

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Aus der Klinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie des
Universitären Herzzentrums Hamburg

Direktor: Prof. Dr. med. Stefan Blankenberg

**Geschlechtsspezifische Betrachtung nicht-invasiv gemessener
intermediärer Phänotypen im Zusammenhang mit klassischen
kardiovaskulären Risikofaktoren und prävalenten kardiovaskulären
Erkrankungen in der allgemeinen Bevölkerung**

Dissertation

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

vorgelegt von:

Ariana Ebrahim aus Hamburg

Hamburg, 2016

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:
21.2.2017

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
Hamburg.

Prüfungsausschuss, die Vorsitzende: Prof. Dr. Renate Schnabel

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: PD Dr. Alexander Schwoerer

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	7
Tabellenverzeichnis	8
1 Einleitung	9
1.1 Hintergrund.....	9
1.2 Epidemiologie kardiovaskulärer Erkrankungen.....	10
1.3 Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren und Geschlecht.....	13
1.3.1 Alter	14
1.3.2 Hypertonie	15
1.3.3 Übergewicht und Adipositas	16
1.3.4 Diabetes mellitus	17
1.3.5 Dyslipidämie	18
1.3.6 Rauchen	19
1.4 Intermediäre Phänotypen	21
2 Methoden.....	24
2.1 Studiendesign.....	24
2.1.1 Studienziel	25
2.1.2 Teilnehmerrekrutierung.....	26
2.1.3 Aufklärung	27
2.1.4 Baseline-Untersuchung	27
2.1.5 Vorbereitung der Teilnehmer	29
2.1.6 Ethik.....	30
2.1.7 Datenschutz.....	30
2.2 Erhebung klassischer Risikofaktoren.....	31
2.2.1 Computer-assistierte persönliches Interview (CAPI).....	31
2.2.2 Anthropometrische Messung	32
2.2.3 Blutdruckmessung	33
2.3 Erhebung nicht-invasiv gemessener intermediärer Phänotypen.....	34
2.3.1 Vaskuläre Struktur und Funktion.....	34
2.3.1.1 Intima-Media-Dicke (IMT)	34
2.3.1.2 Knöchel-Arm-Index (Ankle-Brachial-Index, ABI).....	35
2.3.1.3 Fluss-medierte Dilatation (FMD)	36

2.3.1.4	Periphere arterielle Tonometrie (PAT).....	38
2.3.2	Kardiale Struktur und Funktion	39
2.3.2.1	Echokardiographie (Echo)	39
2.3.2.2	Elektrokardiographie (EKG).....	41
2.4	Datenmanagement	42
2.5	Definitionen.....	43
2.6	Qualitätskontrolle	43
2.7	Statistische Analysen	44
3	Ergebnisse	46
3.1	Deskriptive Basiswerte	46
3.2	Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren in Relation zu den intermediären Phänotypen	51
3.2.1	Lineare Regressionsanalyse	51
3.2.2	Auswertung gemäß dem Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman	57
3.2.3	Die signifikantesten Risikofaktoren Alter und BMI im Vergleich.....	62
3.3	Intermediäre Phänotypen in Relation zu kardiovaskulären Erkrankungen ...	69
4	Diskussion.....	76
4.1	Risikofaktoren und intermediäre Phänotypen in einer geschlechtsspezifischen Betrachtung.....	76
4.2	Intermediäre Phänotypen und kardiovaskuläre Erkrankungen in einer geschlechtsspezifischen Betrachtung.....	80
4.3	Gesamtzusammenhänge aller Parameter	82
5	Zusammenfassung	85
6	Abstract.....	87
	Literaturverzeichnis	89
	Danksagung.....	99
	Eidesstaatliche Erklärung.....	100

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ABI	Knöchel-Arm-Index (Ankle-Brachial-Index)
BMI	Body-Mass-Index
CAPI	Computer-assistierte persönliches Interview
CRP	C-reaktives Protein
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
eCRF	electronic Case Report Form
ECHO	Echokardiographie
E/E'	Relaxationsfunktion des linken Ventrikels im Echo
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiographie
FA	Familienanamnese
FMD	Fluss-medierte Dilatation
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GHS	Gutenberg-Gesundheitsstudie
HDL	High Density Lipoprotein
ID-Nummer	Identifikationsnummer
IMT	Intima-Media-Dicke
IVSd	Diastolische Septumdicke
kg/m ²	Kilogramm pro Quadratmeter
KI	Konfidenzintervall
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low Density Lipoprotein
log	logarithmiert
LV	linksventrikulär
LVIDd	Linksventrikulärer Enddiastolischer Durchmesser
LVIDs	Linksventrikulärer Endsystolischer Durchmesser
LVPWd	Diastolische Hinterwanddicke
MI	Myokardinfarkt
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
M-Mode	Motion-Mode
NO	Stickstoffmonoxid

OR	Odds Ratio
PAR	Attributales Risiko einer Bevölkerung
PAT	Periphere arterielle Tonometrie
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
per SD	pro Standardabweichung
PW-Doppler	Pulsed-Wave-Doppler
RKI	Robert Koch Institut
RR	Blutdruck
r_s	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman
RVIDd	Rechtsventrikulärer Enddiastolischer Durchmesser
SOP	Standard Operating Procedures
TDI	Tissue Doppler Imaging (Gewebedoppler)
TTE	Transthorakale Echokardiographie
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WHR	Waist-Hip-Ratio

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Zeitlicher Ablauf der <i>GHS</i>	25
Abb. 2: Zeitlicher Ablauf der Baseline-Untersuchung	29
Abb. 3: Boxplots der intermediären Phänotypen	49
Abb. 4: Kardiovaskuläre Risikofaktoren im Zusammenhang mit der IMT und dem ABl.....	52
Abb. 5: Kardiovaskuläre Risikofaktoren im Zusammenhang mit dem Durchmesser der A. brachialis und der FMD.....	53
Abb. 6: Kardiovaskuläre Risikofaktoren im Zusammenhang mit der Pulsamplitude und der PAT-Ratio.....	54
Abb. 7: Kardiovaskuläre Risikofaktoren im Zusammenhang mit der LV-EF und der LV-Masse	55
Abb. 8: Kardiovaskuläre Risikofaktoren im Zusammenhang mit dem PR-Intervall und der QTc-Dauer.....	56
Abb. 9: Kardiovaskuläre Risikofaktoren im Zusammenhang mit der E/E'	57
Abb. 10: Vergleich der Risikofaktoren Alter und BMI in Bezug auf die IMT	62
Abb. 11: Vergleich der Risikofaktoren Alter und BMI in Bezug auf den ABl	63
Abb. 12: Vergleich der Risikofaktoren Alter und BMI in Bezug auf die FMD	64
Abb. 13: Vergleich der Risikofaktoren Alter und BMI in Bezug auf den Durchmesser der A. brachialis	64
Abb. 14: Vergleich der Risikofaktoren Alter und BMI in Bezug auf die Pulsamplitude	65
Abb. 15: Vergleich der Risikofaktoren Alter und BMI in Bezug auf die PAT-Ratio....	65
Abb. 16: Vergleich der Risikofaktoren Alter und BMI in Bezug auf die LV-EF	66
Abb. 17: Vergleich der Risikofaktoren Alter und BMI in Bezug auf die LV-Masse	67
Abb. 18: Vergleich der Risikofaktoren Alter und BMI in Bezug auf das PR-Intervall.	67
Abb. 19: Vergleich der Risikofaktoren Alter und BMI in Bezug auf die QTc-Dauer...	68
Abb. 20: Vergleich der Risikofaktoren Alter und BMI in Bezug auf die E/E'	69

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die 10 häufigsten Todesursachen in Deutschland im Jahr 2012	10
Tabelle 2: Geschlechtsspezifische Darstellung der Risikofaktoren.....	46
Tabelle 3: Geschlechtsspezifische Darstellung kardiovaskulärer Erkrankungen .	47
Tabelle 4: Geschlechtsspezifische Darstellung der intermediären Phänotypen ..	48
Tabelle 5: Spearman's Korrelation (r^2) für die klassischen Risikofaktoren im Zusammenhang mit den intermediären Phänotypen für Männer.....	60
Tabelle 6: Spearman's Korrelation (r^2) für die klassischen Risikofaktoren im Zusammenhang mit den intermediären Phänotypen für Frauen	61
Tabelle 7: Multivariabel-adjustierte Odds Ratios für vaskuläre intermediäre Phänotypen in Relation zu kardiovaskulären Erkrankungen	72
Tabelle 8: Multivariabel-adjustierte Odds Ratios für kardiale intermediäre Phänotypen in Relation zu kardiovaskulären Erkrankungen	74

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind weltweit die häufigsten Todesursachen sowohl bei Männern als auch bei Frauen (Heuschmann et al. 2011; Roger et al. 2011). Bereits bekannt ist, dass das klinische Manifestationsbild der klassischen kardiovaskulären Erkrankungen (koronare Herzkrankheit (KHK), Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt (MI), Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)) geschlechtsspezifische Unterschiede aufweist (Gohlke et al. 2004; Stangl 2002).

Allerdings konnte noch nicht abschließend eruiert werden, inwieweit die Verteilung der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren (wie z. B. Alter, Rauchen, Diabetes mellitus, Hypertonie, Body-Mass-Index (BMI), Dyslipidämie) das geschlechtsspezifische Manifestationsbild für die gängigen kardiovaskulären Erkrankungen erklärt.

Intermediäre Phänotypen, wie etwa die Intima-Media-Dicke (IMT), die im pathophysiologischen Entstehungsprozess kardiovaskulärer Erkrankungen sowohl in den zentralen und peripheren vaskulären als auch in den kardialen Strukturen und Funktionen Modifikationen erfahren, lassen sich sowohl bei Männern als auch bei Frauen darstellen. Es ist wichtig, auch hier eine geschlechtsspezifische Betrachtung vorzunehmen und zu evaluieren, inwieweit diese teils frühen Veränderungen in unterschiedlichem Maße bei Männern und Frauen auftreten, um somit auch eine Erklärung für das geschlechtsspezifische klinische Bild liefern zu können.

Ziel dieser wissenschaftlichen Arbeit ist es, geschlechtsspezifische Unterschiede in der Verteilung von klassischen Risikofaktoren in Bezug auf intermediäre Phänotypen zu untersuchen und zu eruieren, inwieweit diese nicht-invasiv gemessenen intermediären Phänotypen mit der Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen assoziiert sind. Die vorliegende Ausarbeitung soll einen Beitrag dazu leisten, die ungleiche Geschlechtsverteilung bei kardiovaskulären Erkrankungen besser zu verstehen, um in Zukunft eine optimierte geschlechtsspezifische Risikoabschätzung für die Erkrankungen zu ermöglichen.

1.2 Epidemiologie kardiovaskulärer Erkrankungen

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind bei beiden Geschlechtern in Deutschland die häufigsten Todesursachen (Statistisches Bundesamt 2012). Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes waren die zwei führenden Todesursachen im Jahr 2014 die chronische ischämische Herzkrankheit und der akute MI. An vierter, siebter und zehnter Stelle standen die Herzinsuffizienz, die hypertensive Herzkrankheit und der Schlaganfall (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Die 10 häufigsten Todesursachen in Deutschland im Jahr 2014

Rang	Todesursache	Gestorbene	
		Anzahl	Anteil (%)
1	Chronische ischämische Herzkrankheit	69 890	8,0
2	Akuter Myokardinfarkt	48 181	5,5
3	Bösartige Neubildung der Bronchien & Lunge	45 049	5,2
4	Herzinsuffizienz	44 551	5,1
5	Sonstige chronische obstruktive Lungenkrankheit	27 008	3,1
6	Nicht näher bezeichnete Demenz	24 867	2,9
7	Hypertensive Herzkrankheit	22 859	2,6
8	Bösartige Neubildung der Brustdrüse (Mamma)	17 804	2,1
9	Bösartige Neubildung des Kolons	16 899	1,9
10	Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet	16 753	1,9

Quelle: in Anlehnung an Statistisches Bundesamt 2014a

Nach aktuellem Verständnis ist davon auszugehen, dass der grundlegende pathophysiologische Prozess der klassischen kardiovaskulären Erkrankungen, denen die Atherosklerose zugrunde liegt, keine Geschlechtsunterschiede aufweist. Sowohl experimentelle als auch klinische Studien zeigen, dass es jedoch

hinsichtlich der Inzidenzrate kardiovaskulärer Erkrankungen geschlechtsspezifische Unterschiede gibt. Die chronische ischämische Herzkrankheit als Todesursache steht bei Männern und Frauen an erster Stelle. Der akute MI und die Herzinsuffizienz folgen bei Männern an dritter bzw. vierter Stelle (Statistisches Bundesamt 2014b). Bei Frauen verhält sich die Rangfolge für die Herzinsuffizienz und den MI reziprok. Die hypertensive Herzkrankheit als Mortalitätsursache folgt beim weiblichen Geschlecht an sechster Stelle; an neunter und zehnter Position stehen die arrhythmischen Herzerkrankungen bzw. der Schlaganfall (Statistisches Bundesamt 2014c). Die drei zuletzt genannten Herz-Kreislauf-Erkrankungen fallen jedoch bei Männern nicht unter die 10 häufigsten Todesursachen (Statistisches Bundesamt 2014b).

Diese Verteilung ist nicht nur in Deutschland zu beobachten. Weltweit sind Herz-Kreislauf-Erkrankungen noch vor onkologischen Erkrankungen die häufigsten Todesursachen (Go et al. 2013; Mikkola et al. 2013; Prugger et al. 2006). Weltweit starben im Jahr 2004 ca. 32 % der Frauen und ca. 27 % der Männer an einer kardiovaskulären Erkrankung; auf europäischer Ebene waren es 54 % der Frauen und 43 % der Männer. Damit ist die absolute Anzahl an Frauen, die an Herz-Kreislauf-Erkrankungen sterben, höher als die der Männer. Mit dem Bevölkerungswandel hin zu einer immer älter werdenden Bevölkerung, in der Frauen durchschnittlich eine längere Lebenserwartung als Männer haben, wird vermutet, dass diese Zahlen weiter steigen werden (Vaccarino et al. 2011).

