Interventionsstudie mit Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko wurden in den Interventionsgruppen mit mediterraner Diät (eine Gruppe mit Ergänzung von Olivenöl der Güteklasse extra vergine, die zweite Gruppe mit Ergänzung einer Nussmischung) signifikant weniger kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkte, Schlaganfälle, Todesfälle kardiovaskulärer Ursache) beobachtet als in der Kontrollgruppe mit fettreduzierter Diät. Dabei wurden keine unerwünschten Wirkungen der mediterranen Diät festgestellt. (Estruch et al., 2013). Diese Ergebnisse waren auch in einer korrigierten Fassung der Studienbeobachtungen ähnlich signifikant (Estruch et al., 2018).

Dabei können Patienten sowohl mit hohem als auch mit moderatem oder niedrigem kardiovaskulären Risiko von der Einhaltung des mediterranen Ernährungsmusters profitieren (Amor et al., 2017).

Diese Erkenntnisse zur Primärprävention wurden auch in Ländern fernab des traditionellen Verbreitungsgebiets der mediterranen Ernährung bestätigt. So wurde auch in Großbritannien (Tong et al., 2016), in den Niederlanden (Hoevenaar-Blom et al., 2012) und in Osteuropa (Stefler et al., 2017) eine verringerte Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen bei Einhaltung einer mediterranen Diät beobachtet.

Es besteht Grund zu der Annahme, dass die Entwicklung von Atherosklerose an anderer Stelle als den Koronararterien ebenfalls von der Ernährung beeinflusst

wird. So wurde über einen Zusammenhang zwischen der mediterranen Diät und der Wanddicke der Karotiden (Sala-Vila et al., 2014) sowie zwischen der mediterranen Ernährungsweise und der Entwicklung zerebrovaskulärer Erkrankungen (Misirli et al., 2012) berichtet. Es wurde eine geringere Inzidenz vaskulärer Ereignisse bei Einhaltung einer mediterranen Diät beobachtet (Gardener et al., 2011).

Doch nicht nur in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen werden der mediterranen Ernährungsweise positive Einflüsse zugeschrieben. Sie ist auch mit einer reduzierten Gesamtmortalität sowie geringerer Sterberaten aufgrund Krebserkrankungen assoziiert (Trichopoulou et al., 2003). Ähnliche Beobachtungen konnten außerhalb des Gebiets um das Mittelmeer gemacht werden (Mitrou et al., 2007).

Die mediterrane Ernährungsweise wird mit einem protektiven Einfluss auf viele chronisch-degenerative Erkrankungen (kardiovaskuläre Erkrankungen, Krebserkrankungen, neurodegenerative Erkrankungen) in Verbindung gebracht (Sofi et al., 2010). So soll sie auch einen positiven Einfluss auf die Entwicklung des metabolischen Syndroms (Kastorini et al., 2011) und auf die Inzidenz (Salas-Salvado et al., 2011) und Kontrolle (Esposito et al., 2010) des Diabetes mellitus Typ II haben. Der Blutdruck wird ebenfalls durch die Ernährung beeinflusst, dabei können sowohl eine fettarme als auch eine mediterrane Diät zu einer Senkung des durchschnittlichen Blutdrucks führen. (Toledo et al., 2013).

### **1.2.3 Protektive Wirkmechanismen der mediterranen Diät**

Die protektive Wirkung der mediterranen Diät auf kardiovaskuläre Erkrankungen wird zu großen Teilen auf antiinflammatorische Effekte dieses Ernährungsmusters zurückgeführt. Im Abschnitt zur Pathophysiologie von Atherosklerose und koronarer Herzkrankheit werden die Grundzüge der Entstehung dieser Erkrankungen dargestellt. Die Atherosklerose gilt als entzündliche Erkrankung der Gefäßwände (Hansson, 2005). Antiinflammatorische Effekte als progressionsverlangsamende Faktoren erscheinen als logische Ableitung dieser Erkenntnis. So wird die mediterrane Diät

mit einer Senkung von Biomarkern für endotheliale Dysfunktion und allgemeine Entzündungsaktivität in Verbindung gebracht (Mena et al., 2009). Es konnte eine signifikante Reduktion der Entzündungsparameter hs-CRP (high-sensitive c-reactive protein), IL-6 (Interleukin-6) und IL-18 (Interleukin-18) nachgewiesen werden (Esposito et al., 2004). Auch beim CRP (c-reactive protein), der Leukozytenzahl und dem unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor Homocystein konnte eine Reduktion bei Einhaltung einer mediterranen Ernährung beobachtet werden (Chrysohoou et al., 2004).

Neben der antientzündlichen Wirkung der mediterranen Diät werden auch weitere Effekte für ihre protektiven Eigenschaften angenommen. Beispielsweise führt eine größere Adhärenz zur mediterranen Diät zu einer Senkung der LDL-Konzentration (LDL = low density lipoprotein) im Blut und einer positiven Beeinflussung von Markern der Plaquestabilität (Casas et al., 2014). Schon eine dreimonatige Einhaltung eines mediterranen Ernährungsmusters führt zu einer geringeren Oxidation von LDL (Fito et al., 2007), einem Schritt in der Entwicklung atherosklerotischer Plaques. Das HDL (high density lipoprotein) gilt als protektiver Faktor in der Atherogenese. Die mediterrane Diät führt zu einer Verbesserung der gefäßschützenden Wirkung des HDL (Hernaiz et al., 2017). Auch auf genetischer Basis sind Effekte der mediterranen Ernährung nachzuweisen. Sie beeinflusst die Expression wichtiger Gene, die wiederum Einfluss auf vaskuläre Inflammation, Schaumzellbildung und Thrombosierung haben (Llorente-Cortes et al., 2010).

#### **1.2.4 Die Erfassung von Ernährungsgewohnheiten**

Es bestehen verschiedene Möglichkeiten Ernährungsgewohnheiten einzuordnen. So kann beispielsweise anhand der aufgenommenen Kalorienanzahl oder der prozentualen Verteilung von Makronährstoffen wie Kohlenhydraten, Proteinen, Fetten und Ballaststoffen der Nahrung eine Einschätzung erfolgen.

Es bestehen jedoch Hinweise darauf, dass eine Beurteilung der Ernährungsgewohnheiten mithilfe eines Ernährungsmusters, definiert durch die

Häufigkeit des Konsums verschiedener Nahrungsmittelgruppen, Vorteile gegenüber den zuvor genannten Methoden aufweist. Denn die vermuteten positiven Auswirkungen der mediterranen Ernährungsart werden zunehmend nicht nur den einzelnen Komponenten zugeschrieben, sondern eher Nahrungsmittelgruppen (Widmer et al., 2015), die einen synergistischen Effekt bewirken (Jacobs et al., 2009). Die Betrachtung der mediterranen Diät als Ernährungsmuster erscheint daher sinnvoll.

Einen Ansatz der Betrachtung der Ernährung in Mustern statt nur einzelnen Komponenten wurde bereits in großen Studien verfolgt. 2016 wurden die Ergebnisse einer post-hoc-Analyse der Studienpopulation des STABILITY Trial (Stabilisation of atherosclerotic plaque by initiation of darapladib therapy) publiziert. Die Autoren untersuchten, ob Ernährungsmuster Einfluss auf die Sekundärprävention schwerer kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit haben. Die Ernährungsgewohnheiten der Patienten wurden mittels eines einfachen Fragebogens zur Häufigkeit des Konsums bestimmter Nahrungsmittelgruppen erfasst. Daraus wurde für jeden Patienten ein Mediterranean Diet Score (MDS) berechnet, der aus der Häufigkeit des Konsums bestimmter Nahrungsmittelgruppen errechnet wurde. Der MDS erreichte bei häufigem Konsum von Gemüse, Früchten, Hülsenfrüchten, Vollkornprodukten und Fisch, wenig Fleisch und moderatem Alkoholkonsum einen höheren Punktwert. Es wurde auch ein Messinstrument für den westlichen Ernährungsstil entwickelt. Dieser sogenannte Western Diet Score (WDS) stieg mit der Häufigkeit des Konsums von frittiertem Essen, verarbeitetem Getreide, Süßigkeiten, Desserts und gezuckerten Getränken. Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse wurden als Tod durch kardiovaskuläre Ursachen, Myokardinfarkte und Schlaganfälle definiert. Nach einem medianen Follow-Up von 3,7 Jahren wurden die Raten an schweren kardiovaskulären Ereignissen in Gruppen mit unterschiedlichen Werten für MDS und WDS analysiert. Dabei war ein höherer MDS ( $\geq 12$ ) mit einer niedrigeren Rate an Ereignissen assoziiert. Zwischen dem WDS und der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Ereignissen konnte keine Assoziation beobachtet werden. Die Autoren folgerten, dass ein stärkerer Konsum gesunder Lebensmittel einen günstigeren Einfluss auf die Sekundärprävention schwerer kardiovaskulärer Ereignisse haben könne als ein

Verzicht auf Bestandteile der westlichen Ernährungsmusters. (Stewart et al., 2016). Die Einhaltung eines mediterranen Ernährungsmusters durch Patienten mit KHK war demnach mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit des Auftretens schwerer kardiovaskulärer Komplikationen assoziiert.

Unter Zusammenschau dieser Forschungsergebnisse besteht Grund zu der Annahme, dass ein Zusammenhang zwischen der mediterranen Ernährungsform und der Schwere der koronaren Herzkrankheit besteht. Dieser vermutete Zusammenhang wurde bisher nur in einer kleinen Studienkohorte von 200 Patienten mit einer univariaten Analyse untersucht (Akgullu et al., 2015). Es erscheint daher sinnvoll, diesen Zusammenhang in einer größeren Studienkohorte und mit einer multivariaten Analyse weiter zu analysieren.

## **2. Ziel der Untersuchung**

Ziel der Untersuchung im Rahmen INTERCATH-Studie war es, in einer großen Kohorte von Patienten die Schwere der koronaren Herzkrankheit mittels eines objektiven Scores zu untersuchen und einen möglichen Zusammenhang mit dem Ausmaß der Einhaltung eines mediterranen Ernährungsmusters zu analysieren.

### **3. Methoden**

#### **3.1 Studiendesign**

Die INTERCATH-Studie ist eine Beobachtungsstudie, in die seit Januar 2015 Patienten eingeschlossen wurden, bei denen eine Koronarangiographie im Universitären Herzzentrum Hamburg durchgeführt wurde.

Für die vorliegende Untersuchung wurden die Daten der Patienten mit angiographisch diagnostizierter koronarer Herzkrankheit analysiert.

Wurden die Einschlusskriterien erfüllt und lagen keine Ausschlusskriterien vor (siehe Abschnitte 3.2 und 3.3.), wurden die Patienten vor der geplanten Koronarangiographie angesprochen, ob sie an der Studie teilnehmen möchten. Sie wurden über den Ablauf der Studie informiert und erhielten eine Informationsbroschüre. Bei Zustimmung wurden sie nach schriftlicher Bestätigung ihrer Einwilligung in die Studie eingeschlossen.

Die Aufklärung über die Studienteilnahme erfolgte stets durch einen direkt an der Studie beteiligten Arzt. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig und konnte jederzeit abgebrochen werden.

Ein positives Ethikvotum der Ethikkommission Hamburg liegt vor.

Bei Einschluss wurden mittels eines Fragebogens Lebensstilfaktoren, kardiovaskuläre Risikofaktoren, das Vorliegen und die Ausprägung spezifischer Symptome, die Einnahme von Medikamenten und das Bestehen von Vorerkrankungen erfasst. Auch eine Einschätzung der körperlichen Belastbarkeit, der Mobilität und des Allgemeinzustands durch den Patienten wurden erfragt.

*Durch den Fragebogen erhobene Daten*

- Kontaktdaten des Patienten
- Betreuender Hausarzt
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren



- Ausprägung spezifischer Symptome
- Medikamenteneinnahme
- Diagnosen bestehender Erkrankungen
- Lebensstilfaktoren
- Einschätzung zu Allgemeinzustand, Belastbarkeit, Mobilität

Zusätzlich wurden jedem Teilnehmer Blutproben entnommen, die im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf zur Messung klinischer Routine-Laborparameter untersucht wurden. Zudem wurden Blut- und Urinproben gewonnen, die zum Aufbau einer Biodatenbank im Forschungslabor der Klinik genutzt wurden.

Zusätzlich zu den direkt vom Patienten erhobenen Daten wurden die digitalen Krankenakten der Patienten ausgewertet und mit den Angaben im Fragebogen verglichen, um eventuell auftretende Unklarheiten beheben zu können.

Die Befragung und Probenentnahme erfolgte durch studentische Studienmitarbeiter.

Nach sechs Monaten und erneut nach zwei Jahren seit Studieneinschluss wurde telefonisch ein Follow-Up durchgeführt. Dabei wurden über einen Fragebogen Veränderungen der Symptomatik und der körperlichen Belastbarkeit, erneute stationäre Aufenthalte und eventuell aufgetretene Komplikationen an der Punktionsstelle, beispielsweise Blutungen oder Hämatome, erfragt. Besonderes Augenmerk lag auf dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse. Es wurde explizit nach dem Auftreten von Myokardinfarkten und Schlaganfällen gefragt.

Verstarb ein Patient im UKE wurde auf ein Telefonat mit den Angehörigen verzichtet und die Todesursache der digitalen Krankenakte entnommen. Bei Versterben des Patienten außerhalb des UKE wurde ein Versuch unternommen, die Angehörigen zu Todesursache und Sterbedatum befragen.