Obwohl mehr Frauen an Herz-Kreislauf-Erkrankungen versterben, besteht bei Männern in jeder Altersdekade generell ein höheres Risiko für das Auftreten dieser Erkrankungen (Go et al. 2013; Mikkola et al. 2013; Mosca et al. 2011; Vaartjes et al. 2011; Lloyd-Jones et al. 1999)

In der Literatur wird intensiv darüber diskutiert, warum Männer ein höheres Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung als Frauen im vergleichbaren Alter aufweisen. Dabei ist nicht klar, ob die weiblichen Hormone, wie z. B. das Östrogen, einen Schutz vor Herz-Kreislauf-Erkrankungen bieten. Dies wird unterstützt durch die – wenngleich umstrittene – Beobachtung, dass die Inzidenzrate für kardiovaskuläre Ereignisse bei Frauen postmenopausal stark ansteigt. Der Einsatz von Hormonersatztherapien hat bekanntermaßen zu widersprüchlichen Ergebnissen

geführt (Go et al. 2013; Vaccarino et al. 2011). Eine Arbeitsgruppe um Vaccarino hat in diesem Kontext die Wirkung des Hormons Östrogen auf das kardiovaskuläre System bei Frauen aus unterschiedlichen Perspektiven diskutiert. So wird u.a. berichtet, dass Östrogen den Reparaturmechanismus der Arterienwände verbessert und die Entwicklung von Atherosklerose verhindert. Außerdem vermindert es den systemischen vaskulären Widerstand, verbessert sowohl die koronare als auch periphere Endothelfunktion und beugt koronararteriellen Spasmen vor. Zusätzlich hat Östrogen vasodilatative Eigenschaften, indem es die Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) beschleunigt (Vaccarino et al. 2011). Diese und andere positive Eigenschaften des Östrogens lassen annehmen, dass eine Hormonersatztherapie für postmenopausale Frauen das Risiko für die Manifestation einer kardiovaskulären Erkrankung reduziert. Initiale Beobachtungsstudien schienen diese Hypothese durch einen Inzidenzrückgang für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Frauen, die eine Hormonersatztherapie erhielten, zu bestätigen. Allerdings hat sich gezeigt, dass die Hormonersatztherapie komplexe und zum Teil sogar gegensätzliche biologische Effekte mit sich bringt. Diese Effekte sind abhängig von vielen Faktoren, so etwa von der Einnahmedosis und dem Alter der Frauen zu Beginn der Einnahme der Substitute. Eine orale Gabe der Hormone führte sogar zu einer Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP), welches als Biomarker ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen repräsentiert (Writing Group for the Women's Health Initiative 2002; Herrington 1999; Grady et al. 1998). Somit scheinen die weiblichen Geschlechtshormone allein keine ausreichende Erklärung für geschlechtsspezifische Unterschiede in der Prävalenz und Ausprägung kardiovaskulärer Erkrankungen zu bieten.

Frauen sind nach absoluten Zahlen stärker von kardiovaskulären Erkrankungen betroffen und sterben ebenfalls öfter an dieser Erkrankungsgruppe als Männer. Die Krankenhausaufenthalte mit der Indikation für eine Herzinsuffizienz und einem Schlaganfall sind ebenso für Frauen häufiger (Roger et al. 2011). Bei Männern hingegen werden mehr Krankenhausaufenthalte aufgrund von KHK und MI verzeichnet (Ford und Capewell 2007). In den letzten Dekaden entwickelte sich das kardiovaskuläre Risiko für Männer zurück, wohingegen es für Frauen anstieg (Towfighi et al. 2009).

Die *Framingham-Heart-Studie* nahm von 1971 bis 1975 insgesamt 7.733 Probanden im Alter zwischen 40–94 Jahren auf. Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war, dass die Probanden in ihrem bisherigen Leben noch nicht an einer KHK erkrankt waren. Die Studienteilnehmer wurden im weiteren Verlauf ihres Lebens regelmäßigen Untersuchungen unterzogen, um das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen zu dokumentieren. Die Studie kommt zu dem Ergebnis, dass Männer im Alter von 40 Jahren ein Lebenszeitrisiko von 48,6 % (95 % Konfidenzintervall (KI) 45,8 bis 51,3) und Frauen von 31,7 % (95 % KI 31,2 bis 38,7) haben. Im Alter von 70 Jahren nimmt das Risiko für beide Geschlechter zwar ab, dennoch sind durchschnittlich einer von drei Männern und eine von vier Frauen von einer kardiovaskulären Erkrankung betroffen (Männer 34,9 %, Frauen 24,2 %) (Lloyd-Jones et al. 1999, 2004).

1.3 Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren und Geschlecht

Die *Interheart-Studie*, eine groß angelegte internationale Fall-Kontroll-Studie, untersuchte in 52 Ländern aus allen Kontinenten den Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und dem Auftreten eines akuten MI. Durchgeführt wurde die Studie vor dem Hintergrund, dass bisherige Studien, die den Einfluss von kardiovaskulären Risikofaktoren auf das Herz-Kreislauf-System untersuchten, vermehrt aus westlichen Industrieländern stammen und die Anwendbarkeit der Ergebnisse auf einkommensschwache und -mittelstarke Länder, die 80 % der weltweiten kardiovaskulären Erkrankungslast tragen, daher fragwürdig ist. Folgende leicht zu messende und modifizierbare Risikofaktoren wurden im Rahmen der *Interheart-Studie* erfasst: Rauchen, Hypertonie, abdominale Fettleibigkeit, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, psychosoziale Faktoren, Verzehr von wenig Obst und/oder Gemüse, Alkoholenuss und regelmäßige körperliche Aktivität. Insgesamt wurden 15.152 Fälle und 14.820 Kontrollen weltweit rekrutiert. Die Studie zeigt, dass die genannten Risikofaktoren für beide Geschlechter in jeder Altersdekade und in den verschiedenen Regionen der Welt – unabhängig von der ethnischen Herkunft – das Auftreten eines akuten MI begünstigen. Zu Exkludieren ist an dieser Stelle der Genuss von Alkohol, welcher z. T. in geringen

Mengen eine protektive Assoziation nachweist (Yusuf et al. 2004). Eines der stärksten Risikofaktoren ist das Rauchen (McQueen et al. 2008). Darauf folgen Diabetes mellitus, Bluthochdruck und psychosoziale Faktoren. Der BMI hat eine geringere Signifikanz als die abdominale Fettleibigkeit, welche durch die Waist-Hip-Ratio ($WHR = \text{Taillenumfang (cm)} / \text{Hüftumfang (cm)}$) gemessen wird. Das Risiko für das Auftreten eines akuten MI kann bereits dann gesenkt werden, wenn das Rauchen reduziert bzw. beendet würde. Der kumulative Effekt beim Auftreten von mehreren Risikofaktoren gleichzeitig ist ebenfalls deutlich geworden. Rauchen, Hypertonie und Diabetes erhöhen jeweils die Odds Ratio (OR) für einen akuten Herzinfarkt auf 13,01 (99 % KI 10,69 bis 15,83), verglichen mit Probanden, die keine Risikofaktoren aufweisen. Die Anzahl der Individuen ohne oder mit $\geq$ acht Risikofaktoren ist gering. Der Anteil der Individuen, die mit fünf Risikofaktoren belastet sind, liegt bei ca. 80 % (Yusuf et al. 2004).

Betrachtet man die Ergebnisse der *Interheart-Studie* im geschlechtsspezifischen Kontext, so ergeben sich für Männer und Frauen ähnlich starke Zusammenhänge zwischen dem Auftreten eines akuten MI und den Risikofaktoren Rauchen, Dyslipidämie, abdominale Fettleibigkeit, psychosozialer Stress und Ernährungsgewohnheiten. Hingegen zeigen die Faktoren Diabetes mellitus (OR 4,26, 99 % KI 3,51 bis 5,18) und Bluthochdruck (OR 2,95, 99 % KI 2,57 bis 3,39) beim weiblichen Geschlecht einen stärkeren Einfluss auf die Entstehung eines akuten Koronarsyndroms als beim männlichen Geschlecht (OR 2,67, 99 % KI 2,36 bis 3,02 bzw. OR 2,32, 99 % KI 2,12 bis 2,53). Außerdem scheint der protektive Effekt von Sport und Alkohol eine stärkere Gewichtung bei Frauen zu haben. Die *Interheart-Studie* macht deutlich, dass der negative Einfluss der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren auf das Herz-Kreislauf-System ein globales Problem mit deutlichen Geschlechtsunterschieden darstellt. 90 % der Männer und 94 % der Frauen weltweit weisen mindestens einen Risikofaktor auf (Yusuf et al. 2004).

1.3.1 Alter

Das Alter ist ein signifikanter Risikofaktor für beide Geschlechter, wobei es mit steigendem Alter zu einer Zunahme der Inzidenz für kardiovaskuläre

Erkrankungen kommt (Mikkola et al. 2013). Mit zunehmendem Alter leiden Menschen vermehrt unter Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, Atherosklerose oder KHK. Zusätzlich dazu entwickeln ältere Individuen weitere Komorbiditäten, wie z. B. Diabetes mellitus, Bluthochdruck oder Dyslipidämie, die sich als kardiovaskuläre Risikofaktoren ebenfalls negativ auf das Herz-Kreislauf-System auswirken.

Das Robert-Koch-Institut (RKI) stellt in seiner Studie *Gesundheit in Deutschland aktuell* (GEDA) fest, dass in der Altersgruppe der unter 44-jährigen Frauen die Prävalenz für eine KHK zwischen 0,5–0,7 % liegt. Männer derselben Altersgruppe haben eine Prävalenz von 0,5–1,4 %. Ein Ereignisanstieg für eine KHK ist in der Gruppe der 45–65-Jährigen zu erkennen. Dabei steigt die Prävalenz auf 3,5 % bei Frauen und 8,6 % bei Männern an. Frauen weisen mit 19,1 % einen starken Anstieg ab dem 65. Lebensjahr auf. Dennoch ist die Prävalenz immer noch niedriger als bei Männern mit 28,3 % (Robert-Koch-Institut 2011).

1.3.2 Hypertonie

Hypertonie ist gemäß der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als ein systolischer Blutdruck von ≥ 140 mmHg und ein diastolischer Blutdruck von ≥ 90 mmHg definiert. Bei etwa 50 % der MI, aber auch bei ca. zwei Drittel der zerebrovaskulären Insulte ist eine Hypertonie mitverantwortlich (Prugger et al. 2006). Ursachen für einen Bluthochdruck sind in 95 % der Fälle vermeidbare Lebensstilfaktoren. So führen u. a. Übergewicht, fehlende körperliche Aktivität, vermehrter Alkoholkonsum, Rauchen, starker Salzverzehr, Stress und eine verringerte Kaliumzufuhr zu einem Hypertonus. Bei der primären bzw. essentiellen Hypertonie liegt keine organische Ursache zugrunde. Das Alter und die genetische Disposition sind nicht modifizierbare Einflussfaktoren, die ferner eine Rolle für die Entwicklung einer primären Hypertonie spielen. Diese Faktoren verstärken zusätzlich den Einfluss der lebensstilabhängigen Risikogrößen (Prugger et al. 2006). Hypertonie als kardiovaskulärer Risikofaktor manifestiert sich bereits in jüngeren Altersgruppen. Mit steigendem Alter nimmt die Prävalenz stetig zu. Männer zeigen in den Alterskollektiven bis 60 Jahre höhere Anteile als Frauen. Letztere leiden dagegen ab dem 60. Lebensjahr anteilmäßig häufiger an einer

Hypertonie als Männer. Allerdings werden beim weiblichen Geschlecht generell häufiger antihypertensive Therapien durchgeführt als beim männlichen (Pühringer et al., 2006; Thefeld 2000). In der *Interheart-Studie* wird der Hypertonus als starker Prädiktor für einen akuten MI eingestuft. Die Studie ergab, dass der Bluthochdruck bei Frauen ein höheres Risiko für einen MI birgt als bei Männern. Das attributable Risiko einer Bevölkerung (PAR) – ein Maß dafür, wie stark die Mortalität einer Bevölkerung zurückginge, wenn ein Risikofaktor vollständig eliminiert würde – ergibt für Frauen 29 % und für Männer 14,9 % (Yusuf et al. 2004).

1.3.3 Übergewicht und Adipositas

Übergewicht und Adipositas zählen zu den klassischen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse. Männer sind in allen Altersdekaden häufiger als Frauen übergewichtig ($\text{BMI} \geq 25$ und $< 30 \text{ kg/m}^2$). Die Prävalenz für das männliche Geschlecht liegt bei ca. 50 %, die der Frauen bei ungefähr 30 %. Frauen haben dagegen ab dem 50. Lebensjahr eine höhere Prävalenz in der Kategorie Adipositas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Zusätzlich hat sich bei adipösen Frauen in allen Altersgruppen ein höheres abdominales Fettverteilungsmuster gezeigt als bei Männern (Thefeld 2000). Die *Nurses' Health Study* untersucht den Sachverhalt des steigenden Körpergewichts beim weiblichen Geschlecht mit fortschreitendem Alter. Dabei zeigt sich, dass mit einem erhöhten BMI das kardiovaskuläre Risiko steigt. Bereits ein moderates Übergewicht wird mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert. Frauen mit einem BMI zwischen 23 und 25 kg/m^2 haben ein ca. 50%ig höheres KHK-Risiko als Frauen derselben Altersgruppe mit einem BMI $< 21 \text{ kg/m}^2$ (Willett et al. 1995). Studien haben ergeben, dass Männer mit einem BMI von 25 bis 29 kg/m^2 im Alter von 40–75 Jahren ein 72%ig höheres KHK-Risiko aufweisen als Männer im selben Alter ohne Übergewicht (Halle et al. 2000; Rimm et al. 1995). Das Fettverteilungsmuster spielt dabei eine erhebliche Rolle. Mit einem erhöhten abdominalen Fettanteil werden ein pro-atherogenes Lipidprofil, metabolische (Insulinresistenz) und hämostatische (Hyperkoagulabilität) Dysfunktionen sowie eine erhöhte Inzidenz

für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert (Pischon et al. 2008; Thefeld 2000; Halle et al. 2000; Nielsen und Jensen 1997; Lapidus et al. 1984).

1.3.4 Diabetes mellitus

Übergewicht und Adipositas begünstigen nicht nur die Entstehung einer Hypertonie, sondern auch die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2. Weltweit nimmt die Prävalenz von Diabetes mellitus für beide Geschlechter stetig zu. So litten im Jahr 1980 8,3 % der Männer und 7,5 % der Frauen weltweit an einem Diabetes mellitus. Im Jahr 2008 lagen die Zahlen bereits bei 9,8 % (Männer) bzw. 9,2 % (Frauen) (Tobias 2011). Es werden deutliche Geschlechtsunterschiede des Risikofaktors Diabetes beschrieben. So besteht bei Frauen, die an einem Diabetes mellitus erkranken, grundsätzlich ein höheres kardiovaskuläres Risiko als bei Männern mit vergleichbarem Gesundheitszustand und Alter. Männer scheinen bereits in jüngeren Jahren und mit einem geringeren BMI ein höheres Risiko als Frauen zu haben, an einem Diabetes mellitus zu erkranken.

Diabetes-assoziierte Risikofaktoren auf vaskulärer Ebene sind erhöhte Inflammation, prothrombotische Veränderungen und Hypertonie. Das relative vaskuläre Risiko ist bei Frauen höher als bei Männern (Frauen 3–6-fach und Männer 2–3-fach) (Kautzky-Willer et al., 2012). In der *Interheart-Studie* ergeben sich für das PAR beim Diabetes mellitus für Frauen fast doppelt so hohe Werte wie für Männer (19,1 % bzw. 10,1 %) (Yusuf et al. 2004).

Dabei haben Patienten mit dieser Erkrankung ein durchschnittlich etwa 2–4-fach höheres Risiko als gesunde Menschen, an einer KHK zu erkranken (The Emerging Risk Factor Collaboration 2003; Haffner et al. 1998). Unterdessen ist bei Männern, die unter einem Diabetes mellitus leiden, die Inzidenz für einen MI 3,7-fach höher als bei nicht betroffenen Männern. Bei diabeteskranken Frauen ist das Risiko für das Erleiden eines MI 5,9-fach höher als bei Frauen, die keine Zuckerkrankheit haben (Resl und Clodi 2010).

Bei der Betrachtung von Typ-1- und Typ-2-Diabetikern werden ebenfalls Unterschiede in der Prävalenz für KHK festgestellt. So leiden 9 % der Männer und 10 % der Frauen mit Typ-1-Diabetes an einer KHK. Im Vergleich dazu liegt die

Prävalenz für Typ-2-Diabetiker bei 40 % für Männer und bei 45 % für Frauen (Resl und Clodi 2010).

Darüber hinaus haben zuckerkrank Menschen ein 2–5-fach erhöhtes Risiko, einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden (Resl und Clodi 2010). Etwa 20 % der Diabetes-Patienten weisen eine pAVK auf (Beks et al. 1995).

Kautzky-Willer et al. führten im Jahr 2013 eine Querschnittstudie (n = 225 Patienten) durch, bei der sie im Rahmen einer geschlechtsspezifischen Betrachtung Typ-1-Diabetiker in den Fokus ihrer Untersuchung rückten. Die Studie kommt zu dem Ergebnis, dass Frauen im Vergleich zu Männern vermehrt unter einer Hyperlipidämie leiden. Mikro- und makrovaskuläre Komplikationen sind bei beiden Geschlechtern in gleichem Maße gegeben. Frauen zeigen eine schlechtere Medikamenten-Compliance als Männer. Zusätzlich erhalten Frauen weniger Statine und Aspirin. Diese Studie zeigt, dass Frauen mit einem Typ-1-Diabetes schlechter therapiert werden können und somit zusätzlich einem höheren kardiovaskulären Risiko ausgesetzt sind (Kautzky-Willer et al. 2013).

1.3.5 Dyslipidämie

Eine führende Ursache für die Entwicklung einer Atherosklerose ist die Dyslipidämie, bei der das Verhältnis der unterschiedlichen Lipide und Lipoproteine im Plasma gestört ist. Etwa 70 % der Individuen mit einer KHK weisen einen solchen gestörten Lipoproteinstoffwechsel auf (Mathes und Thiery 2005).

Zur Beurteilung der Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen in der Bevölkerung bedient man sich der Auswertung des Gesamtcholesterins und des High Density Lipoprotein-Cholesterins (HDL-Cholesterin). Die Dyslipidämie zählt weltweit zu den einflussreichsten Risikofaktoren für die Entwicklung einer KHK (Yusuf et al. 2004). Fettstoffwechselstörungen treten häufiger bei Frauen als bei Männern auf (Scheidt-Nave et al. 2013; Babitsch et al. 2008).

Laut den Ergebnissen der vom RKI durchgeführten Studie *Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)* weisen Frauen im Durchschnitt höhere Gesamtcholesterinwerte als Männer auf (205,1 mg/dl (5,30 mmol/l) vs. 200,1 mg/dl (5,17 mmol/l)). Höhere Werte bestehen bei Frauen in fast allen Altersgruppen (Ausnahme 30–44-Jährige). Betrachtet man die Werte der Frauen im

Altersverlauf, erkennt man, dass der Mittelwert für das Gesamtcholesterin kontinuierlich und signifikant mit dem Alter steigt. Bei Männern gibt es einen bedeutsamen Sprung zwischen der jüngsten Altersgruppe und dem darauffolgenden Alterskollektiv (30–44-Jährige). In höheren Altersdekaden ergeben sich für Männer durchschnittlich keine weiteren maßgeblichen Erhöhungen der Cholesterinwerte (Scheidt-Nave et al. 2013).

Jedoch ist das HDL-Cholesterin bei Frauen im Mittel gleichsam höher (60,9 mg/dl (1,57 mmol/l)) als bei Männern (49,1 mg/dl (1,27 mmol/l)) (Jousilahti et al. 1999). Grundsätzlich ist zu konstatieren, dass das HDL-Cholesterin bei Frauen keine altersabhängige Veränderung erfährt. Bei Männern hingegen zeigten sich ab dem 45. Lebensjahr höhere Werte als bei dem jüngeren Kollektiv (Scheidt-Nave et al. 2013).

Unabhängig von Geschlecht und Alter spricht man von einem erhöhten Cholesterin ab Werten von > 190 mg/dl. In der DEGS1-Studie weisen 56,6 % der Männer und 60,5 % der Frauen erhöhte Cholesterinwerte von > 190 mg/dl auf. Die Überschreitung dieses Wertes zeigen bereits ein Drittel der Frauen in jüngeren Altersgruppen. Die Prävalenz steigt signifikant bis ins älteste Kollektiv, in dem fast 80 % der Frauen Werte von > 190 mg/dl haben. Bei den männlichen Probanden hingegen gibt es einen plötzlichen Sprung von der jüngsten Gruppe in die nächst höhere Altersgruppe, dann allerdings bleiben die Anteile in etwa konstant. Sehr hohe Cholesterinwerte von > 240 mg/dl weisen 17,9 % der Männer und 20,3 % der Frauen auf. Auch hier verhält sich die Prävalenzentwicklung im Alter bei beiden Geschlechtern wie oben beschrieben (Scheidt-Nave et al. 2013).

1.3.6 Rauchen

Laut Lampert haben verschiedene Studien zum Thema Rauchen in der deutschen Bevölkerung ähnliche Ergebnisse zur geschlechts- und altersabhängigen Prävalenz des Rauchens hervorgebracht (Lampert 2013). Dabei ist der Anteil der männlichen Raucher in der deutschen Bevölkerung in jeder Altersgruppe höher als der Anteil der Frauen. Studien des RKI (*GEDA-Studie* und *DEGS1*) zufolge rauchen ca. 33 % der Männer und 26 % der Frauen in Deutschland täglich oder gelegentlich (Lampert et al. 2013; Lampert 2011).

Weltweit bilden Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die auf Basis eines Fumatoriums entstanden sind, die häufigsten tabakassoziierten Todesfälle (Ezzati et al. 2005).

Die mit dem Rauchen assoziierten physiologischen Veränderungen führen zu einem Zustand des oxidativen Stresses, da freie Sauerstoffradikale das im Endothel als Vasodilatator fungierende Stickstoffmonoxid (NO) angreifen und inaktivieren. Zusätzlich ist die Sauerstofftransportkapazität des Blutes verringert, da das in Zigaretten vorhandene Kohlenmonoxid eine 4–6%ige Carboxyhämoglobinbildung verursachen kann (Czernin et al. 1995). Konsekutiv kommt es zu einer Vasokonstriktion und möglicherweise zu einer Entwicklung von Gefäßspasmen in den Koronararterien und in den peripheren Gefäßen. Folgen sind eine verminderte NO-Bioverfügbarkeit, eine endotheliale Dysfunktion und eine gestörte Gefäßhomöostase (Heitzer und Meinertz 2005).

Bei Rauchern zeigt sich ein modifiziertes Lipidprofil. Dabei ist das HDL erniedrigt (Schröder et al. 2002), und das Low Density Lipoprotein (LDL) erfährt eine oxidative Veränderung (Frei et al. 1991). In dieser Form verstärkt es die Atherosklerosebildung (Yokode et al. 1988).

In der Lunge verursacht der Tabakkonsum eine lokale inflammatorische Reaktion und induziert eine systemische Entzündungsreaktion. Daraus folgt eine bis zu 25%ige Erhöhung von aktivierten Leukozyten und ein erhöhtes CRP (Petitti und Kipp 1986), die in Verbindung mit einer Endotheldysfunktion den Entzündungsprozess weiter stimulieren (Shen et al. 1996; Weber et al. 1996).

Weiterhin sind bei Rauchern Gerinnungsfaktoren wie das Fibrinogen dysreguliert, sodass ein erhöhtes Risiko für die Bildung von Thromben besteht. Dies ist eine mögliche Erklärung für die erhöhte Inzidenz von Herzinfarkten und Schlaganfällen bei Rauchern (Sambola 2003; Matetzky et al. 2000; Newby et al. 2001; Fusegawa et al. 1999; Kannel et al. 1987).

Rauchen zählt bei Frauen zu den einflussreichsten Risikofaktoren für die Manifestation eines MI. Betrachtet und vergleicht man Herzinfarktpatientinnen mit gesunden Frauen, so ist der Anteil der Raucherinnen im Herzinfarkt-Kollektiv 4-fach höher. Nach der *Nurses Health Study* ist das Risiko eines MI bei rauchenden Frauen, die zusätzlich orale Kontrazeptiva einnehmen (in Abhängigkeit zu der Anzahl der konsumierten Zigaretten), 3–20-fach höher als bei Nichtraucherinnen (Stangl 2002). Ein direkter negativer Effekt auf die kardiale Funktion sowie eine

Beschleunigung des atherosklerotischen Prozesses und der frühzeitige Eintritt der Menopause können mögliche Erklärungsaspekte für das erhöhte MI-Risiko darstellen (Babitsch et al. 2008).

1.4 Intermediäre Phänotypen

Intermediäre Phänotypen sind definiert als im Laufe des pathophysiologischen Prozesses entstehende Modifikationen im Herz-Kreislauf-System, von denen angenommen wird, dass sie kardiovaskuläre Erkrankungen begünstigen und Zwischenschritte im Krankheitsentstehen darstellen können. Quantifiziert werden vaskuläre und kardiale Veränderungen, die sowohl strukturelle als auch funktionelle Anpassungen und subklinische Störungen der normalen Biologie der Organsysteme darstellen.

Zu den vaskulären intermediären Phänotypen zählen zunächst atherosklerotische Gefäßveränderungen, die strukturell durch die Intima-Media Dicke (IMT) und funktionell durch den Knöchel-Arm-Index (Ankle-Brachial-Index, ABI) dargestellt werden. Die Messung der IMT erfolgt mittels Ultraschall. Dabei wird die Dicke der lumennahen Schichten (Tunica intima und media) der Karotiden gemessen. Somit ist es möglich, Aussagen über artherosklerotische Prozesse zu treffen (Sinning et al. 2011; Hodis 1998). Der ABI setzt die systolischen Blutdrücke der unteren und oberen Extremitäten ins Verhältnis zueinander und gibt ferner Aufschluss über das Vorhandensein von atherosklerotischen Gefäßveränderungen sowie einer möglichen pAVK (Diehm et al. 2007). Die endotheliale Dysfunktion wird ebenfalls zu den vaskulären intermediären Phänotypen gezählt und anhand der fluss-medierten Dilatation (FMD), der peripheren arteriellen Tonometrie (PAT) und der PAT-Ratio gemessen (Schnabel et al. 2011, 2012; Sinning et al. 2011). Die FMD erfasst die Gefäßerweiterung und damit die Reaktivität mittels Ultraschall nach einer kurzzeitigen Ischämiephase, herbeigeführt durch Okklusion z. B. der Arteria (A.) brachialis unter Zuhilfenahme einer Blutdruckmanschette (Schnabel et al. 2011). Die PAT und deren Index erfasst die Pulsamplitude bzw. setzt die postischämische Pulsamplitude nach suprasystolischer Okklusion ins Verhältnis zur Grundpulsamplitude (Hamburg et al. 2008). Diese wird in der im weiteren

Verlauf der Arbeit betrachteten *Gutenberg-Gesundheitsstudie* volumenplethysmographisch am Finger gemessen.