Konnte ein Patient auch nach mehrfachen Anrufen nicht erreicht werden, wurde der Fragebogen mit einem Anschreiben an die angegebene Adresse postalisch

verschickt. Erfolgte keine Rückmeldung, wurde beim Einwohnermeldeamt angefragt, ob eine Adressänderung oder das Versterben der Person gemeldet worden sei.

Bei Widerrufung der Einwilligung wurden die erhobenen Daten nicht verwendet und die eingelagerten Blut- und Urinproben verworfen.

### **3.2 Einschlusskriterien**

- Volljährigkeit (mindestens 18 Jahre)
- Vollständige Koronarangiographie (Darstellung der linken und rechten Koronararterie) am Universitären Herzzentrum Hamburg
- Stabile koronare Herzkrankheit, angiographisch diagnostiziert/verifiziert
- Einwilligungsfähigkeit gemäß der Guten Epidemiologischen Praxis und der lokalen Gesetzeslage

### **3.3 Ausschlusskriterien**

- Physische oder psychische Unfähigkeit, an der Studie teilzunehmen
- Unvollständige Koronarangiographie
- Erfolgte Koronararterien-Bypass-Operation
- Bekannte Anämie (Hämoglobin <7,5 g/dL)
- Ungenügende Kenntnisse der deutschen oder englischen Sprache
- Vorheriger Studieneinschluss
- Aktive maligne Erkrankung
- Aktive Infektionskrankheit
- Häodynamische Instabilität, kardiogener Schock, lebensbedrohliche Herzrhythmusstörungen

Eine erfolgte Koronararterien-Bypass-Operation wurde als Ausschlusskriterium festgelegt, da die Beurteilung des Schweregrads der KHK mittels SYNTAX Score hierfür nicht anwendbar ist.

### **3.4 Erfassung der Ernährungsgewohnheiten der Patienten**

Zur Untersuchung der Ernährungsgewohnheiten der in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde eine Analyse der Ernährungsmuster gewählt. Als Vorbild diente die in der Einleitung beschriebene Arbeit von Stewart et al (Stewart et al., 2016).

Alle in die INTERCATH-Studie eingeschlossenen Patienten wurden im Rahmen des Fragebogens zu ihren Ernährungsgewohnheiten befragt. Es wurde ermittelt, wie häufig die Patienten Fleisch, Fisch, Obst, Gemüse, Vollkornprodukte, Erzeugnisse aus geschältem Getreide, Milchprodukte, Eier, Nüsse oder Samen, Süßes, Salziges, Zucker oder Süßstoff, Frittiertes/Fast Food, Alkohol, Tee und Kaffee konsumieren. Anhand der Informationen zu Ernährungsgewohnheiten aus dem Fragebogen wurde die Einhaltung eines mediterranen Ernährungsmusters durch einen etablierten, aus sieben Ernährungsfaktoren erhobenen Mediterranean Diet Score (MDS) quantifiziert. In dem Beurteilungssystem wurden Punkte für den Konsum von Gemüse, Obst, Fisch, Vollkornprodukten, Nüsse und Samen vergeben. Je höher der Konsum, desto höher der Punktwert (je Rubrik von 0 bis 4). Für den Konsum von Fleisch galt eine gegenteilige Verteilung der Punkte (von 4 bis 0). Für Alkohol galt eine andere Verteilung, hier wurde der höchste Punktwert (4) für moderaten Konsum vergeben, 2 Punkte für seltenen Konsum, und 0 Punkte sowohl für keinen als auch für potentiell gefährlichen Alkoholkonsum. Insgesamt ergibt sich so ein Wert von 0 bis 28 im Score, wobei 28 für die umfassende Einhaltung der mediterranen Diät steht und 0 für eine völlig fehlende Übereinstimmung mit diesem Ernährungsmuster. Die Vorgehensweise der Punktevergabe wird in Tabelle 4 dargestellt.

**Tabelle 4: Berechnung des Mediterranean Diet Scores**

Häufigkeit des Konsums pro Woche nach Nahrungsmittelgruppen										
Fisch	0	0,5	1	2	3	4	5	6	7-10	≥11
Vollkornprodukte	0	0,5	1	2	3	4	5	6	7-10	≥11
Gemüse	0	0,5	1	2	3	4	5	6	7-10	≥11
Früchte	0	0,5	1	2	3	4	5	6	7-10	≥11
Nüsse/Hülsenfrüchte	0	0,5	1	2	3	4	5	6	7-10	≥11
Fleisch	≥11	7-10	6	5	4	3	2	1	0,5	0
<b>Punkte</b>	<b>0</b>	<b>0,5</b>	<b>1</b>	<b>1,33</b>	<b>1,66</b>	<b>2</b>	<b>2,33</b>	<b>2,66</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
Häufigkeit des Alkoholkonsums pro Woche										
Alkohol	Frauen	kein	wenig (≤7 Drinks/Woche)		moderat (>7 Drinks/Woche)		gefährlich (>6 Drinks auf einmal wenigstens einmal pro Woche)			
	Männer	kein	wenig (≤14 Drinks/Woche)		moderat (>14 Drinks/Woche)					
<b>Punkte</b>		<b>0</b>	<b>2</b>		<b>4</b>		<b>0</b>			

*Tabelle 4: Die Vergabe von Punkten im Mediterranean Diet Score nach der Häufigkeit des Verzehrs jeder Nahrungsmittelgruppe und Alkohol pro Woche. Modifiziert nach Waldeyer et al., 2018. Adherence to Mediterranean diet, high-sensitive C-reactive protein, and severity of coronary artery disease: Contemporary data from the INTERCATH cohort. Atherosclerosis, 275, 256-261.*

### 3.5 Beurteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren

Da es sich bei der Studienkohorte um Patienten mit diagnostizierter koronarer Herzkrankheit handelt, war ein großer Anteil an Teilnehmern mit kardiovaskulären Risikofaktoren zu erwarten.

Nahmen Patienten antihypertensive Medikamente und/oder war die Diagnose arterielle Hypertension in ihrer Krankenakte dokumentiert, wurden sie als an arterieller Hypertension leidende Teilnehmer klassifiziert. Rauchen wurde definiert als derzeitiger Raucher oder regelmäßiges Rauchen von Zigaretten und/oder sonstigen Tabakprodukten in den vergangenen zehn Jahren. Patienten wurden als an Diabetes mellitus erkrankt eingestuft, wenn sie orale Antidiabetika und/oder eine regelmäßige Insulinsubstitution erhielten, einen HbA<sub>1c</sub>-Wert von

>6,5% im Blut aufwiesen oder ein nachgewiesener Diabetes mellitus in ihrer Krankenakte beschrieben worden war. Das Vorliegen einer Dyslipidämie wurde bei Einnahme lipidsenkender Medikation und/oder bereits diagnostizierter Dyslipidämie angenommen. Das Gewicht der Patienten wurde beurteilt mithilfe des body mass index (BMI) mit der Formel Gewicht in kg geteilt durch die Größe in m<sup>2</sup>. Dabei wurde ab einem BMI von 25 kg/m<sup>2</sup> eine Präadipositas und ab 30 kg/m<sup>2</sup> eine Adipositas diagnostiziert.

### **3.6 Beurteilung des Schweregrades der koronaren Herzkrankheit**

Die Koronarmorphologie und der Schweregrad der KHK wurden durch in Koronarinterventionen erfahrene Kardiologen beurteilt und mit dem etablierten SYNTAX (SYNergy between PCI with TAXUS™ and Cardiac Surgery) Score abgebildet. Der Score wurde mit dem SYNTAX calculator version 2.10 erstellt. Dabei waren die analysierten Variablen, mit Ausnahme von Alter und Geschlecht, für die beurteilenden Ärzte nicht ersichtlich.

In dieser Untersuchung wurde ein Grenzwert von <23 Punkten für die Einteilung in die Gruppe der Patienten mit einer geringeren Komplexität der Koronarmorphologie und dementsprechend geringerem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse gewählt. Ab einem Punktwert von ≥23 wurde von einer komplexeren Koronarmorphologie und mittlerem bis hohem kardiovaskulärem Risiko ausgegangen. Damit orientiert sich diese Analyse an vorherigen Studien zu Einflüssen auf die Komplexität der koronaren Herzkrankheit (Karadeniz et al., 2015), (Kurtul et al., 2014). Zusätzlich zu dieser Einteilung wurde in dieser Untersuchung ein weiterer Grenzwert festgelegt, um eine Unterscheidung von mittlerer und hoher Komplexität bzw. Risiko zu erreichen. Ein SYNTAX-Score 23-32 wurde als Komplexität mittleren Risikos gewertet, ein Punktwert von ≥33 als Komplexität mit hohem kardiovaskulärem Risiko.

### **3.7 Labor**

Alle Blutproben wurden von nüchternen Patienten vor der Koronarangiografie aus peripheren Venen gewonnen. Die Proben wurden direkt nach der Probenentnahme weiterverarbeitet. Sie wurden zum Teil direkt ins Zentrallabor des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf geschickt und die angeforderten Parameter dort mit standardisierten Routinelabormethoden gemessen. Der andere Anteil wurde zentrifugiert und im Forschungslabor der Klinik tiefgefroren, um eine Biodatenbank anzulegen.

Zu den im Zentrallabor gemessenen Laborparametern gehörten das kleine Blutbild, Kreatinin, hs-CRP, HbA<sub>1c</sub>, Blutfettwerte, Troponin T, Kreatinkinase, NT-proBNP und Gerinnungsparameter.

### **3.8 Statistische Methoden**

Die im Rahmen der INTERCATH-Studie erhobenen Daten wurden ausgewertet und schrittweise analysiert. Die Datenauswertung wurde in Zusammenarbeit mit den betreuenden Ärzten der Studie und Statistikern der Klinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie des Universitären Herzzentrums Hamburg durchgeführt.

Zunächst wurde der Grad der Einhaltung eines mediterranen Ernährungsmusters untersucht. Dazu wurde der Mediterranean Diet Score genutzt, dessen erreichter Punktwert für jeden Patienten den individuellen Grad an Adhärenz zur mediterranen Diät beschreibt. Anschließend wurde die Koronarmorphologie und damit die Ausprägung der koronaren Herzkrankheit untersucht. Diese wurde mithilfe des SYNTAX-Scores objektiv beschrieben. Der sich dabei ergebende Punktwert ist ein Maß für die Schwere der Erkrankung. Schließlich wurde der Zusammenhang zwischen dem Grad der Einhaltung einer mediterranen Diät und der Schwere der koronaren Herzkrankheit analysiert. Dazu wurde eine multivariate Analyse mit Adjustierung für klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren durchgeführt.

Bei der Erhebung der Daten wurden auf unterschiedliche Arten Informationen gewonnen. Im Fragebogen wurden sowohl geschlossene Fragen vom Typ der Entscheidungsfrage, als auch offene Fragen gestellt. Die Laboruntersuchungen ergaben Werte auf einer kontinuierlichen Skala, konnten aber auch zur Einteilung in verschiedene Kategorien anhand von festgelegten Grenzwerten genutzt werden. Dementsprechend konnten die Daten zur Einteilung in Gruppen/Kategorien genutzt werden und deren Anteil an der Gesamtpopulation bzw. das Verhältnis angegeben werden. Sie konnten jedoch auch zur Angabe eines Durchschnittswertes genutzt werden.

Für die Auswertung der Daten mussten demnach unterschiedliche Formen von Informationen, in diesem Fall kategoriale Variablen und kontinuierliche Variablen, unterschieden werden. Kategoriale Variablen werden durch ihre absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben. Die Häufigkeit kategorialer Variablen verschiedener Untergruppen der Studienpopulation wurde mithilfe von Chi-Quadrat-Tests untersucht. Normalverteilte kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) angegeben. Die kontinuierlichen Variablen ohne Normalverteilung wurden als Mediane (25. Quantil und 75. Quantil) beschrieben. Für alle kontinuierlichen Variablen wurden Shapiro-Wilk-Tests durchgeführt. Die Verteilung der kontinuierlichen Variablen in Untergruppen der Studienkohorte wurde mithilfe von Wilcoxon-Rangsummentests untersucht

Um den Zusammenhang zwischen dem MDS und dem Vorliegen eines SYNTAX-Scores  $\geq 23$  bzw.  $\geq 33$  zu analysieren, wurde eine multivariate binäre logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Dabei wurde der SYNTAX-Score als abhängige Variable für drei Modelle mit verschiedenen Kovariaten eingesetzt. Das Modell 1 wurde adjustiert für Alter und Geschlecht. Das Modell 2 wurde zusätzlich für Rauchen, Diabetes mellitus, arterielle Hypertension, Dyslipidämie, BMI und Einnahme von lipidsenkenden Medikamenten angepasst. Das Modell 3 wurde zusätzlich zu den Kovariaten aus Modell 2 für log (hs-CRP) adjustiert.

Um zu bestimmen, ob die in der multivariaten binären logistischen Regressionsanalyse berechneten Odds Ratios eine signifikante Assoziation

darstellen, sich dementsprechend von 1 unterschieden, wurden Wald-Tests angewendet.

Die Ergebnisse wurden bei einem Signifikanzlevel von einem zweiseitigen  $\alpha < 0.05$  als statistisch signifikant gewertet.

Alle statistischen Tests wurden mit R version 3.4.1 berechnet.



## 4. Ergebnisse

Die Ergebnisse der Untersuchung wurden bereits 2018 im Artikel „Adherence to Mediterranean diet, high-sensitive C-reactive protein, and severity of coronary artery disease: Contemporary data from the INTERCATH cohort.“ in der Fachzeitschrift „Atherosclerosis“ veröffentlicht (Waldeyer et al., 2018).