Zu den strukturellen intermediären Phänotypen am Herzen zählt u. a. die Hypertrophie bei langjährigem Hypertonus. Das Normalgewicht der linksventrikulären (LV) Masse liegt für Männer unter Einbeziehung des Septums bei 151 g und für Frauen bei 128 g (Bove et al. 1966). Funktionelle Störungen am Herzen, wie z. B. eine systolische oder diastolische LV-Funktionsstörung, geben beispielsweise eine reduzierte Ejektionsfraktion (EF) bzw. abnorme Blutflussgeschwindigkeiten an der Mitralklappe (E/E') wieder und werden mittels Echokardiographie erfasst. Dabei werden für die LV-EF Werte $\geq 55\%$ (Lang et al. 2005) und für die $E/E' < 8$ (Bibra und Paulus 2016) als normal betrachtet. Eine Affektion des Erregungsbildungs- und Leitungssystems wird im EKG dargestellt (Wild et al. 2010; Natori et al. 2006). Für die PR-Strecke ist eine Dauer von 0,1 bis 0,2 s als normwertig zu beurteilen. Die QRS-Dauer beträgt physiologisch max. 0,1 s (Horacek 2013).

Für die meisten intermediären Phänotypen werden Geschlechtsunterschiede beschrieben. Die *Heinz-Nixdorf-Recall-Studie*, eine bevölkerungsbezogene Untersuchung, die sich mit den subklinischen Zeichen der Atherosklerose befasst und als subklinische Parameter u. a. die IMT und den ABI herangezogen hat, kommt zu dem Ergebnis, dass Männer und Frauen mit einer KHK nicht nur ein höheres Risikoprofil besitzen, sondern sich das Risikoprofil auch in den intermediären Phänotypen widerspiegelt. So erkrankten gemäß der Studienergebnisse Männer und Frauen ohne eine KHK seltener an einer pAVK ($ABI < 0,9$; 1,8 % Männer; 0,4 % Frauen) als Männer und Frauen mit einer KHK (24 % Männer; 18,2 % Frauen) (Erbel et al. 2008).

Die *MESA-Studie* in den USA hat sich ebenfalls mit dieser Thematik auseinandergesetzt. Auch hier ergeben sich geschlechtsspezifische Unterschiede. Die Durchschnittswerte des ABI liegen für beide Geschlechter in der Norm. Allerdings ist der Anteil der Probanden mit einem grenzwertigen ABI (0,9–0,99) und einem niedrig-normalen ABI (1,0–1,09) bei Frauen (10,3 % bzw. 35,5 %, $p < 0,001$) fast doppelt so hoch wie bei den männlichen Teilnehmern (4 % bzw. 21,1 %, $p < 0,001$) (McDermott et al. 2005). Nach den Ergebnissen der

Framingham Heart Study weisen Männer höhere Werte für die PAT auf als Frauen. Die PAT-Ratio ergibt eine inverse Assoziation zum männlichen Geschlecht (Hamburg et al. 2008).

Hinsichtlich der LV-Funktion zeigen sich in der *MESA-Studie* geschlechtsabhängige Werte. Frauen haben laut der Studienergebnisse durchschnittlich eine höhere EF ($71,8 \pm 5,6\%$) und eine geringere LV-Masse ($113,6 \pm 24,2$ g) als Männer ($67,2 \pm 7,2\%$, $163,8 \pm 35,8$ g). Die geschlechtsspezifischen Unterschiede für diese Parameter können auch dann noch beobachtet werden, wenn diese ins Verhältnis zur Körperoberfläche und zum BMI gesetzt werden. Zusätzlich kristallisiert sich heraus, dass mit steigendem Alter das LV-Volumen und die Masse geschlechtsunabhängig zunehmen. Diese altersabhängigen und physiologischen Aspekte sollten bei der Risikoeinschätzung für kardiovaskuläre Erkrankungen berücksichtigt werden (Natori et al. 2006).

Basierend auf den oben angeführten Daten aus der Literatur wird die Hypothese aufgestellt, dass nicht-invasive Untersuchungen der intermediären Phänotypen, die in einer großen populationsbasierten Kohorte möglich sind, einen Aufschluss über das Ausmaß teilweise noch subklinischer pathophysiologischer Prozesse geben und deutliche Geschlechtsunterschiede zeigen. Zudem wird untersucht, ob die geschlechtsspezifische Verteilung der klassischen Risikofaktoren eine unterschiedliche Disposition der intermediären Phänotypen und ihrer Assoziation mit klinisch manifesten kardiovaskulären Erkrankungen erklärt.

Für die Bearbeitung der Hypothese der vorliegenden Arbeit wurden folgende intermediäre Phänotypen erhoben:

Intima-Media-Dicke (IMT), Knöchel-Arm-Index (ABI), Durchmesser der A. brachialis, flussmedierte Vasodilatation (FMD), Pulsamplitude (PAT), PAT-Ratio, linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF), linksventrikuläre Masse (LV-Masse), PR-Intervall, QTc-Zeit und E/E'.

2 Methoden

Zur Bearbeitung der Hypothese dieser Arbeit wurden die Ausgangsdaten von 5.000 Probanden der *Gutenberg-Gesundheitsstudie (GHS)* herangezogen.

2.1 Studiendesign

Die *GHS* ist eine prospektive, populationsbasierte und monozentrische Kohortenstudie, die im Jahr 2007 begann und an der bisher insgesamt 15.010 Probanden teilgenommen haben. Bei den Teilnehmern handelt es sich um eine repräsentative Stichprobe aus der Bevölkerung der Stadt Mainz und dem Landkreis Mainz-Bingen.

Die *GHS* lässt sich in drei Studienabschnitte untergliedern:

Im ersten Studienabschnitt, der sogenannten Baseline-Untersuchung, werden die Teilnehmer im Rahmen eines fünfstündigen Untersuchungsprogramms im Studienzentrum über den Studienverlauf und die vorgesehenen Untersuchungen aufgeklärt sowie körperlich untersucht. Bei dieser Untersuchung durchlaufen die Probanden insgesamt sechs Stationen. Die einzelnen Stationen werden von geschulten und zertifizierten Mitarbeitern belegt, die in einem vorgegebenen Zeitraum und unter Einhaltung von Standard Operating Procedures (SOPs) jeden Studienteilnehmer unter gleichen Umgebungsbedingungen untersuchen.

Im zweiten Studienabschnitt werden die Probanden 2,5 Jahre nach der Baseline-Untersuchung im Rahmen eines Computer-assistierte persönlichen Gesprächs (CAPI) interviewt.

Im dritten und somit letzten Studienabschnitt, der nach weiteren 2,5 Jahren folgt, werden die Studienteilnehmer erneut zu einer Untersuchung in das Studienzentrum eingeladen. Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass Ergebnisse der Nachbeobachtung zum Zeitpunkt der Datenerhebung für diese Arbeit nicht vorlagen.

Primäre Endpunkte der *GHS* sind das erstmalige Entstehen eines MI und der kardiale Tod (Wild et al. 2012).

Der zeitliche Ablauf der *GHS* ist in der nachfolgenden Abbildung grafisch dargestellt.

Zeitraahmen der GHS

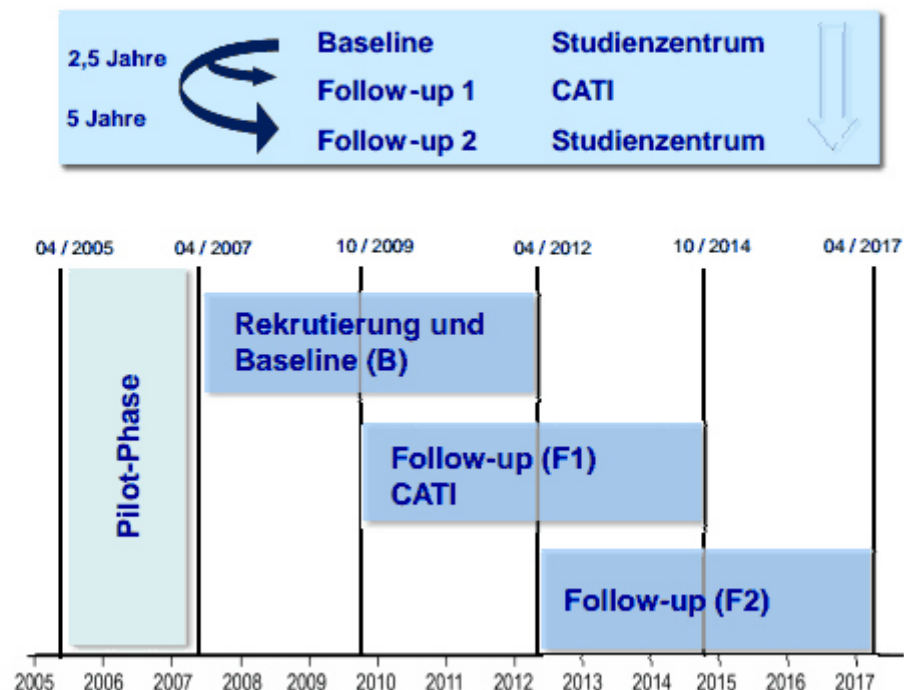


Abbildung 1: Zeitlicher Ablauf der GHS

2.1.1 Studienziel

Die GHS untersucht die bisher bekannten Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und bewertet potenzielle präventive Untersuchungen, die zur Früherkennung von kardialen Erkrankungen beitragen. Somit sollen Kenntnisse über neue Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen gewonnen sowie neue diagnostische, nicht-invasive Verfahren zur Erfassung von intermediären Phänotypen, die Teil des pathophysiologischen Prozesses sind, betrachtet werden. Das primäre Ziel der GHS ist eine für jedes Individuum verbesserte Risikovorhersage für eine kardiale Erkrankung (Wild et al. 2012).

2.1.2 Teilnehmerrekrutierung

Die potenziellen Teilnehmer der *GHS* wurden per Zufallsstichprobe aus dem Einwohnermeldeamt gezogen. Dabei wurden männliche und weibliche Bewohner der Stadt Mainz und des Landkreises Mainz-Bingen im Verhältnis 1:1 rekrutiert. Es erfolgte sowohl eine Alters- als auch eine Geschlechtsstratifizierung. Zur Altersschichtung der Probanden wurden vier Dekaden gebildet, die zu gleichen Teilen in die Zufallsstichprobe eingingen. Die Population der Zielregion umfasste im Jahr 2007 und zu Beginn der *GHS* 397.796 Einwohner (Stadt Mainz $n = 196.425$, Landkreis Mainz-Bingen $n = 201.371$). Die Zielgruppe ($n = 210.867$) bildeten Männer und Frauen im Alter von 35 bis 74 Jahren. Um einen standardisierten und vergleichbaren Rekrutierungsprozess über die gesamte Zeit zu gewährleisten, wurden während der Rekrutierungsphase Teilstichproben mit den definierten Stratifizierungskriterien aus der Gesamtstichprobe gezogen.

Die bei der Zufallsstichprobe gezogenen Einwohner ($n = 35.008$) wurden postalisch über ihre mögliche Teilnahme an der *GHS* informiert. Nicht-Interessierte, die per Rückantwortkarte eine Teilnahme an der *GHS* ablehnten, wurden als sogenannte Non-Responder erneut mit der Bitte angeschrieben, in dem beigelegten Fragebogen die Gründe für die Nicht-Teilnahme zu notieren und in dem Freiumschlag an die Studienzentrale zurückzuschicken.

In der aktuell untersuchten Kohorte wurde eine Response-Rate von 67 % erzielt.

Zum Einschluss in die *GHS* mussten drei Kriterien erfüllt werden. Der Proband musste:

1. bei Einschluss zwischen 35 und 74 Jahre alt sein,
2. seinen Wohnsitz in der Stadt Mainz oder dem Landkreis Mainz-Bingen haben,
3. nach umfassender Aufklärung in der Studienzentrale sein schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie geben.

Ausschlusskriterien nach Ziehung über das Einwohnermeldeamt waren:

1. mangelnde Deutschkenntnisse,
2. Alter außerhalb der Altersbegrenzung,

3. physische und psychische Unfähigkeit zur Teilnahme an der Baseline-Untersuchung in der Studienzentrale.

2.1.3 Aufklärung

Zu den Einschlusskriterien in die *GHS* gehörte wie oben angeführt die schriftliche Einverständniserklärung der Teilnehmer, weshalb alle Studieninteressierten vor dem Beginn der Untersuchungen im Sinne der Good Clinical Practice in einem Gespräch unter vier Augen von einem qualifizierten Studienmitarbeiter über die vorgesehenen Untersuchungen und das Ziel der Studie aufgeklärt wurden. Außerdem wurde jedem Proband der vertrauliche Umgang mit seinen persönlichen Daten sowie mit seinem Biomaterial zugesichert. Das Aufklärungsgespräch fand in einem separaten, speziell dafür vorgesehenen Raum statt. Jedem Proband wurde im Rahmen des Gesprächs ausreichend Zeit eingeräumt, sich für oder gegen die Studienteilnahme zu entscheiden sowie offene Fragen zu klären.

2.1.4 Baseline-Untersuchung

Bei Erfüllung der Einschlusskriterien konnte mit der Baseline-Untersuchung begonnen werden. Dabei durchliefen die Probanden sechs Stationen, die nachfolgend überblicksartig dargestellt werden:

Station I: Untersuchung I

Medikamentenerfassung, Messung des Ruheblutdruckes und der Ruheherzfrequenz im Sitzen, Spirometrie, Messung des Kohlenmonoxid-Gehalts, Zahnplaque-Asservierung

Station II: Bildgebung I – Endothelfunktion

Messung der FMD, der PAT, des ABIs, des digitalen Volumenpulses, des Ruheblutdruckes und der Ruheherzfrequenz im Liegen

Station III: Untersuchung II

Anthropometrische Messung, Schreiben des EKGs, Messung der Körpertemperatur, Blut- und Uringewinnung

Nach der dritten Station erfolgte eine 30-minütige Pause, in der den Probanden die Möglichkeit gegeben wurde, eine Mahlzeit zu sich zu nehmen und ggf. zu rauchen. Außerdem wurden die Teilnehmer darum gebeten, in dieser Zeit den beim Aufklärungsgespräch ausgehändigten Fragebogen auszufüllen, in welchem private Umstände wie psychosoziale Belastung am Arbeitsplatz, psychische Störungen, Lebensereignisse, alltägliche Belastungen, soziale Integration, körperliche Aktivität sowie die individuelle Lebensqualität erfragt wurden. Durch die eigenständige Beantwortung des Fragebogens sollten falsche oder unvollständige Angaben seitens der Teilnehmer aufgrund von Schamgefühl oder Angst von vornherein verhindert werden.

Station IV: Bildgebung II – Echokardiographie

2D- und 3D-Echo, Sonographie der Karotiden

Station V: Computer-assistiertes persönliches Interview (CAPI)

Fragen zu: Soziodemographie, Krankengeschichte, Gesundheit, Inanspruchnahme von medizinischer Hilfe, Familienanamnese, Berufsanamnese, Gesundheitsverhalten (Abfragen von Risikofaktoren), täglicher psychischer und physischer Belastung, Lärmbelästigung und Feinstaubbelastung, Arbeitslärm, Wohnbedingungen, Umweltfaktoren, Hygiene, Beruf

Station VI: Augenuntersuchung

Messung von Visus und Refraktion, Spaltlampenmikroskopie, Tonometrie, Pachymetrie, Fundusfotografie, Perimetrie, Abnahme/Biobanking von Tränenflüssigkeit



Abbildung 2: Zeitlicher Ablauf der Baseline-Untersuchung

Nach Beendigung aller Untersuchungen führte ein medizinischer Fachangestellter das Entlassungsgespräch mit dem Teilnehmer. Außerdem erhielt der Proband die Befundung seiner Untersuchungen zur Besprechung mit dem Hausarzt.

Es wurden pro Tag 12–18 Teilnehmer in der Studienzentrale im Rahmen der Baseline-Untersuchung untersucht. An einem Samstag im Monat wurden Termine für Arbeitnehmer vergeben, die aufgrund ihrer Berufstätigkeit nicht an Werktagen an der Baseline-Untersuchung teilnehmen konnten.

2.1.5 Vorbereitung der Teilnehmer

Alle Probanden wurden gebeten, zwölf Stunden vor der Untersuchung keine fettreiche Mahlzeit mehr zu sich zu nehmen, mindestens acht Stunden vorher auf Alkohol und Sport zu verzichten und die letzte Mahlzeit maximal fünf Stunden vorher einzunehmen. Danach war es ihnen nur noch gestattet, Wasser zu trinken. Außerdem sollten die Teilnehmer mindestens zwei Stunden vor der Baseline-Untersuchung nicht mehr rauchen. Die Probanden durften ihre Medikamente wie gewohnt einnehmen, allerdings mussten sie auf Nahrungsergänzungsmittel und Vitaminsubstitute verzichten.

2.1.6 Ethik

Die unabhängige Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz prüfte und genehmigte vor Beginn der *GHS* alle geplanten Untersuchungen, den Studienablauf sowie den Inhalt der Informationshefte und Aufklärungsbögen.

Die Durchführung und Auswertung der Studie bzw. der Studienergebnisse richtete sich nach den Kriterien der Good Clinical Practice bzw. der Good Epidemiological Practice.

Alle Untersuchungen und Gespräche wurden von geschulten und zertifizierten Studienmitarbeitern nach festgelegten SOPs durchgeführt.

Jedem Probanden wurde im Aufklärungsgespräch erklärt, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig und ein Austreten jederzeit und ohne Begründung möglich sei. Alle Teilnehmer gaben schriftlich ihr informiertes Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

2.1.7 Datenschutz

Um die persönlichen Daten der Teilnehmer zu schützen, wurde den Probanden beim Aufklärungsgespräch randomisiert sowohl eine Studien- als auch eine Labor-Identifikationsnummer (ID-Nummer) zugeteilt. Beide ID-Nummern stehen in keinem Zusammenhang zueinander. Darüber hinaus lässt keine ID-Nummer Rückschlüsse auf private Daten wie z. B. den Namen, das Geburtsdatum oder ähnliche Informationen über den Probanden zu.

Außerdem scannte jeder Mitarbeiter an den jeweiligen Untersuchungsstationen lediglich den Barcode der Studien-ID des Teilnehmers, sodass eine anonymisierte Untersuchung möglich war und gleichzeitig Tippfehler bezüglich der Daten der Probanden vermieden werden konnten. Der Landesdatenschutzbeauftragte und die Datenschutzbeauftragte des Klinikums haben diese Vorgehensweise zuvor begutachtet und genehmigt.

2.2 Erhebung klassischer Risikofaktoren

Die klassischen Risikofaktoren (Alter, Rauchen, familiäre Disposition für einen Herzinfarkt) wurden sowohl anhand des standardisierten CAP-Interviews abgefragt als auch durch die anthropometrische Messung (BMI), die Blutuntersuchung (Diabetes, Dyslipidämie) und die nicht-invasiv gemessenen kardiovaskulären Funktionstests (Hypertonie) erfasst.

2.2.1 Computer-assistiertes persönliches Interview (CAPI)

An der fünften Untersuchungsstation der Baseline-Untersuchung fand das CAP-Interview statt. Dieses wurde von einem speziell hierfür geschulten Interviewer durchgeführt, der kein medizinisches Hintergrundwissen besaß. Lediglich der Studienmitarbeiter hatte Sicht auf den Monitor, während der Studienteilnehmer diesem gegenüber saß. Das Gespräch fand mit dem Teilnehmer unter vier Augen in einem dafür vorgesehenen Raum statt. Für das Interview waren 50 Minuten eingeplant, da verschiedene Themenkomplexe abgefragt wurden (s. Abschnitt 2.1.4).

Die Fragen wurden jedem Teilnehmer in einer fest vorgeschriebenen Reihenfolge vorgelesen. Für den Fall, dass ein Teilnehmer eine Frage nicht verstand, wurde ihm diese erneut vorgelesen. Allerdings wies der Mitarbeiter den Probanden darauf hin, die Fragen so zu beantworten, wie er sie verstanden habe. Konnte der Teilnehmer trotzdem die Frage nicht erfassen, konnte der Interviewer vereinzelte Hinweise zum besseren Verständnis geben. Als Hilfsmittel bei schwierigen Fragen bzw. Antworten wurden Antworttafeln eingesetzt. Hierbei handelte es sich u. a. um visuelle Analogskalen oder Listen mit Zahlen- oder Buchstabenkodierungen für sensible Daten wie z. B. das monatliche Einkommen. Über das Programm DAIMON (Dateneingabe im Online-Betrieb) wurden die Daten bzw. Antworten der Interviewten eingegeben.

Der Raucherstatus wurde mittels zweier Antwortmöglichkeiten kategorisiert. Es gab den Raucher und den Nicht-Raucher, wobei als Nicht-Raucher auch diejenigen erfasst wurden, die in der Vergangenheit geraucht hatten.

Die familiäre Disposition für einen MI umfasste Familienmitglieder ersten Grades. Dazu zählten männliche Familienmitglieder, die mit unter 60 Jahren einen

Herzinfarkt erlitten hatten, und weibliche Familienmitglieder, die beim Auftreten eines MI jünger als 65 Jahre waren.

Zur Erfassung eines Diabetes mellitus und einer Dyslipidämie wurde im Interview (zusätzlich zur Blutuntersuchung) nach einer bestehenden ärztlichen Diagnose gefragt. Anhand der medikamentösen Behandlung einer Hypertonie und einer Herzinsuffizienz wurden diese beiden Faktoren neben der nicht-invasiven Messung (Blutdruckmessung bzw. Echo) herangezogen.

Der soziale und wirtschaftliche Hintergrund der Probanden wurde anhand des Sozioökonomischen Status (SES) ermittelt (Lampert et al. 2013).

Um weitere klassische Risikofaktoren zu erfassen, wurde der Teilnehmer zusätzlich zu folgenden kardiovaskulären Erkrankungen befragt:

- Bestehendes Vorhofflimmern
- Erlittener MI und Schlaganfall
- Bekannte KHK
- Chronische Bronchitis und Asthma

2.2.2 Anthropometrische Messung

An der dritten Station fand die Messung der Körpergröße und des Körpergewichts statt. Dafür musste sich jeder Teilnehmer bis auf die Unterwäsche entkleiden.

Bei der Messung der Körpergröße kam der Messstab Seca 220 der Firma Seca (Deutschland) zum Einsatz. Jeder Teilnehmer wurde gebeten, sich mit geschlossenen Füßen und geradem Rücken an die Messlatte zu stellen, den Kopf gerade zu halten und den Blick nach vorne zu richten. Daraufhin wurde die Messlatte soweit heruntergeschoben, bis sie flach auf dem Kopf des Probanden auflag. Dies ermöglichte ein bis auf 0,1 cm genaues Ablesen der Körpergröße. Der ermittelte Wert wurde anschließend manuell in das elektronische Eingabeprogramm Case Report Form (eCRF-Programm) eingegeben.

Vor der Messung des Körpergewichts wurde die Waage überprüft. Hierbei wurde sichergestellt, dass sich die Eich-Luftblase in dem dafür vorgesehenen Kontrollkreis befand. Daraufhin wurde der Proband gebeten, sich auf die Waage zu stellen. Das Gewicht konnte von der digitalen Anzeige abgelesen und anschließend ebenfalls manuell in das eCRF-Programm eingegeben werden.

2.2.3 Blutdruckmessung

Die Blutdruckmessung der Probanden fand in einem mindestens 22°C warmen Raum in entspannter Atmosphäre statt. Zur Ermittlung der beiden Vitalparameter Ruhe-Blutdruck und Ruhe-Herzfrequenz wurde das Gerät Omron 705CP-li (Omron, Japan) verwendet.

Vor der Messung der Vitalparameter wurden die Studienteilnehmer umfassend über den genauen Ablauf der Messung informiert. Anschließend wurden diese gebeten, eine entspannte Sitzposition einzunehmen und die zuvor von Kleidung befreiten Arme je nach individueller Verfassung auf der Stuhllehne oder dem Oberschenkel abzulegen.

Zum Zwecke der Auswahl der richtigen Blutdruckmanschette wurde mit einem Maßband der Armumfang ermittelt. Die gewählte Manschette wurde daraufhin entlüftet und ca. 3 cm oberhalb der Ellenbeuge in Herzhöhe angelegt. Bei der Blutdruckmessung musste darauf geachtet werden, dass die Messergebnisse nicht von den Studienteilnehmern eingesehen werden konnten. Die Teilnehmer wurden gebeten, sich zu entspannen und nicht zu sprechen.

Insgesamt fanden drei Blutdruckmessungen statt, die erste nach einer Ruhephase von fünf Minuten, die zweite nach acht und die dritte nach elf Minuten. Die erste Messung wurde an beiden Armen durchgeführt. Die beiden weiteren Messungen wurden nur dann ebenfalls an beiden Armen vorgenommen, wenn bei der ersten Messung eine Blutdruckdifferenz zwischen rechtem und linkem Arm von mehr als 20 mmHg systolisch oder 15 mmHg diastolisch vorlag.

Abschließend erfolgte die Eingabe der Ergebnisse aus der Blutdruck- und Herzfrequenzbestimmung in das eCRF-Programm. Die Studienergebnisse erhielten die Probanden nach Beendigung aller drei Messungen.

2.3 Erhebung nicht-invasiv gemessener intermediärer Phänotypen

Die intermediären Phänotypen wurden mittels nicht invasiver Untersuchungen gemessen. Diese Untersuchungen führten ebenfalls geschulte und zertifizierte Mitarbeiter unter Einhaltung der jeweiligen SOPs durch.

Dabei wurden die peripheren und zentralen vaskulären Strukturen mittels IMT und ABI gewonnen und die Leitfähigkeit der Gefäße sowie die periphere Arterienfunktionalität mittels FMD und PAT erfasst. Echo und EKG sind bei der Ermittlung kardialer Strukturen und der Herzfunktion bzw. der atrialen und ventrikulären Leitfähigkeit gegenwärtig Goldstandard und bildeten somit Gegenstand der Untersuchung.

2.3.1 Vaskuläre Struktur und Funktion

2.3.1.1 Intima-Media-Dicke (IMT)

Hintergrund:

Vaskuläre Strukturen geben einen wichtigen Hinweis auf das Vorhandensein und Ausmaß atherosklerotischer Gefäßveränderungen. Die Tunica intima bildet die innere Zellschicht einer arteriellen Gefäßwand und die Tunica media die mittlere Schicht. Bei jungen und vaskulär gesunden Menschen liegen die Normwerte zwischen 0,5 und 0,7 mm. Ab dem 40. Lebensjahr nimmt die Dicke dieser Schichten alle zehn Jahre durchschnittlich um 0,1 mm zu. Werte größer 1,0 mm werden bereits als pathologisch eingestuft und bedürfen therapeutischer Maßnahmen. Eine Gefäßwandverdickung oder -verkalkung der Halsschlagadern kann zum Anheften von Blutfetten, Thromben oder Bindegewebe führen. Diese sogenannten Plaques können sich von der Gefäßwand lösen und in den Blutkreislauf geraten. Dabei können sie zu Gefäßverschlüssen an den Koronar- oder Hirngefäßen beitragen, die wiederum einen MI oder Schlaganfall auslösen können. Als nicht-invasiv gemessener intermediärer Phänotyp birgt ein pathologischer Befund der IMT ein erhebliches Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (Schnabel et al. 2011; Sinning et al. 2011; Touboul et al. 2007; Hodis 1998).