### 4.1 Baseline-Charakteristika

#### 4.1.1 Baseline-Charakteristika der gesamten Kohorte

Von 1121 Patienten waren 303 (27%) weiblich. Das mediane Alter der Studienkohorte betrug 70,7 Jahre (Interquartilsabstand (IQR) 61,1; 77,0). Der mediane BMI betrug 26,6 kg/m<sup>2</sup> (IQR 24,1; 30,3) und lag damit laut WHO-Einteilung im Bereich der Präadipositas (25,0-29,9 kg/m<sup>2</sup>, Adipositas ab 30 kg/m<sup>2</sup>). Ein großer Anteil der untersuchten Patienten wies kardiovaskuläre Risikofaktoren auf: 346 Patienten (30,9%) litten bei Einschluss in die Studie an Diabetes mellitus. Bei 900 Patienten (81,2%) war eine arterielle Hypertonie diagnostiziert worden. Etwa ein Drittel der Studienkohorte (362 Patienten (34,3 %)) wurde als Raucher definiert. Eine Dyslipidämie wurde bei 630 (56,6%) Patienten festgestellt. 712 (64,2%) Patienten nahmen Thrombozytenaggregationshemmer ein und 280 (25,3%) Patienten nahmen Antikoagulantien ein. Der mediane LDL-Wert lag mit 87 mg/dL (65, 117) über den in den europäischen Leitlinien zur Behandlung der stabilen KHK empfohlenen Zielwert <55 mg/dL (Mach et al., 2019). Der mediane HDL-Wert der Patienten lag bei 45 mg/dL (36, 55). Der mediane Hämoglobin-Wert betrug 13,1 g/dL (11,8; 14,2). Das mediane Serum-Kreatinin lag bei 1,0 mg/dL (0,8; 1,2) im normwertigen Bereich. Das mediane hs-CRP betrug 0,4 mg/L (0,1; 0,9). Die Teilnehmer erreichten im Median einen Mediterranean Diet Score von 12,0 (10,3; 14,0) bei einem theoretischen Maximum von 28 Punkten. Die Baseline-Charakteristika sind in Tabelle 5 aufgeführt.

**Tabelle 5: Baseline-Charakteristika der Studienkohorte**

Charakteristika	Gesamt (N=1121)
Männliches Geschlecht, Anzahl (%)	818 (73,0)
Alter, Jahre	70,7 (61,1; 77,0)
Laborparameter	
Hämoglobin, g/dL	13,1 (11,8; 14,2)
Serum-Kreatinin, mg/dL	1,0 (0,8; 1,2)
hs-CRP, mg/L	0,4 (0,1; 0,9)
LDL-Cholesterin, mg/dL	87 (65, 117)
HDL-Cholesterin, mg/dL	45 (36, 55)
Triglyzeride, mg/dL	121 (91, 167)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	
Dyslipidämie, Anzahl (%)	630 (56,6)
Rauchen, Anzahl (%)	362 (34,3)
Diabetes, Anzahl (%)	346 (30,9)
Arterielle Hypertension, Anzahl (%)	900 (81,2)
Body Mass Index, kg/m <sup>2</sup>	26,6 (24,1; 30,3)
Medikation	
Einnahme von lipidsenkenden Medikamenten (%)	627 (58,1)
Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern (%)	712 (64,2)
Einnahme von Antikoagulantien (%)	280 (25,3)
Ernährungsgewohnheiten	
Mediterranean Diet Score, Punkte	12,0 (10,3; 14,0)

*Tabelle 5: Baseline-Charakteristika der Studienkohorte. Bei den kategorialen Variablen ist die Anzahl der Patienten (prozentual) angegeben. Der prozentuale Anteil bezieht sich auf pro Variable vorhandene Anzahl. Bei den kontinuierlichen*

Variablen ist der Median (25. Quantil, 75. Quantil) angegeben. Modifiziert nach Waldeyer et al., 2018. Adherence to Mediterranean diet, high-sensitive C-reactive protein, and severity of coronary artery disease: Contemporary data from the INTERCATH cohort. *Atherosclerosis*, 275, 256-261.

#### **4.1.2 Baseline-Charakteristika spezifiziert nach Schweregrad**

##### **der koronaren Herzkrankheit gemäß SYNTAX-Score**

Die Studienkohorte wurde nach Schwere der koronaren Herzkrankheit in zwei Gruppen geteilt, eine Gruppe mit einem SYNTAX-Score <23 und eine Gruppe mit einem SYNTAX-Score ≥23. Von 1121 Patienten wiesen 156 (13,9%) eine ausgeprägte koronare Herzkrankheit mit einem SYNTAX-Score ≥23 auf. Patienten mit einem SYNTAX-Score ≥23 waren im Vergleich zu Patienten mit einem SYNTAX-Score <23 älter (73,0 (63,5; 78,1) Jahre vs. 70,5 (60,8; 76,7) Jahre: p=0,02), sie waren häufiger an Diabetes mellitus erkrankt (40,4% vs. 29,4%; p=0,01), der BMI war niedriger (25,6 (23,4; 28,1) vs. 26,8 (24,2; 30,5) kg/m<sup>2</sup>; p=0,01) und sie erreichten einen statistisch signifikant geringeren MDS (11,3 (9,5; 13,3) Punkte vs. 12,3 (10,5; 14,0) Punkte; p=0,01). Die weiteren untersuchten kardiovaskulären Risikofaktoren und Laborparameter sowie die Verteilung von kardiovaskulären Medikationen waren in beiden Gruppen vergleichbar. Die Baseline-Charakteristika der beiden Gruppen sind in Tabelle 6 zusammen mit den zugehörigen p-Werten aufgeführt.

**Tabelle 6: Baseline-Charakteristika nach Schwere der koronaren Herzkrankheit**

Charakteristika	SYNTAX-Score < 23 (N=965)	SYNTAX-Score ≥ 23 (N=156)	p-Wert
Männliches Geschlecht, Anzahl (%)	694 (71,9)	124 (79,5)	0,06
Alter, Jahre	70,5 (60,8; 76,7)	73,0 (63,5; 78,1)	0,02
Laborparameter			
Hämoglobin, g/dL	13,1 (11,8; 14,2)	12,8 (11,5; 14,0)	0,07
Serum-Kreatinin, mg/dL	1,0 (0,8; 1,2)	1,0 (0,8; 1,3)	0,36
hs-CRP, mg/L	0,3 (0,1; 0,9)	0,4 (0,1; 1,4)	0,19
LDL-Cholesterin, mg/dL	88 (66, 118)	83 (64, 106)	0,09
HDL-Cholesterin, mg/dL	45 (36, 56)	44,5 (36, 55)	0,68
Triglyzeride, mg/dL	120 (91, 173)	124 (88, 154)	0,13
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Dyslipidämie, Anzahl (%)	548 (57,2)	82 (52,9)	0,36
Rauchen, Anzahl (%)	306 (34,0)	56 (36,8)	0,55
Diabetes, Anzahl (%)	283 (29,4)	63 (40,4)	0,01
Arterielle Hypertension, Anzahl (%)	781 (81,6)	119 (78,3)	0,39
Body Mass Index, kg/m <sup>2</sup>	28,8 (24,2; 30,5)	25,6 (23,4; 28,1)	0,01
Medikation			
Einnahme von lipidsenkenden Medikamenten (%)	539 (57,2)	98 (63,6)	0,16
Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern (%)	601 (63,0)	111 (71,6)	0,05
Einnahme von Antikoagulantien (%)	247 (25,9)	33 (21,4)	0,27
Ernährungsgewohnheiten			
Mediterranean Diet Score, Punkte	12,3 (10,5; 14,0)	11,3 (9,5; 13,3)	0,01

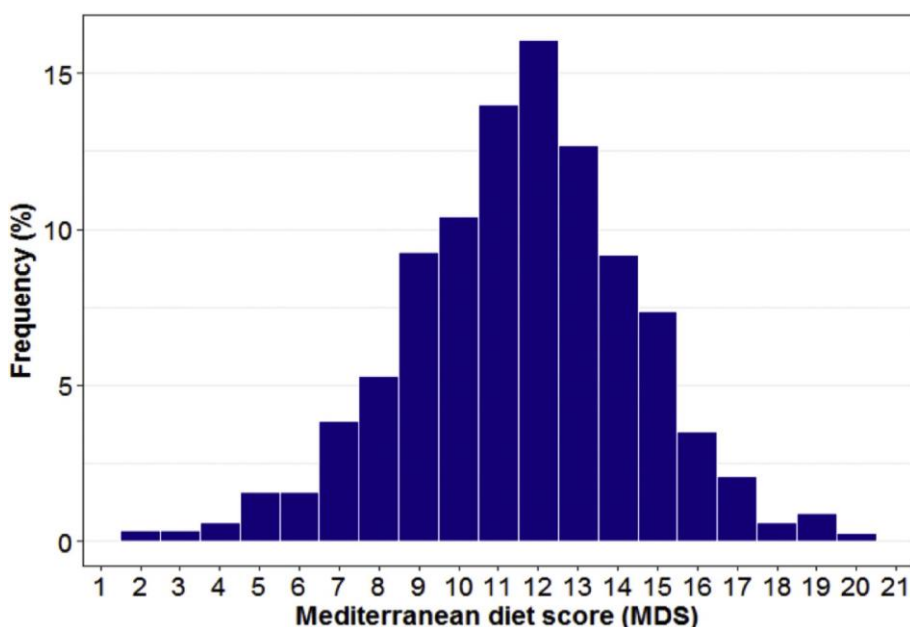
*Tabelle 6: Baseline-Charakteristika nach Schwere der koronaren Herzkrankheit gemäß SYNTAX-Score. Bei den kategorialen Variablen ist die Anzahl der Patienten (prozentual) angegeben, bei den kontinuierlichen Variablen ist der Median (25. Quantil, 75. Quantil) angegeben. Modifiziert nach Waldeyer et al., 2018. Adherence to Mediterranean diet, high-sensitive C-reactive protein, and severity of coronary artery disease: Contemporary data from the INTERCATH cohort. Atherosclerosis, 275, 256-261.*

## 4.2 Verteilung des Mediterranean Diet Scores

Der Mediterranean Diet Score war normalverteilt mit einem Median von 12,0 Punkten (Interquartilbereich 10,3; 14,0 Punkte). Die Verteilung des MDS wird in Abbildung 7 dargestellt.

Ein MDS  $\geq 13$ , der in vorherigen Studien unabhängig mit einer besseren Prognose von KHK-Patienten assoziiert war (Stewart et al., 2016), wurde in der vorliegenden Untersuchung von 36,3% der Studienkohorte erreicht.

**Abbildung 7: Verteilung des Mediterranean Diet Scores**



*Abbildung 7: Verteilung des Mediterranean Diet Scores in der Studienkohorte. Prozentuale Häufigkeit (y-Achse) des erreichten MDS (x-Achse) in der Studienpopulation. Quelle: Waldeyer et al., 2018. Adherence to Mediterranean diet, high-sensitive C-reactive protein, and severity of coronary artery disease: Contemporary data from the INTERCATH cohort. Atherosclerosis, 275, 256-261.*

### 4.3 Korrelationen zwischen Mediterranean Diet Score und Patientencharakteristika sowie kardiovaskulären Risikofaktoren

Zur Analyse möglicher Korrelationen der untersuchten Patientencharakteristika und kardiovaskulären Risikofaktoren mit dem Mediterranean Diet Score wurden Spearman-Korrelationskoeffizienten berechnet. Eine signifikante positive Korrelation mit dem MDS wurde für Alter ( $r=0,14$ ;  $p<0,001$ ) und für HDL-Cholesterin-Werte ( $r=0,18$ ,  $p<0,001$ ) gefunden. Eine negative Korrelation mit dem MDS wurde für regelmäßigen Nikotinkonsum ( $r=-0,19$ ;  $p<0,001$ ), für das Vorliegen von Diabetes mellitus ( $r=-0,10$ ;  $p<0,001$ ), für den BMI ( $r=-0,10$ ;  $p<0,001$ ) und für Triglyzeridwerte ( $r=-0,14$ ;  $p<0,001$ ) beobachtet. Von allen untersuchten Variablen wies das hs-CRP mit einem Korrelationskoeffizienten  $r=-0,21$  die stärkste Korrelation mit dem MDS auf ( $p<0,001$ ). Bei den allen weiteren untersuchten Variablen wurden keinen signifikanten Korrelationen beobachtet. Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse sind in Tabelle 7 dargestellt.