Prinzip:

Zur Messung der IMT werden die Karotis-Arterien mittels Ultraschall untersucht. Die Karotiden-Sonographie wird am liegenden Teilnehmer durchgeführt. Es werden beidseits die Arteriae carotis communis interna und externa hochauflösend sonographisch dargestellt. Hierdurch können Gefäßwandveränderungen wie z. B. Plaques ab 1 mm sichtbar gemacht werden.

Durchführung:

An Station 4 wurde die sonographische Darstellung der Karotiden am liegenden Probanden mittels des Ultraschallsystems iE33 von Philips Medical Systems durchgeführt. Der Hals des Studienteilnehmers sollte frei von Schmuck und Kleidung sein. Der Kopf wurde leicht überstreckt.

Zunächst wurde die A. carotis communis auf der rechten Seite dargestellt. Dabei wurde der Schallkopf proximal der Arterie angelegt und langsam bis zur Karotisgabel (Bifurcatio carotidis) geführt. Zur Sicherstellung, dass es sich um das richtige Gefäß handelt, wurde im Pulsed-Wave-Doppler (PW-Doppler) das Pulssignal betrachtet. Ab Beginn der Bifurkation wurde die IMT dargestellt. Waren Plaques ab 1,5 mm im Längs- und Querschnitt vorhanden, wurden diese Befunde dokumentiert. Daraufhin wurde zunächst mit der Untersuchung der A. carotis interna fortgefahren. Die Untersuchung der rechten Seite schloss mit der Befundung der A. carotis externa ab. Nach dem selben Procedere wurde die linke Halsseite sonographisch untersucht.

Der Durchschnitt der Wandmessungen beider Karotiden rechts und links ging als Messwert in die Auswertung ein.

2.3.1.2 Knöchel-Arm-Index (Ankle-Brachial-Index, ABI)

Hintergrund:

Die nicht-invasive Messung des ABI wird als diagnostisches Mittel zur Erfassung einer pAVK genutzt. Die pAVK gibt gleichsam einen Hinweis auf die Endothelfunktionalität und ist somit ein Risikomarker für Atherosklerose der Herzkranz- und Hirngefäße, Aneurysmen, Diabetes und Hypertonie. Die Verschlussdruckmessung gibt bei asymptomatisch verlaufender pAVK einen Hinweis auf eine generalisierte Atherosklerose (Diehm et al. 2007).

Prinzip:

Das Prinzip dieser nicht-invasiven Messung besteht darin, die systolischen Blutdrücke der unteren Extremitäten mit denen der oberen Extremitäten ins Verhältnis zu setzen. Die A. tibialis posterior liefert den systolischen Blutdruck der unteren Extremitäten. Dieser wird dividiert durch den Druck der A. brachialis des Armes auf derselben Seite:

$$\frac{\text{Systolischer Druck A. tibialis posterior}}{\text{Systolischer Druck A. brachialis}}$$

Die Normwerte liegen zwischen 1,0 und 1,1. In den Analysen wird die kontinuierliche Variable benutzt.

Durchführung:

Die Ermittlung des ABI fand an Station 2 statt. Dabei wurde der systolische Blutdruck beider Arme mithilfe des Blutdruckmessgerätes Omron HEM 705-CP II (Sphygmomanometer mit Aneroidmanometer) erfasst. Danach wurde die Blutdruckmanschette am Unterschenkel unterhalb der Wade angelegt. Der manuell geführte 8 MHz Dopplerstift (Handydop, Elcat) wurde an der A. tibialis angelegt. Bei deutlichem Pulssignal pumpete man die Manschette solange auf, bis das Signal verschwand. Daraufhin wurde der Druck aus der Manschette abgelassen und der Wert erfasst, ab dem das Pulssignal wieder erschien. Diese Messung führte man auch an beiden Beinen durch.

2.3.1.3 Fluss-medierte Dilatation (FMD)

Hintergrund:

Das Endothel ist eine einreihige Zellschicht in der Innenhaut der Blutgefäße. Diese Schicht übernimmt diverse Funktionen, die für ein intaktes Blutgefäßsystem von großer Bedeutung sind.

Das Endothel regelt die Weit- bzw. Engstellung der Blutgefäße mittels Bildung und Freisetzung von NO. Zusätzlich hemmt es das Anheften von Leukozyten und Thrombozyten an der Gefäßwand und ist weiterhin für die Hemmung von Entzündungsprozessen und das Wachstum von Gefäßmuskeln von Bedeutung.

Das NO spielt eine überaus wichtige Rolle im Funktionskreislauf der Vasodilatation, sodass eine verminderte Freisetzung oder Bildung zu einer Endotheldysfunktion führen kann, welche die Basis für die Entstehung einer Atherosklerose bildet (Wilde und Schnabel 2012; Schnabel et al. 2011).

Prinzip:

Durch das Entlangfließen des Blutes an der Gefäßwand entstehen Scherkräfte, die eine Freisetzung von NO entweder begünstigen oder hemmen können.

Das Prinzip der FMD beruht darauf, einen 6–8-fach verstärkten Blutfluss zu erzeugen (reaktive Hyperämie), der zu einer stärkeren NO-Freisetzung führt. Als Vasodilatator erweitert das NO den Gefäßdurchmesser.

Zunächst wird durch einen fünfminütigen Verschluss des Oberarmes mittels einer Blutdruckmanschette eine Minderdurchblutung (Ischämie) distal der Manschette erzeugt. Nach Lösen der Manschette steigt der Blutfluss in den zuvor ischämischen Gefäßen. Die nun verstärkten Scherkräfte am Endothel bewirken die Freisetzung von NO. Die maximale Gefäßerweiterung tritt nach ca. 60 Sekunden auf.

Somit bietet die FMD als nicht-invasiv gemessener intermediärer Phänotyp einen Hinweis auf eine Artherosklerose, die u. a. Ursache für einen MI und andere kardiovaskuläre Erkrankungen ist.

Durchführung:

Die Messung wurde an Station 2 parallel zur PAT durchgeführt. Dabei wurde die A. brachialis des rechten Armes untersucht. Die Messung fand in einem verdunkelten Raum bei einer Raumtemperatur von 22–25°C statt. Der Studienteilnehmer musste dabei gegebenenfalls seine Oberbekleidung ablegen.

Zur Durchführung der Endothelfunktionsmessung wurde sich eines HD11XE Ultraschallgerätes von Philips Ultrasound USA mit einem Linear-Array-L1-3 (Breitband 38 mm) Schallkopf, eines Gefäßduplex für 2D-Bildgebung und eines PW-Doppler zur Blutflussbestimmung bedient.

Vor Beginn der Messung musste der Patient 10 Minuten liegen, ehe mit der Stauung des rechten Oberarms mittels einer SC5 Blutdruckmanschette (mindestens 9 cm proximal der Ellenbogenfalte angelegt) begonnen wurde.

Am linken Oberarm wurde die Blutdruckmanschette des automatischen Blutdruckmessgerätes Omron 705CP-II angelegt, welches im Liegen nach 7 Minuten den Ruheblutdruck maß.

Nach 9-minütigem Liegen/Ruhephase begann die 2D-Messung der A. brachialis. Dieser Wert gilt als Baseline-Diameter. Darauf folgend wurde mittels PW-Doppler der Ruhefluss erfasst.

Nach Ermittlung des Baseline-Diameters und des Ruheflusses begann die Okklusionszeit des rechten Oberarmes. Dabei musste der Druck entweder 50 mmHg über dem systolischen Druck liegen oder es wurde ein Druck von 200 mmHg aufgebaut.

Wurde die angegebene Stauungszeit erreicht, wurde binnen 3 Sekunden der Druck aus der Manschette abgelassen. Nun begann die reaktive hyperämische Phase. In dieser Phase wurde innerhalb der ersten 10 Herzschläge das Flussprofil mittels PW-Doppler gemessen. 60 Sekunden nach Druckablass erfolgte die 2D-Messung des Gefäßdurchmessers für 5 Sekunden. Dabei musste der Schallkopf dieselbe Position einnehmen wie bei der Messung des Baseline-Durchmessers und des Ruheflusses. Die Ergebnisse wurden im eCRF-Programm dokumentiert. Zur Auswertung wurden der Ausgangsdiameter der A. brachialis und die FMD vor und nach der Okklusion im Vergleich zum Ausgangsdiameter herangezogen.

2.3.1.4 Periphere arterielle Tonometrie (PAT)

Hintergrund und Prinzip:

Die PAT ist eine nicht-invasive Untersuchung, die die Pulsamplitude misst. Diese ergibt sich aus der Differenz des Maximaldrucks in der Systole und des Minimaldrucks am Ende der Diastole. Somit ist die Pulsamplitude ein Parameter für die vasodilatative Funktion der peripheren arteriellen Gefäße, die bei einer vorliegenden Atherosklerose eingeschränkt ist. Wie zuvor beschrieben ist die Gefäßelastizität u. a. abhängig vom NO, das vor allem nach einer ischämischen Phase vermehrt in den Arterien freigesetzt wird und eine Hyperämie herbeiführt. Die PAT erfasst am Finger lokale Veränderungen des Gefäßtonus. Die PAT-Ratio stellt die postischämische Pulsamplitude ins Verhältnis zur Grundpulsamplitude (Wilde und Schnabel 2012; Hamburg et al. 2008).

Durchführung:

Die PAT wurde volumenplethysmographisch anhand der digitalen arteriellen Pulsamplitude erfasst. Dabei wurde das Endo-PAT 2000 (Itamar Medical) am rechten Zeigefinger angelegt. Hierfür sollten die Fingernägel geschnitten und unlackiert sein.

Analysiert wurden die gemittelte Ausgangspulsamplitude und die Zunahme der Pulsamplitude nach Hyperämieerz im Verhältnis zur Ausgangspulsamplitude (PAT-Ratio).

2.3.2 Kardiale Struktur und Funktion

2.3.2.1 Echokardiographie (Echo)

Hintergrund:

Die Transthorakale Echokardiographie (TTE) gehört zu den wichtigsten kardialen Untersuchungen. Sie bietet als nicht-invasives Mittel die hochgradige Darstellung der Struktur, Funktion und Hämodynamik des Herzens. Infolgedessen werden pathologische Herzstrukturen und kardiale Dysfunktionen mittels Echo erfasst. Die klinischen Aspekte – und wie sie erfasst werden – sind in Qualitätsleitlinien festgelegt, die von der klinischen Kommission der deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz-Kreislaufforschung e.V. veröffentlicht werden (Erbel et al. 1997)

Der Motion-Mode (M-Mode) ist eine Methode zur genauen Ausmessung von Ventrikelparametern wie dem LV-Diameter auf Höhe der Mitralklappensegel. Die Bewegung der Kammer kann gegen die Zeit aufgetragen sowie anschließend ausgemessen werden und gibt u. a. Aufschluss über die LV-EF. Der M-Mode wird mit dem B- bzw. 2D-Bild gekoppelt. Bei einer TTE wird das Herz von parasternal und von apikal dargestellt.

Der PW-Doppler erfasst die Geschwindigkeit des Blutstroms über der Mitralklappe, wohingegen der Gewebedoppler (TDI) die langsameren Geschwindigkeiten der Ventrikelwand misst. Beide Doppler erfassen Werte

sowohl bei passiver LV-Füllung in der Frühdiastole (E/E') als auch bei der aktiven LV-Füllung in der Spätdiastole während der Vorhofkontraktion. Unverhältnismäßige Werte können z. B. für eine LV-Relaxationsstörung bzw. eine diastolische Dysfunktion des Herzens sprechen (Erbel et al. 1997).

Durchführung:

Im Rahmen der Baseline-Untersuchung fand das 2D-Echo zusammen mit der Karotidensonographie an Station 4 statt. Der Teilnehmer musste im Liegen die Linksseitenlage einnehmen, anschließend den linken Arm nach kranial heben und unter dem Kopf ablegen. Der rechte Arm lag entspannt auf der rechten Körperhälfte. Die Teilnehmer wurden gebeten, den Oberkörper für die Untersuchung zu entkleiden.

Zur Echo-Untersuchung wurde das Ultraschallgerät iE33 von Philips Medical Systems (Niederlande) und ein Schallkopf S5-1 benutzt.

Dabei wurden im M-Mode verschiedene Parameter in der parasternalen langen Achse gemessen. Folgende Parameter wurden im M-Mode erfasst:

- Diastolische Septumdicke (IVSd)
- LV enddiastolischer Durchmesser (LVIDd)
- Rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (RVIDd)
- LV endsystolischer Durchmesser (LVIDs)
- Diastolische Hinterwanddicke (LVPWd)

Anschließend wurden im apikalen 3- und 4-Kammer-Blick weitere Daten zur systolischen und diastolischen Beurteilung des Herzens aufgezeichnet. Unter anderem wurde im apikalen 4-Kammerblick die LV-EF nach Simpson erfasst. Echokardiographische Schleifen wurden ärztlich ausgewertet und dokumentiert.

2.3.2.2 Elektrokardiographie (EKG)

Hintergrund:

Jeder Kontraktion des Herzens geht eine elektrische Erregung voraus, die physiologisch vom Sinusknoten und dessen Schrittmacherzellen initiiert wird. Über das elektrische Leitungssystem des Herzens (Atrioventrikulärknoten, His-Bündel, Tawara-Schenkel und Purkinje-Zellen) läuft die Erregung (Nervenaktionsimpulse) durch die Muskelzellen des Herzens und führt zu einer Kontraktion. Die Potenzialdifferenzen aller Zellen entlang des Leitungssystems können als Summenspannung an der Körperoberfläche mittels Elektroden abgeleitet werden. Die Elektroden erfassen die elektrischen Spannungen und leiten diese an einen Verstärker – den Elektrokardiographen – weiter. Demzufolge ist das EKG das Mittel erster Wahl zur Erfassung von Erregungsleitungsstörungen und Arrhythmien. Darüber hinaus erfasst das EKG primäre oder sekundäre myokardiale Veränderungen, metabolische Schwankungen, Elektrolyt-entgleisungen und therapeutische oder toxische medikamenteninduzierte Effekte (Horacek 2013) .

Es werden standardmäßig drei Ableitungen unterschieden:

- Bipolare Standardableitung nach Einthoven: Ableitungen I, II, III
- Unipolare Extremitätenableitung nach Goldberger: Ableitungen aVR, aVL, aVF
- Unipolare Brustwandableitung nach Wilson: Ableitungen V1, V2, V3, V4, V5, V6

Für die Baseline-Untersuchung wurden ein Ruhe-EKG sowie ein Rhythmusstreifen über 30 Sekunden erfasst.

Durchführung:

Das EKG wurde an Station 4 geschrieben. Die Raumtemperatur betrug ca. 23°C, um ein Frieren des Probanden zu verhindern, zumal Muskelzittern die Aktionsströme des Herzens überlagern würde.

Der Studienteilnehmer wurde gebeten, sich bis auf die Unterhose zu entkleiden und vor Beginn der EKG-Aufnahme 5 Minuten in liegender Position zu verbringen. Während dieser Zeit wurden die Elektroden entsprechend der Ableitungen gemäß

der SOP angelegt. Als Hilfsmittel wurden der Thoraxwinkel und ein Stift zum Markieren genutzt, um die Elektroden präzise zu positionieren und somit eine gute EKG-Registrierung zu erhalten. Dies ist eine wichtige Voraussetzung für eine optimale Auswertung. Hierbei ist darauf zu achten, dass die Kabel keine Schleifen bilden, um induktive Wechselstromstörungen zu vermeiden. Der Studienteilnehmer wurde gebeten, während der Aufnahme nicht zu sprechen, sich zu entspannen und möglichst flach in Atemmittellage zu atmen.

Das EKG wurde mit einer Fortlaufgeschwindigkeit von 50 mm/sek geschrieben. Der Rhythmusstreifen über 30 Sekunden wurde online in das eCRF-Datenprogramm übertragen.

Die Befundung des EKGs erfolgte durch mindestens zwei in der Auswertung von EKGs erfahrenen Ärzten.

2.4 Datenmanagement

Alle Stationen waren mit einem PC ausgestattet, damit eine digitale Datenerfassung bei jeder Untersuchung gleichermaßen stattfinden konnte. Die Studien-ID der jeweiligen Probanden wurde eingescannt. Als Datenerfassungsprogramm wurde sich dem eCRF-Programm bedient.

Weitere im Rahmen des CAPI erfasste Daten wurden ebenfalls digital in die Studiendatenbank eingegeben und unter der jeweiligen ID abgespeichert. Die Blutparameter erhielten eine andere, nicht verknüpfbare Labor-ID.

Die Ursachen einer unvollständigen Datenerfassung konnten vielfältig sein. Es bestand die Möglichkeit, dass eine Erfassung der Daten nicht möglich war, da der Proband die physischen Voraussetzungen nicht erfüllte. Beispielsweise konnten bei Patienten, die im Rollstuhl saßen, möglicherweise nicht die korrekten anthropometrischen Daten wie Körpergröße erfasst werden. War das der Fall, so mussten die Untersucher die Gründe in einem dafür vorgesehenen Kommentarfeld im eCRF-Programm eingeben. Blieb das Fehlen von Daten ungeklärt, so wurden sie als ‚missing data‘ erfasst. Für die Sichtung, Sicherstellung und Überprüfung der Daten war das Datenmanagement-Team zuständig.

2.5 Definitionen

Die kardiovaskulären Risikofaktoren wurden wie folgt definiert:

Als Raucher galten diejenigen, die sowohl regelmäßig als auch gelegentlich rauchten (z. B. 1 Zigarette/Tag). Zu Nicht-Rauchern wurden Ex-Raucher und die Patienten, die tatsächlich nie geraucht hatten, zusammengefasst.

Die familiäre Disposition für einen Herzinfarkt umfasste Familienmitglieder ersten Grades. Dazu zählten männliche Familienmitglieder, die bereits im Alter von < 60 Jahren einen Herzinfarkt erlitten hatten, sowie weibliche Familienmitglieder, die zum Zeitpunkt des MI jünger als 65 Jahre waren.

Fettleibigkeit/Adipositas wurde definiert als ein BMI $\geq 30 \text{ m}^2/\text{kg}$.

Als zuckerkrank galten die Studienteilnehmer, die über eine ärztliche Diagnose im CAPI berichteten oder die bei der Baseline-Blutuntersuchung einen Nüchternblutzuckerwert von $\geq 126 \text{ mg/dl}$ oder einen Wert von $\geq 200 \text{ mg/dl}$ nach einer weniger als acht Stunden zurückliegenden Nahrungsaufnahme aufwiesen.

Eine Dyslipidämie lag vor, wenn ein Arzt diese vorher erkannte oder wenn der LDL/HDL-Index $\geq 3,5$ in der Baseline-Untersuchung betrug.

Als Hypertoniker wurden diejenigen Patienten erfasst, die Bluthochdruckmedikamente einnahmen oder einen systolischen Blutdruck von $\geq 140 \text{ mmHg}$ bzw. einen diastolischen Blutdruck von $\geq 90 \text{ mmHg}$ bei der Messung an Station 1 aufwiesen.

2.6 Qualitätskontrolle

Um die Fehlerwahrscheinlichkeit bei den Untersuchungen in den Stationen zu minimieren, wurde sich unterschiedlicher Qualitätskontrollen bedient.

Im Datenerfassungsprogramm (eCRF) wurden im Vorfeld Ober- und Untergrenzen für die jeweiligen Parameter festgelegt. Somit erhielt der Untersucher eine Hinweismeldung, wenn er Werte außerhalb der Grenzen in das Programm eingab. So konnten beispielsweise Tippfehler, die zu hohe oder zu niedrige Werte ergaben und somit bei der Statistik fälschliche Ausreißer darstellten, vermieden werden. Zusätzlich wurden unterschiedliche Parameter wie z. B. das Körpergewicht und die Größe der Lungenfunktion verglichen, um Diskrepanzen zu erkennen. Weiterhin

überprüfte das Datenmanagement-Team die angegebenen Werte und erstellte Fehlerberichte mit Werten, die außerhalb der definierten Grenzen lagen.

Die Validierung abweichender Ergebnisse wurde durch einen Arzt durchgeführt.

Im Rahmen der Interviews erfolgte die Qualitätskontrolle durch wiederholtes Abfragen gleicher Parameter/Aspekte und durch die logische Verknüpfung einzelner Fragen.

Eine regelmäßige Überprüfung und Eichung der Untersuchungsgeräte erfolgte gemäß der Routineüberprüfung.

2.7 Statistische Analysen

Die statistischen Analysen wurden für alle Individuen ($n = 5.000$) geschlechtsstratifiziert durchgeführt. Nahezu normal verteilte Variablen wurden mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben, schief verteilte Variablen mit Median und 25./75. Perzentile. Die Angabe der diskreten Variablen erfolgte in Anzahl und Prozent.

Extreme Werte, sogenannte Ausreißer, nehmen einen relevanten Einfluss auf das arithmetische Mittel. Um den Einfluss von extremen Werten zu minimieren, wurde sich des Medians bedient. Zusätzlich gab die Betrachtung der Mediane in Boxplots auch einen Eindruck über die Verteilung und Tendenzen der Werte.

Die Untersuchungsergebnisse der intermediären Phänotypen (IMT, LV-Masse und PR-Intervall im EKG) wurden für die Analysen logarithmisch umgewandelt. Somit konnte ein Streuverhalten der Phänotypen nahe der Normalverteilung erreicht werden. Als Untersuchungsergebnis für die IMT wurde der mittlere Durchschnitt beider Arterien herangezogen. Die FMD wurde ins Quadrat gesetzt.

Im ersten Schritt des statistischen Analysevorgehens wurden die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren ins Verhältnis zu den nicht-invasiv gemessenen intermediären Phänotypen gesetzt.

Dabei wurde sich multivariabel-adjustierter logistischer Regressionsanalysen (Beta per Standardabweichung) bedient. Um die relative Wichtigkeit des Verhältnisses klassischer Risikofaktoren zu intermediären Risikofaktoren stratifiziert nach Geschlecht zu verdeutlichen, wurden jeweils Forest Plots für die zu untersuchenden Phänotypen kalkuliert. Dabei wurden die Risikofaktoren als

Prädiktoren (unabhängige Variablen) bestimmt. Die Adjustierung erfolgte nach kardiovaskulären Risikofaktoren, welche die Parameter Alter, Rauchen, Diabetes mellitus, systolischer Blutdruck, BMI, Dyslipidämie und eine positive Familienanamnese hinsichtlich eines MI einschloss.

Es erfolgte eine weitere Analyse mithilfe des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman (r_s), um die Stärke der klinischen Relevanz der intermediären Phänotypen in Bezug zu den kardiovaskulären Risikofaktoren herauszukristallisieren. Des Weiteren wurden die Korrelationen zweier herausragender kardiovaskulärer Risikofaktoren im Zusammenhang mit den intermediären Phänotypen anhand von linearen Regressionsanalysen (dargestellt als Punktwolken) betrachtet, um den Einfluss der beiden Risikofaktoren auf die intermediären Phänotypen zu vergleichen.

Mit diesem statistischen Modell konnten Zusammenhangs- bzw. Abhängigkeitsstrukturen zwischen den klassischen Risikofaktoren und den intermediären Phänotypen ermittelt werden.

Im nächsten Schritt wurden die intermediären Phänotypen im Zusammenhang mit den prävalenten kardiovaskulären Erkrankungen betrachtet.

Bei dieser Auswertung bediente man sich ebenfalls der multivariablen logistischen Regressionsanalyse, die nach den o.g. klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren adjustiert wurde. Es wurden Odds Ratios (OR) mit einem 95%igem Konfidenzintervall bestimmt.

P-Werte mit $p < 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen. Die Analysen sind jedoch als explorativ zu betrachten.

3 Ergebnisse

Die nach geschlechtsspezifischen Merkmalen untersuchte Stichprobe besteht aus insgesamt $n = 5.000$ Studienteilnehmern, darunter 2.540 Männer und 2.460 Frauen. Das Durchschnittsalter der Männer beträgt 56 ± 11 Jahre (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) und das der Frauen 55 ± 11 Jahre.

3.1 Deskriptive Basiswerte

Zunächst erfolgt eine Betrachtung der Risikofaktoren (siehe Tabelle 2). Es stellt sich heraus, dass bei Männern im Vergleich zu Frauen bei allen Parametern – mit Ausnahme einer positiven Familienanamnese für den MI – eine größere Verteilung vorliegt.

Tabelle 2: Geschlechtsspezifische Darstellung der Risikofaktoren

Kardiovaskuläre Risikofaktoren	Männer (N = 2540)	Frauen (N = 2460)
Alter (Jahre)	56 (46; 66)	55 (45; 64)
Rauchen, n (%)	527 (20,8 %)	432 (17,6 %)
Diabetes mellitus, n (%)	247 (9,7 %)	127 (5,2 %)
Systolischer Blutdruck (mmHg)	134 (124; 145)	128 (116; 141)
Positive Familienanamnese MI, n (%)	433 (17 %)	453 (18,4 %)
Dyslipidämie, n (%)	923 (36,4 %)	539 (21,9 %)
BMI (kg/m ²)	27,2 (24,9; 30)	25,6 (22,9; 29,5)

Werte sind Median mit 25./75. Perzentile für schiefverteilte Variablen. Werte stellen diskrete Variablen mit einem Anteil dar.

Bezüglich der kardiovaskulären Erkrankungen ergibt sich für Männer ein ungünstigeres Manifestationsbild als für Frauen (siehe Tabelle 3). Demnach

erkranken Männer häufiger an einer KHK und pAVK als Frauen. Ebenso erleiden sie früher als Frauen einen MI und Schlaganfall. Besonders hohe prozentuale Unterschiede ergeben sich bezüglich einer KHK, unter der 6,9 % der Männer und 2,2 % der Frauen leiden, sowie hinsichtlich eines stattgehabten Herzinfarkts (Männer 4,7 % vs. Frauen 1,5 %). Eine Herzinsuffizienz weisen dagegen mehr Frauen (20,8 %) als Männer (18 %) auf.

Tabelle 3: Geschlechtsspezifische Darstellung kardiovaskulärer Erkrankungen

Kardiovaskuläre Erkrankungen	Männer (N = 2540)	Frauen (N = 2460)
KHK, n (%)	173 (6,9 %)	53 (2,2 %)
Herzinsuffizienz, n (%)	456 (18 %)	509 (20,8 %)
Schlaganfall, n (%)	59 (2,3 %)	36 (1,5 %)
MI, n (%)	119 (4,7 %)	37 (1,5 %)
pAVK, n (%)	109 (4,3 %)	94 (3,8 %)

Werte stellen diskrete Variablen mit einem Anteil dar.

Frauen haben im Median ein Gesamtcholesterin von 227 mg/dl und ein HDL-Cholesterin von 62 mg/dl, während Männer auf ein durchschnittliches Gesamtcholesterin von 218 mg/dl und ein HDL-Cholesterin von 48 mg/dl kommen.

Bei der Betrachtung der intermediären Phänotypen fallen für männliche Probanden ungünstigere Werte als für weibliche Probanden auf (siehe Tabelle 4). Alle intermediären Phänotypen mit Ausnahme des ABI, der QTc-Dauer und der E/E' ergeben bei Männern höhere Werte im Median, wobei sich die Werte für die LV-EF, die LV-Masse und für das PR-Intervall noch im Normbereich befinden.

Bei Frauen beträgt der ABI 0,98 (Männer 1,0), die QTc-Dauer 424 ms (Männer 413 ms) und die E/E' 7,16 (Männer 6,8), wobei letzterer Wert in der Norm liegt. Die QTc-Dauer beläuft sich bei beiden Geschlechtern im Median auf > 400 ms und überschreitet somit den physiologischen Normbereich.