**Tabelle 7: Spearman-Korrelationskoeffizienten des Mediterranean Diet Scores und kardiovaskulärer Risikofaktoren**

	Korrelationskoeffizient	p-Wert
Alter	0,14	<0,001
Männliches Geschlecht	-0,04	0,21
LDL-Cholesterin	-0,02	0,57
HDL-Cholesterin	0,18	<0,001
Triglyzeride	-0,14	<0,001
log(hs-CRP)	-0,21	<0,001
Diabetes mellitus	0,10	<0,001
Rauchen	-0,19	<0,001
Arterielle Hypertension	-0,03	0,39
BMI	-0,10	<0,001

*Tabelle 7: Spearman-Korrelationskoeffizienten des Mediterranean Diet Scores und Patientencharakteristika bzw. kardiovaskulärer Risikofaktoren in der Studienkohorte. Modifiziert nach Waldeyer et al., 2018. Adherence to Mediterranean diet, high-sensitive C-reactive protein, and severity of coronary artery disease: Contemporary data from the INTERCATH cohort. Atherosclerosis, 275, 256-261.*

#### **4.4 Assoziation zwischen dem Mediterranean Diet Score und dem Schweregrad der koronaren Herzkrankheit gemäß SYNTAX-Score**

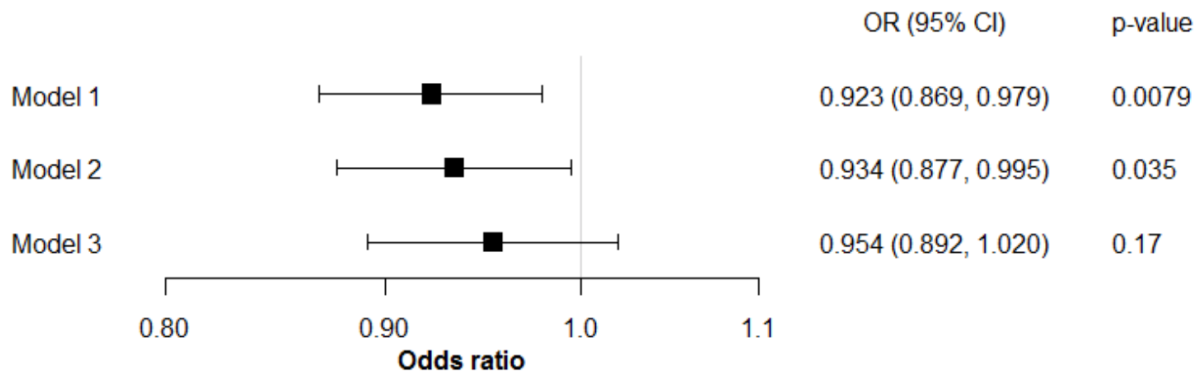
##### **4.4.1 Mediterranean Diet Score und koronare Herzkrankheit mit einem SYNTAX-Score $\geq 23$**

Um den vermuteten Zusammenhang zwischen dem Mediterranean Diet Score und dem Schweregrad der koronaren Herzerkrankung zu untersuchen, wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Diese multivariate Analyse soll Störfaktoren, die das Ergebnis verfälschen könnten, möglichst eliminieren.

Es wurden drei Modelle erstellt, die für vermutete Störfaktoren angepasst wurden. Das Modell 1 wurde für Alter und Geschlechtszugehörigkeit adjustiert. Danach war der MDS signifikant mit dem Vorliegen einer ausgeprägten koronaren Herzkrankheit mit einem SYNTAX-Score  $\geq 23$  und dementsprechend mittlerem bis hohem kardiovaskulären Risiko assoziiert. Für diese Assoziation ergab sich eine Odds Ratio (OR) von 0,923 für das Vorliegen einer ausgeprägten KHK mit einem SYNTAX Score  $\geq 23$  pro Punkt des MDS (95%-Konfidenzintervall (KI) 0,869-0,979;  $p=0,0079$ ). Das Modell 2 wurde neben Alter und Geschlechtszugehörigkeit für arterielle Hypertension, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, positiven Raucherstatus, BMI und die Einnahme lipidsenkender Medikamente angepasst. Die Assoziation blieb in diesem Modell signifikant mit einer OR von 0,934 pro Punkt Anstieg im MDS (95%-KI 0,877-0,995;  $p = 0,035$ ). Aufgrund der starken Korrelation zwischen dem MDS und dem hs-CRP wurde ein drittes Modell erstellt, die zusätzlich zu den Kovariaten aus Modell 2 für  $\log(\text{hs-CRP})$  adjustiert wurde. Nach dieser Anpassung konnte keine signifikante Assoziation zwischen dem MDS und einem SYNTAX Score  $\geq 23$  mehr beobachtet

werden (OR 0,955 (95%-KI 0,893-1,022); p = 0,19). Die Ergebnisse der Analyse sind in Abbildung 8 dargestellt.

**Abbildung 8: Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines SYNTAX-Scores  $\geq 23$  pro Punkt Anstieg im Mediterranean Diet Score**



*Abbildung 8: Odds Ratios für das Vorliegen eines SYNTAX-Scores  $\geq 23$  pro Punkt Anstieg im Mediterranean Diet Score. Das Modell 1 ist adjustiert für Alter und Geschlecht. Das Modell 2 ist zusätzlich für Rauchen, Diabetes mellitus, arterielle Hypertension, Dyslipidämie, BMI und Einnahme von lipidsenkenden Medikamenten angepasst. Das Modell 3 ist zusätzlich zu den Kovariaten für Modell 2 für  $\log(\text{hs-CRP})$  adjustiert. Quelle: Waldeyer et al., 2018. Adherence to Mediterranean diet, high-sensitive C-reactive protein, and severity of coronary artery disease: Contemporary data from the INTERCATH cohort. *Atherosclerosis*, 275, 256-261.*

Der Zusammenhang zwischen dem MDS und dem Risiko für das Vorliegen eines SYNTAX-Scores  $\geq 23$  wird annähernd durch eine lineare Funktion beschrieben (siehe Abbildung 9). Ein höherer Punktwert im MDS ist dementsprechend mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins einer schweren koronaren Herzkrankheit verbunden, ohne dass für diesen Zusammenhang ein Schwelleneffekt besteht.



**Abbildung 9: Graphische Darstellung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines SYNTAX-Scores  $\geq 23$**

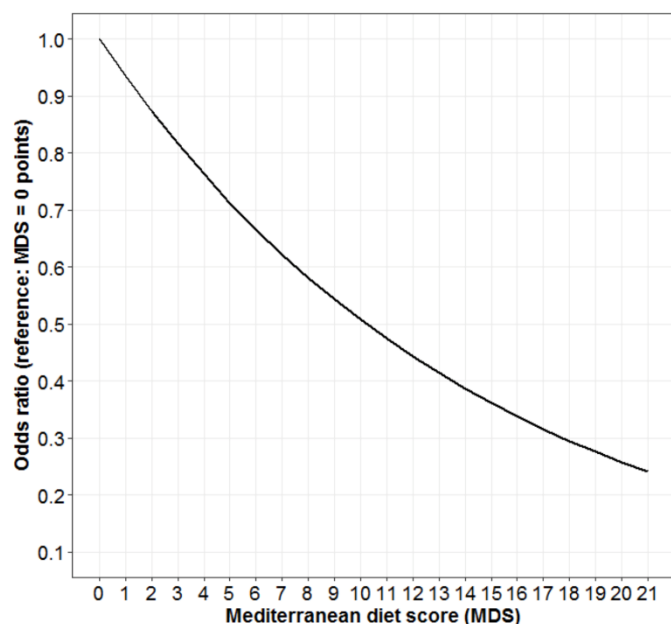


Abbildung 9: Graphische Darstellung des Odds Ratios (y-Achse) für das Vorliegen eines SYNTAX-Scores  $\geq 23$  für den Mediterranean Diet Score (x-Achse) als kontinuierliche Variable. Die anderen untersuchten Variablen wurden für diese Berechnung als unveränderlich behandelt. Quelle: Waldeyer et al., 2018. Adherence to Mediterranean diet, high-sensitive C-reactive protein, and severity of coronary artery disease: Contemporary data from the INTERCATH cohort. *Atherosclerosis*, 275, 256-261.

**4.4.2 Mediterranean Diet Score und koronare Herzkrankheit mit einem SYNTAX-Score  $\geq 33$**

Zusätzlich zur logistischen Regressionsanalyse für das Vorliegen eines SYNTAX-Scores von  $\geq 23$  wurde die Analyse für einen SYNTAX-Score  $\geq 33$  als abhängige Variable wiederholt. Sie ergab ähnliche Ergebnisse wie die vorherige Berechnung. Für das Modell 1 (adjustiert für Alter und Geschlechtszugehörigkeit) wurde ein Odds Ratio von 0,897 (95%-KI 0,815-0,989,  $p=0,028$ ) pro Punkt Anstieg im MDS beobachtet. Für das Modell 2 (adjustiert für Alter, Geschlechtszugehörigkeit, arterielle Hypertension, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, positiven Raucherstatus, BMI und die Einnahme lipidsenkender Medikamente) ergab sich eine Assoziation mit einem  $p=0,067$  und einer Odds

Ratio von 0,969 (95%-KI 0,815-1,007) pro Punkt Anstieg im MDS ein Trend für eine signifikante Assoziation. Für das Modell 3 konnte keine signifikante Assoziation festgestellt werden (p=0,22). Die Ergebnisse sind in der Abbildung 10 dargestellt.

**Abbildung 10: Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines SYNTAX-Scores von  $\geq 33$  pro Punkt Anstieg im Mediterranean Diet Score**

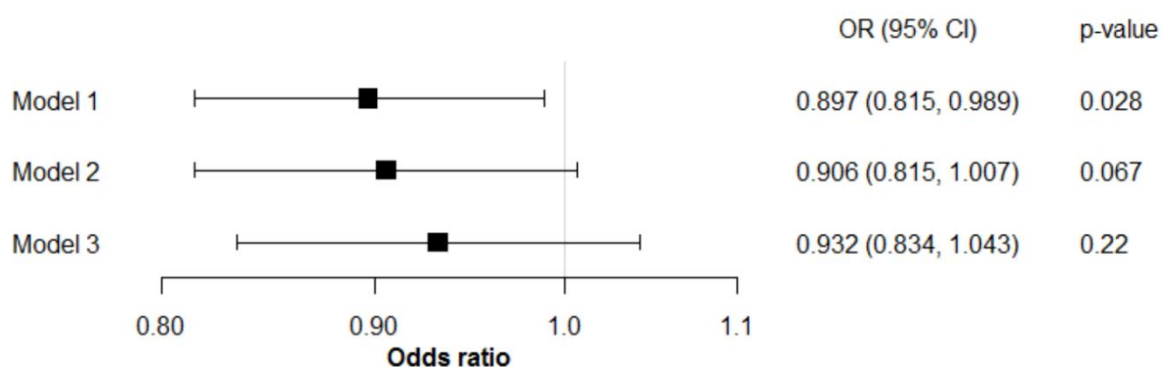


Abbildung 10: Odds Ratios für das Vorliegen eines SYNTAX-Scores  $\geq 33$  pro Punkt Anstieg im Mediterranean Diet Score. Das Modell 1 ist adjustiert für Alter und Geschlecht. Das Modell 2 ist zusätzlich für Rauchen, Diabetes mellitus, arterielle Hypertension, Dyslipidämie, BMI und Einnahme von lipidsenkenden Medikamenten angepasst. Das Modell 3 ist zusätzlich für  $\log(\text{hs-CRP})$  adjustiert. Quelle: Waldeyer et al., 2018. Adherence to Mediterranean diet, high-sensitive C-reactive protein, and severity of coronary artery disease: Contemporary data from the INTERCATH cohort. *Atherosclerosis*, 275, 256-261.

## **5. Diskussion**

Die vorliegende Untersuchung kommt zu dem Ergebnis, dass die Einhaltung eines mediterranen Ernährungsmusters unabhängig mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer schweren Koronaren Herzerkrankung assoziiert ist. Es fiel zudem eine starke Korrelation zwischen dem MDS und dem hs-CRP auf. Durch eine Adjustierung für hs-CRP war die Assoziation zwischen MDS und Vorliegen einer ausgeprägten KHK nicht mehr signifikant. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass das hs-CRP in die vasoprotektiven Mechanismen einer mediterranen Diät involviert ist. Trotz einer Vielzahl von Veröffentlichungen und Empfehlungen zur mediterranen Diät als protektivem Faktor bei Prävention und Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen (siehe Abschnitt 1.2) erreichte nur ca. ein Drittel der Studienkohorte einen MDS  $\geq 13$  von 28, bei dem eine Prognoseverbesserung zu erwarten wäre (Stewart et al., 2016). In der folgenden Diskussion wird auf diese und weitere Aspekte eingegangen.

### **5.1 Vorgegangene Studien**

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind weltweit die häufigste Todesursache (Benjamin et al., 2018). Die koronare Herzkrankheit nimmt dabei eine führende Stellung ein, gefolgt von zerebrovaskulären Erkrankungen (Benjamin et al., 2018). Die Erforschung der koronaren Herzerkrankung hat daher bereits vor Jahrzehnten begonnen und wird bis heute fortgesetzt. Ein wichtiger veränderbarer Faktor der Gesundheit eines jeden Menschen ist die Ernährung. Aktuelle europäische Leitlinien empfehlen eine gesunde Ernährung zur Prävention und Behandlung der koronaren Herzkrankheit (Piepoli et al., 2016), (Knuuti et al., 2019). Als besonders gesund wird seit Jahrzehnten die mediterrane Ernährung angesehen (Keys, 1997). Im Laufe der letzten Jahrzehnte haben sich viele Untersuchungen sowohl mit der Entstehung der koronaren Herzkrankheit als auch mit den gesundheitlichen Folgen von Ernährungsgewohnheiten beschäftigt. Ein kurzer Einblick in die Forschungsergebnisse wird in der Einleitung dieser Arbeit geboten. Die dort genannten Studienergebnisse befassen sich mit der Mortalität oder der Inzidenz festgelegter klinischer

Endpunkte. Des Weiteren berichteten zahlreiche Studien eine Assoziation zwischen der Adhärenz zur mediterranen Diät und atherosklerotischen Ausprägungen in unterschiedlichen Gefäßbetten. Eine Analyse des vermuteten Zusammenhangs zwischen der mediterranen Ernährungsweise und der Ausprägung der KHK anhand objektiver Kriterien erscheint daher interessant. Bisher wurde eine solche Untersuchung nur in einer eher kleinen Gruppe von Patienten (n=200) mit koronarer Herzkrankheit durchgeführt. In dieser Studie von Akgullu et al wurde die Schwere der koronaren Herzkrankheit mithilfe des Gensini Scores untersucht. Die Ernährungsgewohnheiten der Teilnehmer wurden mit einem Fragebogen erfasst. Die Übereinstimmung mit dem mediterranen Ernährungsmuster wurde mit einem Mediterranean Diet Score von 0-9 Punkten quantifiziert. Anschließend wurde eine univariate Analyse der gewonnenen Daten vorgenommen. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass die Einhaltung einer traditionellen mediterranen Diät mit einer geringeren Ausprägung der koronaren Herzkrankheit verbunden ist (Akgullu et al., 2015). Die führende Limitation der Studie von Akgullu et al ist die fehlende Adjustierung für Confounder, da insbesondere die Ernährungsgewohnheiten mit anderen schädlichen Risikofaktoren, wie z.B. Rauchen, assoziiert ist. Somit kann eine univariate Analyse nicht eindeutig zwischen dem Effekt der Diät und dem des Rauchens auf den Schweregrad der KHK unterscheiden.

Diese Untersuchung im Rahmen der INTERCATH-Studie soll diese Forschungsrichtung weiter vertiefen. Die Ergebnisse der Untersuchung basieren auf einer Population von 1121 Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Es wurden Patienten mit einer ausgeprägten koronaren Herzkrankheit und dementsprechend einem SYNTAX-Score  $\geq 23$  bzw.  $\geq 33$  mit Patienten mit einer weniger ausgeprägten koronaren Herzkrankheit und einem SYNTAX-Score von  $\leq 22$  verglichen. Es wurde eine größere Studienpopulation (1121 vs. 200) Patienten gewählt, um eine größere Aussagekraft zu erzielen. Zudem wurde bei der Untersuchung der erhobenen Daten eine multivariate Analyse durchgeführt, die einer univariaten Analyse überlegen ist, um eine unabhängige Assoziation zu detektieren. Somit hat die vorliegende Untersuchung eine größere Validität. Die Ergebnisse beider Studien weisen in eine gemeinsame Richtung und sprechen

für einen signifikanten Effekt einer mediterranen Ernährungsweise auf die Schwere der koronaren Herzkrankheit.

## **5.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren**

Vorkommen und Verteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren in der Studienkohorte waren wichtig für die Beurteilung der gewonnenen Daten. Bei der Auswahl der in die Untersuchung einzuschließenden Risikofaktoren wurden die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren erhoben, die in zahlreichen Studien in den vergangenen Jahrzehnten etabliert wurden.

Als erste Studie in diesem Bereich begann die Framingham Heart Study Mitte des vergangenen Jahrhunderts eine Untersuchung epidemiologischer Beobachtungen in Bezug auf Risikofaktoren für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen (Dawber et al., 1951). Die Studie wird bis heute fortgeführt und hat im Laufe der Jahrzehnte viele fundamentale Erkenntnisse in der Erforschung kardiovaskulärer Erkrankungen erbracht. Sie hat unter anderem zur Identifizierung von Risikofaktoren für die Entstehung der koronaren Herzkrankheit und Schlaganfällen sowie zu Entwicklung von Möglichkeiten zur Risikobewertung in Bezug auf diese Erkrankungen geführt (Chen and Levy, 2016). Zu den heute anerkannten Risikofaktoren für die Entstehung der koronaren Herzkrankheit zählen männliches Geschlecht, erhöhter Blutdruck, positive Familienanamnese, Diabetes mellitus, Adipositas, das metabolische Syndrom, systemische Entzündungen, Fettstoffwechselstörungen (erhöhtes LDL/VLDL, erniedrigtes HDL), erhöhte Lipoprotein(a)-Werte, erhöhte Homocysteinwerte, sowie veränderliche Faktoren wie Rauchen, mangelnde Bewegung und eine fettreiche Ernährung (Lusis, 2000).

In der vorliegenden Untersuchung wurden einige dieser Risikofaktoren bestimmt, um ihren Einfluss auf den Zusammenhang zwischen der Einhaltung einer mediterranen Ernährung und die Schwere der koronaren Herzkrankheit analysieren zu können. Es wurden die Geschlechtszugehörigkeit, das Alter, das Bestehen von arterieller Hypertension und/oder Diabetes mellitus, der aktuelle BMI, das Vorliegen einer Dyslipidämie, Rauchen, die Laborparameter LDL-

Cholesterin, HDL-Cholesterin, hs-CRP, und die Einnahme von Medikamenten (lipidsenkende Medikamente, Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulantien) erhoben und in den Analysen verwendet.

In anderen Studien mit an koronarer Herzkrankheit erkrankten Teilnehmern waren ähnliche Parameter erhoben worden. In Tabelle 8 sind untersuchte kardiovaskuläre Risikofaktoren und ihre Verteilung in drei Studien mit an KHK erkrankten Patienten dargestellt. Die Baseline-Charakteristika der Patientenpopulationen, wie Alter, Geschlechtsverteilung und Verteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren, der verschiedenen Studien sind weitestgehend vergleichbar. Lediglich in der AtheroGene-Kohorte, die ab 1997 Patienten eingeschlossen hat, zeigt sich noch ein deutlich höherer Anteil an Rauchern. Die Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren in der untersuchten Kohorte ist insgesamt repräsentativ für eine Kohorte an koronarer Herzkrankheit erkrankter Patienten. Eine Übertragung der Untersuchungsergebnisse auf andere Populationen mit KHK erscheint daher möglich. Somit wird die Evidenz für den positiven Effekt der mediterranen Ernährung in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen gestärkt.

**Tabelle 8: Verteilung von Patientencharakteristika in drei Kohorten aus an koronarer Herzkrankheit erkrankten Patienten**

Charakteristikum	STABILITY-Trial	AtheroGene-Studie	INTERCATH-Kohorte
Alter, Jahre	64,2 (+9.5)	61,9 ( $\pm$ 10,0)	68,8 ( $\pm$ 11,1)
Männlich, %	81,1	76.6	73,0
Rauchen, %	19,5	63.3	34,3
Hypertension, %	72,5	74.9	81,2
Diabetes mellitus, %	39,3	17.2	30,9
LDL-Cholesterin, mmol/L bzw. mg/dL	2,2 (+0.9)	-	92,8 ( $\pm$ 39,0)
HDL-Cholesterin, mmol/L bzw. mg/dL	1,2 (+0.3)	-	47,3 ( $\pm$ 15,0)
hs-CRP, mg/L	3,1 (+6,6)	-	1,0 ( $\pm$ 2,1)

MDS $\geq 13$ , %	44	-	36,3
-------------------	----	---	------

*Tabelle 8: Verteilung von Patientencharakteristika in drei Kohorten aus an koronarer Herzkrankheit erkrankten Patienten. Die Werte sind als Durchschnitt angegeben. Die Daten zum STABILITY Trial sind aus Stewart et al. 2016. Dietary patterns and the risk of major adverse cardiovascular events in a global study of high-risk patients with stable coronary heart disease. Eur Heart J, 37, 1993-2001. entnommen. Die Daten zur AtheroGene-Studie sind aus Zengin et al. 2015. Risk Factors of Coronary Artery Disease in Secondary Prevention--Results from the AtheroGene--Study. PLoS One, 10, e0131434. entnommen.*

### **5.3 Die Einhaltung eines mediterranen Ernährungsmusters**

Die protektive Wirkung einer mediterranen Ernährungsweise wird nicht nur ihren einzelnen Komponenten zugeschrieben. Es wurde auch ein synergistischer Effekt postuliert (Widmer et al., 2015). Dementsprechend sollte in der INTERCATH-Studie eine Beurteilung der Ernährungsgewohnheiten den Teilnehmer auf Basis eines Ernährungsmusters erfolgen. Als Vorbild für den Fragebogen der INTERCATH-Studie wurde die in der INTERHEART-Studie gewählte Vorgehensweise genutzt. Diese Studie mit großer Studienpopulation untersuchte den Einfluss potentiell veränderbarer Risikofaktoren, darunter die Ernährung, auf Myokardinfarkte in einem Fall-Kontroll-Design (Yusuf et al., 2004). Um das Ausmaß der Einhaltung einer mediterranen Diät jedes Patienten der INTERCATH-Studie festzustellen, wurde basierend auf dem bei Studieneinschluss ausgefüllten Fragebogen der Mediterranean Diet Score berechnet. Diese Methode der Analyse von Ernährungsgewohnheiten wurde bereits im Vorfeld in einer Untersuchung zu Ernährungsmustern der Teilnehmer des STABILITY Trial (Stabilisation of atherosclerotic plaque by initiation of darapladib therapy) gewählt (Stewart et al., 2016). In dieser post-hoc-Analyse der Studienpopulation sollte untersucht werden, ob Ernährungsmuster einen Einfluss auf die Sekundärprävention bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit haben. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass ein stärkerer Konsum gesunder Lebensmittel (wie häufig im Rahmen einer mediterranen Diät, beispielsweise

Gemüse, Früchte, Hülsenfrüchte, Vollkornprodukte und Fisch) einen günstigeren Einfluss auf die Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit haben könne als ein Verzicht auf Bestandteile der westlichen Ernährungsmusters (das reich an frittiertem Essen, verarbeitetem Getreide, Süßigkeiten, Desserts und gezuckerten Getränken ist) (Stewart et al., 2016). Die von Stewart et al. beschriebene Vorgehensweise erscheint daher als adäquate Methode zur umfassenden Untersuchung der Ernährungsgewohnheiten der Patienten einer Studienkohorte. Daher wurde der Entschluss gefasst, im Rahmen der INTERCATH-Studie einen ähnlichen Fragebogen zu verwenden, um eine angemessene Methode zur Beurteilung der Einhaltung des mediterranen Ernährungsmusters verwenden zu können.

Die Verteilung des MDS in der untersuchten Kohorte der INTERCATH-Studie war ähnlich verteilt wie in der beschriebenen Untersuchung der Studienpopulation des STABILITY Trial. In diesem erreichten 56% der Teilnehmer einen MDS  $\leq 12$ , 26% einen MDS 13-14 und 18% einen MDS  $\geq 15$  (Stewart et al., 2016). In der INTERCATH-Kohorte erreichten 63,7% einen MDS  $\leq 12$ . Auch in anderen Studienpopulationen aus Patienten mit koronarer Herzkrankheit wurde ein vergleichbarer Grad an Einhaltung einer mediterranen Diät beobachtet. Ferrer et al untersuchten die Einhaltung eines mediterranen Ernährungsmusters in einer KHK-Kohorte mittels eines anderen Scores (MEDAS-14). Die Teilnehmer erreichten durchschnittlich einen Score von 8,9 Punkten bei einem theoretischen Maximum von 14 Punkten. Ein Wert von  $\geq 9$  Punkten wurde als akzeptable Adhärenz zu einer mediterranen Diät gewertet und wurde von 63% der Teilnehmer erreicht (Tobias Ferrer et al., 2015). Die Ergebnisse dieser Untersuchung in Bezug den MDS und seine Verteilung in der Studienkohorte erscheinen repräsentativ für eine KHK-Kohorte.

#### **5.4 Mediterrane Diät und Atherosklerose**

Zu Gefäßveränderungen in Abhängigkeit von der mediterranen Diät wurden verschiedene Studien durchgeführt. In einer Subpopulation der PREDIMED-Studie wurde bei der Interventionsgruppe mit Mediterraner Diät + Nussmischung



in Ultraschalluntersuchungen ein verzögertes Fortschreiten der Intima-Media-Dicke und von atherosklerotischen Plaques in der A. carotis interna beobachtet, was als weiterer Hinweis auf den vasoprotektiven Effekt der mediterranen Ernährung gewertet wurde (Sala-Vila et al., 2014). Neben dem Zusammenhang zwischen der mediterranen Diät und der Wanddicke der Karotiden wurde auch über einen protektiven Effekt auf die Inzidenz zerebrovaskulärer Erkrankungen (Misirli et al., 2012) berichtet. Die Entwicklung und das Voranschreiten von Atherosklerose an anderer Stelle als den Koronararterien werden somit sehr wahrscheinlich ebenfalls durch die Ernährung beeinflusst. Die vorliegenden Ergebnisse der INTERCATH Studie zeigen, dass auch an den Koronararterien die Atherosklerose und damit die Schwere der koronaren Herzerkrankung in Abhängigkeit zur Einhaltung eines mediterranen Ernährungsmusters stehen. Zur objektiven Beschreibung der Koronarmorphologie wurde, wie in der SYNTAX-Studie (Serruys et al., 2009), der etablierte SYNTAX-Score verwendet.

## **5.5 Effekte der mediterranen Diät auf physiologischer Ebene**

Die vasoprotektiven Mechanismen der mediterranen Ernährung sind nicht vollständig oder eindeutig identifiziert. In vielen Veröffentlichungen wird eine antiinflammatorische Wirkung als Hauptmechanismus diskutiert. Dieser Ansatz passt zur heute gültigen Hypothese zur Entstehung von Atherosklerose und ihren Folgeerkrankungen wie der koronaren Herzkrankheit (siehe Abschnitt 1.1.3). Diese wird mit Entzündungsprozessen in den Gefäßwänden erklärt (Hansson, 2005). Es konnte eine Assoziation zwischen typischen Bestandteilen des mediterranen Ernährungsmusters und geringeren Serumwerten von Entzündungsmarkern in Verbindung zur Endothelfunktion beobachtet werden (insbesondere IL-6 und ICAM-1 (intracellular adhesion molecule-1)) (Salas-Salvado et al., 2008). Die mediterrane Diät wird mit einer Senkung von Biomarkern für endotheliale Dysfunktion und zellulärer und zirkulierender entzündlicher Biomarker in Zusammenhang mit der Atherogenese in Verbindung gebracht (Mena et al., 2009). Zudem ist die mediterrane Ernährung mit einer Zunahme von Serummarkern für die Stabilität von atherosklerotischen Plaques assoziiert (Casas et al., 2014). Die positiven Auswirkungen der mediterranen

Ernährungsweise können somit im Labor nachgewiesen werden. Sogar auf genetischer Ebene können Effekte der MD nachgewiesen werden. So beeinflusst die MD die Expression von Schlüsselgenen in Bezug auf vaskuläre Entzündungen, Schaumzellbildung und Thrombosen; auf diese Weise kann mittels der Ernährung Einfluss auf potentiell proatherosklerotisch und prothrombotisch wirkende Gene genommen werden (Llorente-Cortes et al., 2010).

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse wurde in der vorliegenden Arbeit mit dem hs-CRP ein Entzündungsmarker untersucht. Es beschreibt die Konzentration des C-reaktiven Proteins im Blut, gemessen mit besonders empfindlichen Methoden für ein möglichst genaues Ergebnis bei geringen Werten. Ein erhöhter hs-CRP-Wert ist ein unabhängiger Risikofaktor für das Vorliegen der koronaren Herzkrankheit (Hansson, 2005). Es wurde über eine Assoziation zwischen der Einhaltung einer mediterranen Diät und niedrigeren CRP-Konzentrationen berichtet (Lahoz et al., 2018).

In der vorliegenden Untersuchung wurde eine starke negative Korrelation zwischen dem MDS und dem hs-CRP beobachtet. Ein höherer MDS war dementsprechend mit geringeren hs-CRP-Werten assoziiert. Bei der logistischen Regression wurde das Modell 3 für  $\log(\text{hs-CRP})$  adjustiert. Danach konnte keine signifikante Assoziation zwischen dem MDS und der Schwere der koronaren Herzkrankheit mehr beobachtet werden. Daher lässt sich ableiten, dass das hs-CRP in den Mechanismus der untersuchten Assoziation involviert ist und somit die vasoprotektiven Mechanismen der Mediterranen Diät widerspiegelt.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den bisherigen Beobachtungen. Die Atherosklerose und damit auch die koronare Herzkrankheit sind mit einer erhöhten Entzündungsaktivität assoziiert. Die mediterrane Diät kann einen antiinflammatorischen Effekt und einen positiven Einfluss auf die Schwere der koronaren Herzerkrankung haben. Die vorliegenden Ergebnisse sprechen dafür, dass das hs-CRP als Biomarker für den protektiven Effekt der mediterranen Diät auf das Gefäßsystem dienen könnte.

## 5.6 Mediterrane Ernährung als Präventionsmaßnahme

Da atherosklerotische Veränderungen der Gefäße bereits in der Jugend einsetzen, sollte eine wirkungsvolle Primärprävention bereits in der Kindheit ansetzen (Strong et al., 1999). Eine protektive Ernährungsweise in der Kindheit zu etablieren und idealerweise lebenslang beizubehalten, erscheint als effektiver und zielführender Ansatz. Auch die Beobachtung, dass Adipositas und Diabetes mellitus Typ II bei Kindern und Jugendlichen immer häufiger diagnostiziert werden (Lloyd-Jones et al., 2009), spricht für einen frühen ernährungsbezogenen Ansatz. Ein weiteres Argument für eine breite Anwendung der mediterranen Ernährungsweise ist, dass keine unerwünschten Nebenwirkungen mit ihr einhergehen (Estruch et al., 2013). Somit erscheint sie umso wertvoller. Eine frühe Intervention auf Ernährungsbasis könnte somit große Erfolge erzielen, zumal bei Patienten mit bereits bestehenden Risikofaktoren und damit hohem kardiovaskulären Risiko (Kotseva et al., 2016a) oder bestehender koronarer Herzkrankheit (Kotseva et al., 2016b) ausreichende Gegenmaßnahmen oft nicht erreicht werden. Es ist natürlich nicht zu erwarten, dass jeder Patient die Empfehlungen zu Ernährungsgewohnheiten umsetzt. So ist beobachtet worden, dass Patienten mit einem geringeren Bildungsniveau, Diabetes mellitus, einem größeren Verhältnis zwischen Taillenumfang und Körpergröße, nicht verheiratete, getrennt lebende oder geschiedene Patienten, Raucher und Patienten mit geringer körperlicher Aktivität eine geringere Wahrscheinlichkeit der Einhaltung einer mediterranen Diät aufweisen. In diesen Gruppen ist eine stärkere Motivation der Patienten notwendig, um eine Gesundheitsförderung zu erreichen (Hu et al., 2013).

Auch bei Erkrankungen außerhalb des kardiovaskulären Bereichs wird der mediterranen Ernährungsweise ein protektiver Effekt zugeschrieben. Ihre Einhaltung ist mit einer reduzierten Gesamtmortalität und geringeren Sterberaten an Krebserkrankungen verbunden (Trichopoulou et al., 2003), (Couto et al., 2011), (Benetou et al., 2008). In den Vereinigten Staaten von Amerika wurde bei erhöhter Übereinstimmung mit einem mediterranen Ernährungsmuster eine geringere Gesamtmortalität sowie eine Verringerung der Mortalität von Herz-Kreislauf-erkrankungen und Krebserkrankungen beobachtet (Mitrou et al.,

2007). Die mediterrane Ernährung wird ebenso mit einem protektiven Effekt auf verschiedene chronisch-degenerative Erkrankungen, neben kardiovaskulären Erkrankungen und Krebserkrankungen auch neurodegenerative Erkrankungen, in Verbindung gebracht (Sofi et al., 2010). So weisen Forschungsergebnisse auf ein geringeres Risiko für das Auftreten der Alzheimer-Krankheit (Scarmeas et al., 2006) und einen möglichen protektiven Einfluss bei der Prävention depressiver Störungen (Sanchez-Villegas et al., 2009) hin.

Bei einer Empfehlung zur Einhaltung eines mediterranen Ernährungsmusters könnte ein positiver Effekt auf viele Bereiche der Gesundheit in vielen Bevölkerungsschichten erreicht werden. Theoretisch wäre mit der mediterranen Diät eine Primordialprävention in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen denkbar, ein Konzept, bei dem der Entstehung von Risikofaktoren auf Bevölkerungsebene entgegengewirkt wird (Strasser, 1978).

Zunächst sollte eine Empfehlung zur Einhaltung eines mediterranen Ernährungsmusters, gemeinsam mit Raucherentwöhnung, Gewichtsabnahme und regelmäßiger körperlicher Aktivität, zumindest gegenüber jedem Patienten mit koronarer Herzkrankheit zur Sekundärprävention ausgesprochen werden (Booth et al., 2014).

In der vorliegenden Untersuchung erreichte nur etwa ein Drittel (36,3%) der Teilnehmer einen MDS  $\geq 13$ . Ein solcher Wert ist mit einem geringeren Risiko für schwerwiegende kardiale Komplikationen bei KHK-Patienten assoziiert (Stewart et al., 2016). Der Anteil der Teilnehmer mit einer ausreichenden Adhärenz zum mediterranen Ernährungsmuster ist repräsentativ für eine KHK-Kohorte ((Stewart et al., 2016), (Tobias Ferrer et al., 2015) siehe Abschnitt 5.3). Trotz des beschriebenen kardioprotektiven Effekts der mediterranen Ernährung und entsprechenden Empfehlungen zur Prävention (Piepoli et al., 2016) der KHK hat sich das Ernährungsmuster nicht flächendeckend durchsetzen können. Bei der hohen Prävalenz der koronaren Herzkrankheit (in Deutschland 6,6% der Frauen und 9,6% der Männer (Robert-Koch-Institut, 2015)) könnte eine größere Verbreitung des mediterranen Ernährungsmusters zu substantiellen Verbesserungen der kardiovaskulären Gesundheit auf Bevölkerungsebene führen.

## 5.7 Fazit

Die vorliegende Untersuchung kommt zu dem Ergebnis, dass die Einhaltung eines mediterranen Ernährungsmusters mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer schweren Koronaren Herzerkrankung assoziiert ist. Zudem weisen die Ergebnisse daraufhin, dass das hs-CRP als Biomarker für die vasoprotektiven Eigenschaften der mediterranen Diät genutzt werden könnte. Dies ist übereinstimmend mit dem bisherigen, führend antiinflammatorischen Erklärungsansatz zur Wirkungsweise der mediterranen Diät (siehe Abschnitt 1.2.3). Trotz des nachgewiesenen Nutzens der mediterranen Diät als protektivem Faktor bei Prävention und Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen und entsprechenden Empfehlungen (siehe Abschnitt 1.2.), sowie Fehlen von Nebenwirkungen erreichte nur ca. ein Drittel der Studienkohorte einen MDS  $\geq 13$ , bei dem eine Prognoseverbesserung zu erwarten wäre (Stewart et al., 2016). Um den Erfolg bei der Umsetzung der Empfehlungen zu einer kardiovaskulär protektiven Ernährung zu verbessern, sind weitere Maßnahmen zur Motivation aktueller und zukünftiger Patienten vonnöten.

Die Ergebnisse der INTERCATH-Studie stärken somit die Evidenz für einen protektiven Effekt eines mediterranen Ernährungsmusters in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen.

## 6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Untersuchung wurde der Zusammenhang zwischen der Einhaltung eines mediterranen Ernährungsmusters und der Schwere der koronaren Herzkrankheit (KHK) bei Patienten der INTERCATH-Studie analysiert.

**Methoden:** Die INTERCATH-Studie ist eine Beobachtungsstudie an Patienten, bei denen eine Koronarangiographie am Universitären Herzzentrum Hamburg durchgeführt wurde. Für die vorliegende Untersuchung wurden die Daten von 1121 Patienten mit KHK analysiert. Die Schwere der koronaren Herzkrankheit wurde mit dem SYNTAX Score erfasst. Zur Untersuchung der Ernährungsgewohnheiten wurde ein etablierter Mediterranean Diet Score (MDS) genutzt. Um die Assoziation zwischen MDS und Schwere der KHK zu untersuchen, wurde eine logistische Regression mit Adjustierung für potentielle Störfaktoren/kardiovaskuläre Risikofaktoren durchgeführt.

**Ergebnisse:** Die Einhaltung eines mediterranen Ernährungsmusters war mit einer signifikant geringeren Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer ausgeprägten KHK verbunden. Die Assoziation blieb nach der Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren signifikant. Von allen untersuchten Variablen zeigte hs-CRP die stärkste negative Korrelation mit der Einhaltung einer mediterranen Diät. Nach Adjustierung für  $\log(\text{hs-CRP})$  in der Regressionsanalyse war die Assoziation zwischen MDS und Schwere der KHK abgeschwächt und nicht mehr signifikant.

**Fazit:** Die Untersuchung kam zu dem Ergebnis, dass eine unabhängige Assoziation zwischen geringer Einhaltung einer mediterranen Ernährung und der Schwere der koronaren Herzkrankheit besteht. Die Abschwächung der Assoziation nach Adjustierung für  $\log(\text{hs-CRP})$  und die Korrelation zwischen MDS und hs-CRP zeigt, dass hs-CRP als Biomarker für die protektiven Eigenschaften der mediterranen Ernährungsform dienen könnte. Die vorliegenden Ergebnisse stärken somit die Evidenz für einen protektiven Effekt eines mediterranen Ernährungsmusters in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen.

## **Abstract**

The present study analyses the association between adherence to a Mediterranean dietary pattern (MD) and the severity of coronary artery disease (CAD) in a population of the INTERCATH study.

**Methods:** The INTERCATH study is an observational cohort study conducted at the University Heart Center Hamburg. Patients undergoing coronary angiography on site were included into the study population. For the present analysis data from 1121 patients diagnosed with CAD was examined. The severity of CAD was assessed by experienced cardiologists using the SYNTAX Score. Dietary habits were represented by an established Mediterranean Diet Score (MDS). To analyse the association of adherence to MD and the severity of CAD a logistic regression with consideration of potential confounders/cardiovascular risk factors was performed.

**Results:** Compliance to MD was associated with a significantly reduced probability for severe CAD. This association remained significant after adjustment for cardiovascular risk factors. Of all examined variables hs-CRP showed the strongest adverse association with adherence to a Mediterranean Diet. After further adjustment in the logistic regression for log(hs-CRP) this association was weaker and no longer significant.

**Conclusion:** The present data imply an independent significant association of adherence to a Mediterranean diet with a reduced probability of severe CAD. The weakening of the association after adjustment for log(hs-CRP) and the correlation between MDS and hs-CRP show that hs-CRP may be a marker for the protective qualities of a MD pattern. These results support the evidence for a positive effect of a Mediterranean dietary pattern regarding cardiovascular diseases.

## 7. Literaturverzeichnis

- AKGULLU, C., SIRIKEN, F., ERYILMAZ, U., AKDENIZ, M., OMURLU, I. K., PEKCAN, G., GUNGOR, H. & KURTOGLU, T. 2015. The relation between compliance to the Mediterranean diet and the extensiveness of coronary artery disease. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 43, 340-9.
- AMOR, A. J., SERRA-MIR, M., MARTINEZ-GONZALEZ, M. A., CORELLA, D., SALAS-SALVADO, J., FITO, M., ESTRUCH, R., SERRA-MAJEM, L., AROS, F., BABIO, N., ROS, E. & ORTEGA, E. 2017. Prediction of Cardiovascular Disease by the Framingham-REGICOR Equation in the High-Risk PREDIMED Cohort: Impact of the Mediterranean Diet Across Different Risk Strata. *J Am Heart Assoc*, 6.
- BACH-FAIG, A., BERRY, E. M., LAIRON, D., REGUANT, J., TRICHOPOULOU, A., DERNINI, S., MEDINA, F. X., BATTINO, M., BELAHSEN, R., MIRANDA, G. & SERRA-MAJEM, L. 2011. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr*, 14, 2274-84.
- BENETOU, V., TRICHOPOULOU, A., ORFANOS, P., NASKA, A., LAGIOU, P., BOFFETTA, P. & TRICHOPOULOS, D. 2008. Conformity to traditional Mediterranean diet and cancer incidence: the Greek EPIC cohort. *Br J Cancer*, 99, 191-5.
- BENJAMIN, E. J., VIRANI, S. S., CALLAWAY, C. W., CHAMBERLAIN, A. M., CHANG, A. R., CHENG, S., CHIUVE, S. E., CUSHMAN, M., DELLING, F. N., DEO, R., DE FERRANTI, S. D., FERGUSON, J. F., FORNAGE, M., GILLESPIE, C., ISASI, C. R., JIMENEZ, M. C., JORDAN, L. C., JUDD, S. E., LACKLAND, D., LICHTMAN, J. H., LISABETH, L., LIU, S., LONGENECKER, C. T., LUTSEY, P. L., MACKAY, J. S., MATCHAR, D. B., MATSUSHITA, K., MUSSOLINO, M. E., NASIR, K., O'FLAHERTY, M., PALANIAPPAN, L. P., PANDEY, A., PANDEY, D. K., REEVES, M. J., RITCHEY, M. D., RODRIGUEZ, C. J., ROTH, G. A., ROSAMOND, W. D., SAMPSON, U. K. A., SATOU, G. M., SHAH, S. H., SPARTANO, N. L., TIRSCHWELL, D. L., TSAO, C. W., VOEKS, J. H., WILLEY, J. Z., WILKINS, J. T., WU, J. H., ALGER, H. M., WONG, S. S. & MUNTNER, P. 2018. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 137, e67-e492.
- BOOTH, J. N., 3RD, LEVITAN, E. B., BROWN, T. M., FARKOUH, M. E., SAFFORD, M. M. & MUNTNER, P. 2014. Effect of sustaining lifestyle modifications (nonsmoking, weight reduction, physical activity, and mediterranean diet) after healing of myocardial infarction, percutaneous intervention, or coronary bypass (from the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study). *Am J Cardiol*, 113, 1933-40.
- BUNDESAMT, S. 2018a. Krankheitskosten: Deutschland, Jahre, Krankheitsdiagnosen.
- BUNDESAMT, S. 2018b. Todesursachenstatistik Deutschland.
- CAMPEAU, L. 1976. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation*, 54, 522-3.
- CASAS, R., SACANELLA, E., URPI-SARDA, M., CHIVA-BLANCH, G., ROS, E., MARTINEZ-GONZALEZ, M. A., COVAS, M. I., SALAS-SALVADO, J., FIOL, M., AROS, F. & ESTRUCH, R. 2014. The effects of the mediterranean diet on biomarkers of vascular wall inflammation and plaque vulnerability in subjects with high risk for cardiovascular disease. A randomized trial. *PLoS One*, 9, e100084.
- CHEN, G. & LEVY, D. 2016. Contributions of the Framingham Heart Study to the Epidemiology of Coronary Heart Disease. *JAMA Cardiol*, 1, 825-830.
- CHRYSOHOOU, C., PANAGIOTAKOS, D. B., PITSAVOS, C., DAS, U. N. & STEFANADIS, C. 2004. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. *J Am Coll Cardiol*, 44, 152-8.
- COUTO, E., BOFFETTA, P., LAGIOU, P., FERRARI, P., BUCKLAND, G., OVERVAD, K., DAHM, C. C., TJONNELAND, A., OLSEN, A., CLAVEL-CHAPELON, F., BOUTRON-RUAULT, M. C., COTTET, V., TRICHOPOULOS, D., NASKA, A., BENETOU, V., KAAKS, R., ROHRMANN, S.,



- BOEING, H., VON RUESTEN, A., PANICO, S., PALA, V., VINEIS, P., PALLI, D., TUMINO, R., MAY, A., PEETERS, P. H., BUENO-DE-MESQUITA, H. B., BUCHNER, F. L., LUND, E., SKEIE, G., ENGESET, D., GONZALEZ, C. A., NAVARRO, C., RODRIGUEZ, L., SANCHEZ, M. J., AMIANO, P., BARRICARTE, A., HALLMANS, G., JOHANSSON, I., MANJER, J., WIRFART, E., ALLEN, N. E., CROWE, F., KHAW, K. T., WAREHAM, N., MOSKAL, A., SLIMANI, N., JENAB, M., ROMAGUERA, D., MOUW, T., NORAT, T., RIBOLI, E. & TRICHOPOULOU, A. 2011. Mediterranean dietary pattern and cancer risk in the EPIC cohort. *Br J Cancer*, 104, 1493-9.
- DAWBUR, T. R., MEADORS, G. F. & MOORE, F. E., JR. 1951. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health Nations Health*, 41, 279-81.
- DE LORGERIL, M., RENAUD, S., MAMELLE, N., SALEN, P., MARTIN, J. L., MONJAUD, I., GUIDOLLET, J., TOUBOUL, P. & DELAYE, J. 1994. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet*, 343, 1454-9.
- DE LORGERIL, M., SALEN, P., MARTIN, J. L., MONJAUD, I., DELAYE, J. & MAMELLE, N. 1999. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*, 99, 779-85.
- ESPOSITO, K., MAIORINO, M. I., CERIELLO, A. & GIUGLIANO, D. 2010. Prevention and control of type 2 diabetes by Mediterranean diet: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*, 89, 97-102.
- ESPOSITO, K., MARFELLA, R., CIOTOLA, M., DI PALO, C., GIUGLIANO, F., GIUGLIANO, G., D'ARMIENTO, M., D'ANDREA, F. & GIUGLIANO, D. 2004. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *Jama*, 292, 1440-6.
- ESTRUCH, R., ROS, E., SALAS-SALVADO, J., COVAS, M. I., CORELLA, D., AROS, F., GOMEZ-GRACIA, E., RUIZ-GUTIERREZ, V., FIOL, M., LAPETRA, J., LAMUELA-RAVENTOS, R. M., SERRA-MAJEM, L., PINTO, X., BASORA, J., MUNOZ, M. A., SORLI, J. V., MARTINEZ, J. A., FITO, M., GEA, A., HERNAN, M. A. & MARTINEZ-GONZALEZ, M. A. 2018. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*, 378, e34.
- ESTRUCH, R., ROS, E., SALAS-SALVADO, J., COVAS, M. I., CORELLA, D., AROS, F., GOMEZ-GRACIA, E., RUIZ-GUTIERREZ, V., FIOL, M., LAPETRA, J., LAMUELA-RAVENTOS, R. M., SERRA-MAJEM, L., PINTO, X., BASORA, J., MUNOZ, M. A., SORLI, J. V., MARTINEZ, J. A. & MARTINEZ-GONZALEZ, M. A. 2013. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*, 368, 1279-90.
- FALK, E. 2006. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, 47, C7-12.
- FITO, M., GUXENS, M., CORELLA, D., SAEZ, G., ESTRUCH, R., DE LA TORRE, R., FRANCES, F., CABEZAS, C., LOPEZ-SABATER MDEL, C., MARRUGAT, J., GARCIA-ARELLANO, A., AROS, F., RUIZ-GUTIERREZ, V., ROS, E., SALAS-SALVADO, J., FIOL, M., SOLA, R. & COVAS, M. I. 2007. Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*, 167, 1195-203.
- GARDENER, H., WRIGHT, C. B., GU, Y., DEMMER, R. T., BODEN-ALBALA, B., ELKIND, M. S., SACCO, R. L. & SCARMEAS, N. 2011. Mediterranean-style diet and risk of ischemic stroke, myocardial infarction, and vascular death: the Northern Manhattan Study. *Am J Clin Nutr*, 94, 1458-64.
- HANSSON, G. K. 2005. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 352, 1685-95.
- HERNAEZ, A., CASTANER, O., ELOSUA, R., PINTO, X., ESTRUCH, R., SALAS-SALVADO, J., CORELLA, D., AROS, F., SERRA-MAJEM, L., FIOL, M., ORTEGA-CALVO, M., ROS, E., MARTINEZ-GONZALEZ, M. A., DE LA TORRE, R., LOPEZ-SABATER, M. C. & FITO, M. 2017. Mediterranean Diet Improves High-Density Lipoprotein Function in High-

- Cardiovascular-Risk Individuals: A Randomized Controlled Trial. *Circulation*, 135, 633-643.
- HEROLD, G. 2019. Innere Medizin. 248-249.
- HOEVENAAR-BLOM, M. P., NOOYENS, A. C., KROMHOUT, D., SPIJKERMAN, A. M., BEULENS, J. W., VAN DER SCHOUW, Y. T., BUENO-DE-MESQUITA, B. & VERSCHUREN, W. M. 2012. Mediterranean style diet and 12-year incidence of cardiovascular diseases: the EPIC-NL cohort study. *PLoS One*, 7, e45458.
- HU, E. A., TOLEDO, E., DIEZ-ESPINO, J., ESTRUCH, R., CORELLA, D., SALAS-SALVADO, J., VINYOLES, E., GOMEZ-GRACIA, E., AROS, F., FIOL, M., LAPETRA, J., SERRA-MAJEM, L., PINTO, X., PORTILLO, M. P., LAMUELA-RAVENTOS, R. M., ROS, E., SORLI, J. V. & MARTINEZ-GONZALEZ, M. A. 2013. Lifestyles and risk factors associated with adherence to the Mediterranean diet: a baseline assessment of the PREDIMED trial. *PLoS One*, 8, e60166.
- JACOBS, D. R., JR., GROSS, M. D. & TAPSELL, L. C. 2009. Food synergy: an operational concept for understanding nutrition. *Am J Clin Nutr*, 89, 1543s-1548s.
- KARADENIZ, M., DURAN, M., AKYEL, A., YARLIOGLUES, M., OCEK, A. H., CELIK, I. E., KILIC, A., YALCIN, A. A., ERGUN, G. & MURAT, S. N. 2015. High Sensitive CRP Level Is Associated With Intermediate and High Syntax Score in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Int Heart J*, 56, 377-80.
- KASTORINI, C. M., MILIONIS, H. J., ESPOSITO, K., GIUGLIANO, D., GOUDEVENOS, J. A. & PANAGIOTAKOS, D. B. 2011. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol*, 57, 1299-313.
- KEYS, A. 1997. Coronary heart disease in seven countries. 1970. *Nutrition*, 13, 250-2; discussion 249, 253.
- KEYS, A., MENOTTI, A., KARVONEN, M. J., ARAVANIS, C., BLACKBURN, H., BUZINA, R., DJORDJEVIC, B. S., DONTAS, A. S., FIDANZA, F., KEYS, M. H. & ET AL. 1986. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol*, 124, 903-15.
- KNUUTI, J., WIJNS, W., SARASTE, A., CAPODANNO, D., BARBATO, E., FUNCK-BRENTANO, C., PRESCOTT, E., STOREY, R. F., DEATON, C., CUISSET, T., AGEWALL, S., DICKSTEIN, K., EDVARDSEN, T., ESCANED, J., GERSH, B. J., SVITIL, P., GILARD, M., HASDAI, D., HATALA, R., MAHFOUD, F., MASIP, J., MUNERETTO, C., VALGIMIGLI, M., ACHENBACH, S. & BAX, J. J. 2019. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*.
- KOTSEVA, K., DE BACQUER, D., DE BACKER, G., RYDEN, L., JENNINGS, C., GYBERG, V., ABREU, A., AGUIAR, C., CONDE, A. C., DAVLETOV, K., DILIC, M., DOLZHENKO, M., GAITA, D., GEORGIEV, B., GOTCHEVA, N., LALIC, N., LAUCEVICIUS, A., LOVIC, D., MANCAS, S., MILICIC, D., OGANOV, R., PAJAK, A., POGOSOVA, N., REINER, Z., VULIC, D., WOOD, D. & ON BEHALF OF THE EUROASPIRE, I. 2016a. Lifestyle and risk factor management in people at high risk of cardiovascular disease. A report from the European Society of Cardiology European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) IV cross-sectional survey in 14 European regions. *Eur J Prev Cardiol*, 23, 2007-2018.
- KOTSEVA, K., WOOD, D., DE BACQUER, D., DE BACKER, G., RYDEN, L., JENNINGS, C., GYBERG, V., AMOUYEL, P., BRUTHANS, J., CASTRO CONDE, A., CIFKOVA, R., DECKERS, J. W., DE SUTTER, J., DILIC, M., DOLZHENKO, M., ERGLIS, A., FRAS, Z., GAITA, D., GOTCHEVA, N., GOUDEVENOS, J., HEUSCHMANN, P., LAUCEVICIUS, A., LEHTO, S., LOVIC, D., MILICIC, D., MOORE, D., NICOLAIDES, E., OGANOV, R., PAJAK, A., POGOSOVA, N., REINER, Z., STAGMO, M., STORK, S., TOKGOZOGLU, L. & VULIC, D. 2016b. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic

- management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*, 23, 636-48.
- KURTUL, A., MURAT, S. N., YARLIOGLUES, M., DURAN, M., ERGUN, G., ACIKGOZ, S. K., DEMIRCELİK, M. B., CETIN, M., AKYEL, A., KASAPKARA, H. A. & ORNEK, E. 2014. Association of platelet-to-lymphocyte ratio with severity and complexity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*, 114, 972-8.
- LAHOZ, C., CASTILLO, E., MOSTAZA, J. M., DE DIOS, O., SALINERO-FORT, M. A., GONZALEZ-ALEGRE, T., GARCIA-IGLESIAS, F., ESTIRADO, E., LAGUNA, F., SANCHEZ, V., SABIN, C., LOPEZ, S., CORNEJO, V., DE BURGOS, C. & GARCES, C. 2018. Relationship of the Adherence to a Mediterranean Diet and Its Main Components with CRP Levels in the Spanish Population. *Nutrients*, 10.
- LIBBY, P., RIDKER, P. M. & HANSSON, G. K. 2011. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*, 473, 317-25.
- LLORENTE-CORTES, V., ESTRUCH, R., MENA, M. P., ROS, E., GONZALEZ, M. A., FITO, M., LAMUELA-RAVENTOS, R. M. & BADIMON, L. 2010. Effect of Mediterranean diet on the expression of pro-atherogenic genes in a population at high cardiovascular risk. *Atherosclerosis*, 208, 442-50.
- LLOYD-JONES, D., ADAMS, R., CARNETHON, M., DE SIMONE, G., FERGUSON, T. B., FLEGAL, K., FORD, E., FURIE, K., GO, A., GREENLUND, K., HAASE, N., HAILPERN, S., HO, M., HOWARD, V., KISSELA, B., KITTNER, S., LACKLAND, D., LISABETH, L., MARELLI, A., MCDERMOTT, M., MEIGS, J., MOZAFFARIAN, D., NICHOL, G., O'DONNELL, C., ROGER, V., ROSAMOND, W., SACCO, R., SORLIE, P., STAFFORD, R., STEINBERGER, J., THOM, T., WASSERTHIEL-SMOLLER, S., WONG, N., WYLIE-ROSETT, J. & HONG, Y. 2009. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*, 119, 480-6.
- LLOYD-JONES, D. M., HONG, Y., LABARTHE, D., MOZAFFARIAN, D., APPEL, L. J., VAN HORN, L., GREENLUND, K., DANIELS, S., NICHOL, G., TOMASELLI, G. F., ARNETT, D. K., FONAROW, G. C., HO, P. M., LAUER, M. S., MASOUDI, F. A., ROBERTSON, R. M., ROGER, V., SCHWAMM, L. H., SORLIE, P., YANCY, C. W. & ROSAMOND, W. D. 2010. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*, 121, 586-613.
- LUSIS, A. J. 2000. Atherosclerosis. *Nature*, 407, 233-41.
- LUSIS, A. J., MAR, R. & PAJUKANTA, P. 2004. Genetics of atherosclerosis. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 5, 189-218.
- MACH, F., BAIGENT, C., CATAPANO, A. L., KOSKINAS, K. C., CASULA, M., BADIMON, L., CHAPMAN, M. J., DE BACKER, G. G., DELGADO, V., FERENCÉ, B. A., GRAHAM, I. M., HALLIDAY, A., LANDMESSER, U., MIHAYLOVA, B., PEDERSEN, T. R., RICCARDI, G., RICHTER, D. J., SABATINE, M. S., TASKINEN, M. R., TOKGOZOGLU, L. & WIKLUND, O. 2019. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*.
- MENA, M. P., SACANELLA, E., VAZQUEZ-AGELL, M., MORALES, M., FITO, M., ESCODA, R., SERRANO-MARTINEZ, M., SALAS-SALVADO, J., BENAGES, N., CASAS, R., LAMUELA-RAVENTOS, R. M., MASANES, F., ROS, E. & ESTRUCH, R. 2009. Inhibition of circulating immune cell activation: a molecular antiinflammatory effect of the Mediterranean diet. *Am J Clin Nutr*, 89, 248-56.
- MISIRLI, G., BENETOU, V., LAGIOU, P., BAMIA, C., TRICHOPOULOS, D. & TRICHOPOULOU, A. 2012. Relation of the traditional Mediterranean diet to cerebrovascular disease in a Mediterranean population. *Am J Epidemiol*, 176, 1185-92.

- MITROU, P. N., KIPNIS, V., THIEBAUT, A. C., REEDY, J., SUBAR, A. F., WIRFALT, E., FLOOD, A., MOUW, T., HOLLENBECK, A. R., LEITZMANN, M. F. & SCHATZKIN, A. 2007. Mediterranean dietary pattern and prediction of all-cause mortality in a US population: results from the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med*, 167, 2461-8.
- PIEPOLI, M. F., HOES, A. W., AGEWALL, S., ALBUS, C., BROTONS, C., CATAPANO, A. L., COONEY, M. T., CORRA, U., COSYNS, B., DEATON, C., GRAHAM, I., HALL, M. S., HOBBS, F. D. R., LOCHEN, M. L., LOLLGEN, H., MARQUES-VIDAL, P., PERK, J., PRESCOTT, E., REDON, J., RICHTER, D. J., SATTAR, N., SMULDERS, Y., TIBERI, M., VAN DER WORP, H. B., VAN DIS, I., VERSCHUREN, W. M. M. & BINNO, S. 2016. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 37, 2315-2381.
- ROBERT-KOCH-INSTITUT 2015. Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. .
- ROSS, R. 1999. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 340, 115-26.
- SALA-VILA, A., ROMERO-MAMANI, E. S., GILABERT, R., NUNEZ, I., DE LA TORRE, R., CORELLA, D., RUIZ-GUTIERREZ, V., LOPEZ-SABATER, M. C., PINTO, X., REKONDO, J., MARTINEZ-GONZALEZ, M. A., ESTRUCH, R. & ROS, E. 2014. Changes in ultrasound-assessed carotid intima-media thickness and plaque with a Mediterranean diet: a substudy of the PREDIMED trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 34, 439-45.
- SALAS-SALVADO, J., BULLO, M., BABIO, N., MARTINEZ-GONZALEZ, M. A., IBARROLA-JURADO, N., BASORA, J., ESTRUCH, R., COVAS, M. I., CORELLA, D., AROS, F., RUIZ-GUTIERREZ, V. & ROS, E. 2011. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care*, 34, 14-9.
- SALAS-SALVADO, J., GARCIA-ARELLANO, A., ESTRUCH, R., MARQUEZ-SANDOVAL, F., CORELLA, D., FIOL, M., GOMEZ-GRACIA, E., VINOLES, E., AROS, F., HERRERA, C., LAHOZ, C., LAPETRA, J., PERONA, J. S., MUNOZ-AGUADO, D., MARTINEZ-GONZALEZ, M. A. & ROS, E. 2008. Components of the Mediterranean-type food pattern and serum inflammatory markers among patients at high risk for cardiovascular disease. *Eur J Clin Nutr*, 62, 651-9.
- SANCHEZ-VILLEGAS, A., DELGADO-RODRIGUEZ, M., ALONSO, A., SCHLATTER, J., LAHORTIGA, F., SERRA MAJEM, L. & MARTINEZ-GONZALEZ, M. A. 2009. Association of the Mediterranean dietary pattern with the incidence of depression: the Seguimiento Universidad de Navarra/University of Navarra follow-up (SUN) cohort. *Arch Gen Psychiatry*, 66, 1090-8.
- SCARMEAS, N., STERN, Y., TANG, M. X., MAYEUX, R. & LUCHSINGER, J. A. 2006. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 59, 912-21.
- SERRUYS, P. W., MORICE, M. C., KAPPETEIN, A. P., COLOMBO, A., HOLMES, D. R., MACK, M. J., STAHL, E., FELDMAN, T. E., VAN DEN BRAND, M., BASS, E. J., VAN DYCK, N., LEADLEY, K., DAWKINS, K. D. & MOHR, F. W. 2009. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*, 360, 961-72.
- SIANOS, G., MOREL, M. A., KAPPETEIN, A. P., MORICE, M. C., COLOMBO, A., DAWKINS, K., VAN DEN BRAND, M., VAN DYCK, N., RUSSELL, M. E., MOHR, F. W. & SERRUYS, P. W. 2005. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*, 1, 219-27.

- SOFI, F., ABBATE, R., GENSINI, G. F. & CASINI, A. 2010. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 92, 1189-96.
- STEFLE, D., MALYUTINA, S., KUBINOVA, R., PAJAK, A., PEASEY, A., PIKHART, H., BRUNNER, E. J. & BOBAK, M. 2017. Mediterranean diet score and total and cardiovascular mortality in Eastern Europe: the HAPIEE study. *Eur J Nutr*, 56, 421-429.
- STEWART, R. A., WALLENTIN, L., BENATAR, J., DANCHIN, N., HAGSTROM, E., HELD, C., HUSTED, S., LONN, E., STEBBINS, A., CHISWELL, K., VEDIN, O., WATSON, D. & WHITE, H. D. 2016. Dietary patterns and the risk of major adverse cardiovascular events in a global study of high-risk patients with stable coronary heart disease. *Eur Heart J*, 37, 1993-2001.
- STRASSER, T. 1978. Reflections on Cardiovascular Diseases. *Interdisciplinary Science Reviews*, 3, 225-230.
- STRONG, J. P., MALCOM, G. T., MCMAHAN, C. A., TRACY, R. E., NEWMAN, W. P., 3RD, HERDERICK, E. E. & CORNHILL, J. F. 1999. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *Jama*, 281, 727-35.
- TOBIAS FERRER, J., SANTASUSANA RIERA, I., CUADRENCH SOLORZANO, M., GONZALEZ CABRE, M., GIRBAU TAPIAS, M. & SANT MASOLIVER, C. 2015. Adherence to the Mediterranean diet in patients with coronary artery disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 68, 73-5.
- TOLEDO, E., HU, F. B., ESTRUCH, R., BUIL-COSIALES, P., CORELLA, D., SALAS-SALVADO, J., COVAS, M. I., AROS, F., GOMEZ-GRACIA, E., FIOL, M., LAPETRA, J., SERRA-MAJEM, L., PINTO, X., LAMUELA-RAVENTOS, R. M., SAEZ, G., BULLO, M., RUIZ-GUTIERREZ, V., ROS, E., SORLI, J. V. & MARTINEZ-GONZALEZ, M. A. 2013. Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial. *BMC Med*, 11, 207.
- TONG, T. Y., WAREHAM, N. J., KHAW, K. T., IMAMURA, F. & FOROUHI, N. G. 2016. Prospective association of the Mediterranean diet with cardiovascular disease incidence and mortality and its population impact in a non-Mediterranean population: the EPIC-Norfolk study. *BMC Med*, 14, 135.
- TOWNSEND, N., WILSON, L., BHATNAGAR, P., WICKRAMASINGHE, K., RAYNER, M. & NICHOLS, M. 2016. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*, 37, 3232-3245.
- TRICHOPOULOU, A., COSTACOU, T., BAMIA, C. & TRICHOPOULOS, D. 2003. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*, 348, 2599-608.
- WALDEYER, C., BRUNNER, F. J., BRAETZ, J., RUEBSAMEN, N., ZYRIAX, B. C., BLAUM, C., KROEGER, F., KOHSIACK, R., SCHRAGE, B., SINNING, C., BECHER, P. M., KARAKAS, M., ZELLER, T., WESTERMANN, D., SYDOW, K., BLANKENBERG, S., SEIFFERT, M. & SCHNABEL, R. B. 2018. Adherence to Mediterranean diet, high-sensitive C-reactive protein, and severity of coronary artery disease: Contemporary data from the INTERCATH cohort. *Atherosclerosis*, 275, 256-261.
- WIDMER, R. J., FLAMMER, A. J., LERMAN, L. O. & LERMAN, A. 2015. The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. *Am J Med*, 128, 229-38.
- YUSUF, S., HAWKEN, S., OUNPUU, S., DANS, T., AVEZUM, A., LANAS, F., MCQUEEN, M., BUDAJ, A., PAIS, P., VARIGOS, J. & LISHENG, L. 2004. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 364, 937-52.

## 8. Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater Priv.-Doz. Dr. med.

Moritz Seiffert für seine wissenschaftliche und methodische Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Christoph Waldeyer, der diese Arbeit erst möglich machte und mich bei der Bearbeitung stets durch zielführende Diskussionen und anhaltende Hilfestellung begleitet und unterstützt hat.

Bei allen Mitgliedern des Teams der INTERCATH-Studie möchte ich mich für die Unterstützung und die freundliche Aufnahme in das Studienteam bedanken.

Allen Mitarbeitern des Universitären Herzzentrums Hamburg, sowie allen Beteiligten meiner Studien bin ich sehr dankbar für die gute und zahlreiche Unterstützung sowie die konstruktive und angenehme Zusammenarbeit.

Besonders möchte ich an dieser Stelle auch meiner Familie für die unermüdliche Stärkung und Motivierung danken.

## **9. Lebenslauf**

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt

## **10. 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: .....