Tabelle 4: Geschlechtsspezifische Darstellung der intermediären Phänotypen

Intermediäre Phänotypen	Männer (N = 2540)	Frauen (N = 2460)
IMT (mm)	0,65 (0,56; 0,75)	0,62 (0,55; 0,7)
ABI	1 (0,92, 1,06)	0,98 (0,91; 1,04)
Durchmesser A. brachialis (mm)	4,9 (4,5; 5,3)	3,7 (3,3; 4,1)
FMD (%)	5,99 (3,77; 8,62)	8,97 (5,58; 13,04)
Pulsamplitude	6,55 (5,97; 6,99)	5,72 (5,05; 6,37)
PAT-Ratio	0,4 (0,2; 0,8)	0,8 (0,5; 1)
Linksventrikuläre EF (%)	63,5 (59,6; 67,5)	64,7 (61,1; 68,2)
Linksventrikuläre Masse (g)	176 (152; 206)	128 (108; 152)
PR-Intervall (ms)	162 (148; 178)	154 (138; 168)
QTc-Dauer (ms)	413 (398; 430)	424 (411; 439)
E/E'	6,8 (5,55; 8,57)	7,16 (5,92; 8,8)

Werte sind Median mit 25./75. Perzentile.

Die in Abbildung 3 angeführten Boxplots zeigen die Mediane der intermediären Phänotypen mit 25./75. Perzentile und geben einen Eindruck über die Verteilung und Tendenzen der Werte.

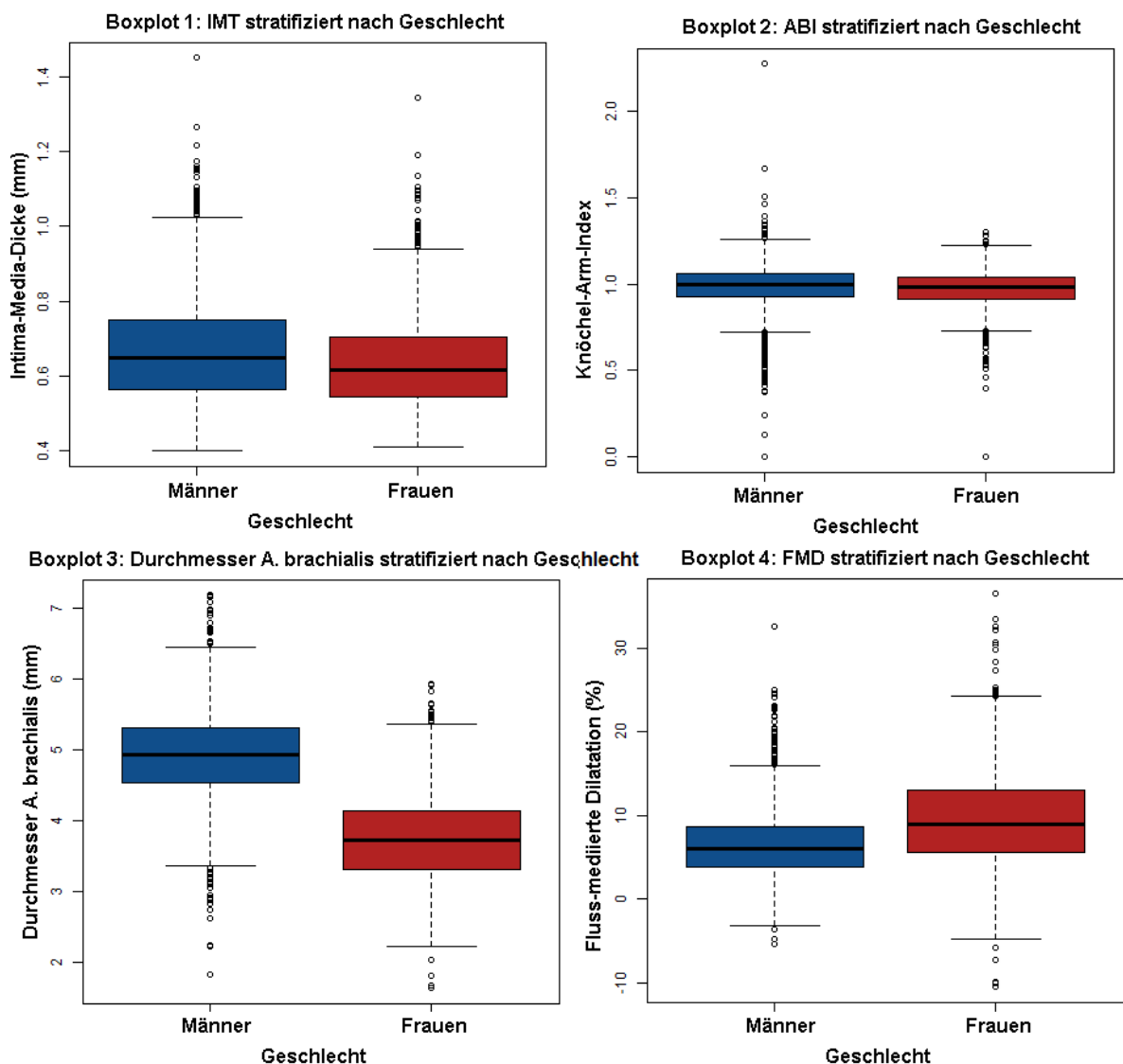
Bei der Auswertung der IMT fällt auf, dass die Werte bei Frauen konzentrierter um den Median liegen als bei Männern.

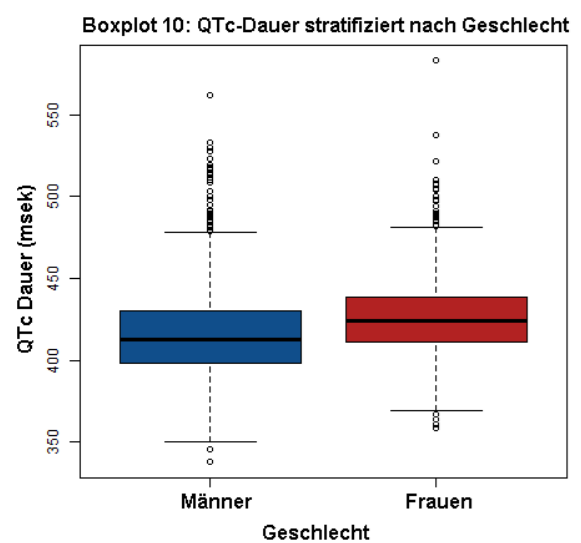
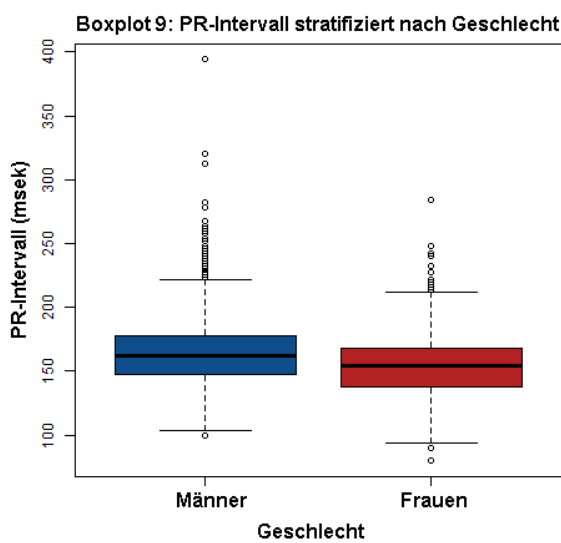
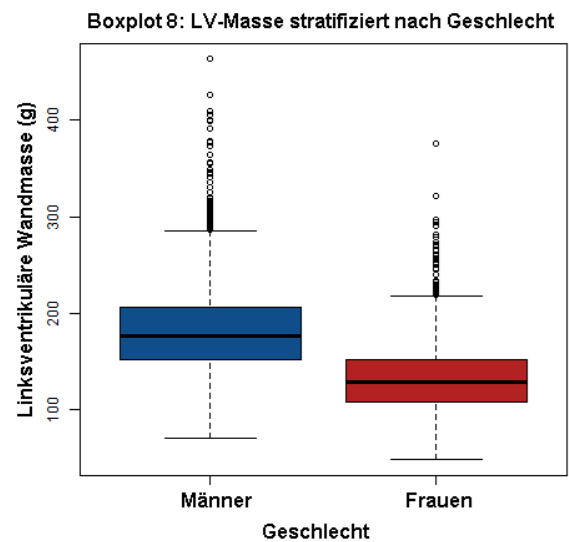
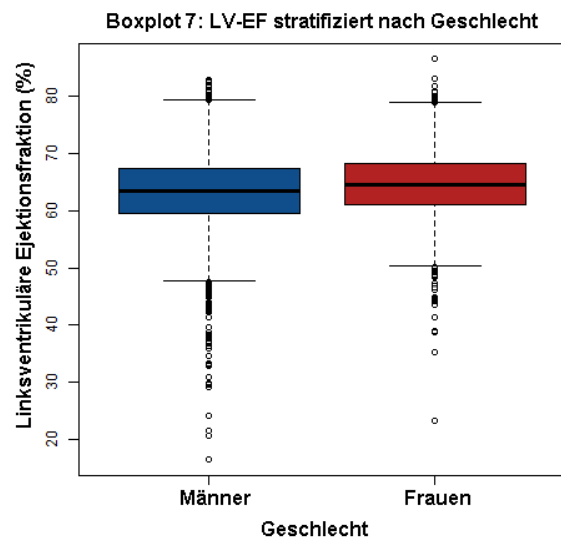
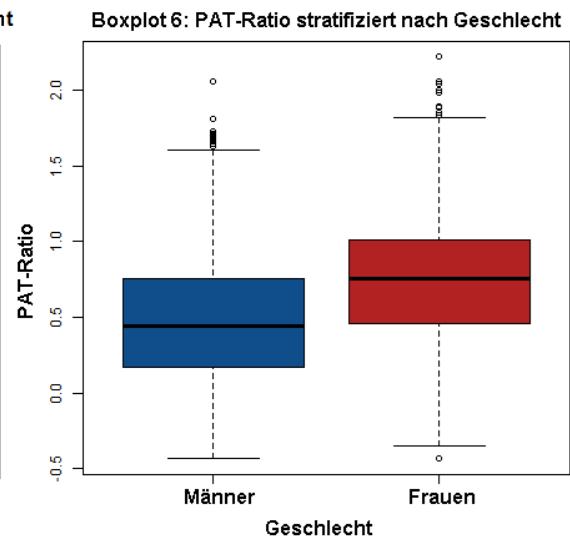
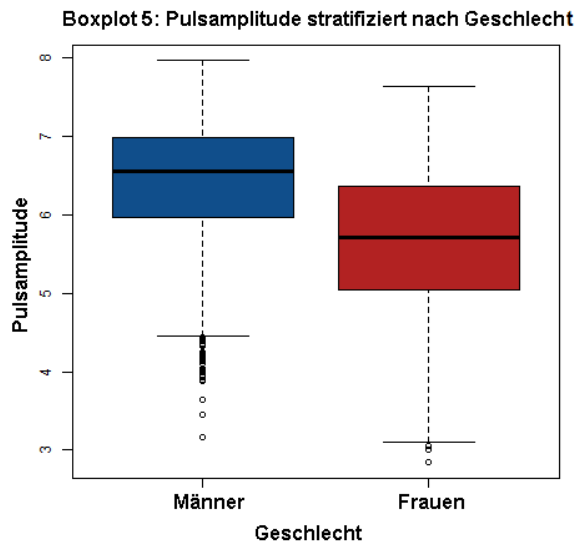
Die ABI-Werte sind für beide Geschlechter spitzgipflig verteilt. Folglich haben die meisten Probanden in ihrer Geschlechtsgruppe einen ABI um den Median.

Der Durchmesser der A. brachialis liegt bei Männern im Median höher (4,9) als bei Frauen (3,7). In der Auswertung stellt sich die Verteilung für beide Geschlechter spitzgipflig dar. Bei Männern ist zusätzlich eine rechtssteile Verteilung zu erkennen.

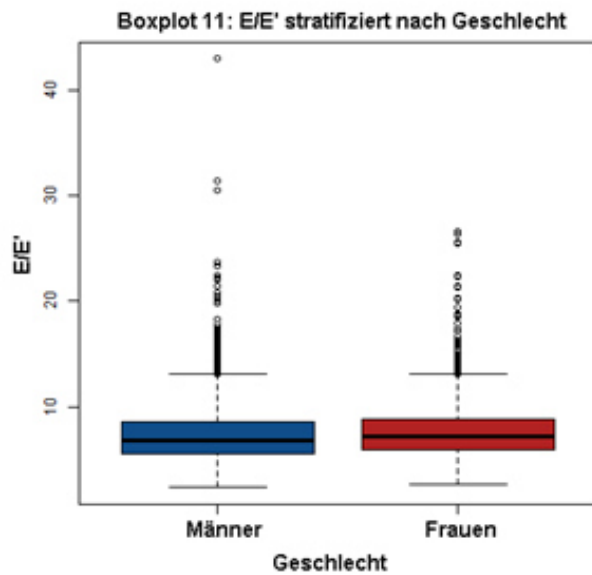
Die Ergebnisse der FMD und der PAT fallen bei beiden Geschlechtern unterschiedlich aus. Männer haben zwar einen ungünstigeren Median in der Auswertung, allerdings ist die Verteilung der FMD- und PAT-Werte bei den Männern steilgipfliger, wohingegen sich bei Frauen eine breitere Streuung der Werte zeigt. Frauen weisen laut der Ergebnisse im Median eine höhere PAT-Ratio, Männer dagegen eine höhere LV-Masse auf.

Die Verteilung der Werte der LV-EF, des PR-Intervalls, der QTc-Dauer und der E/E' zeigen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede. Bei der Auswertung der vier genannten intermediären Phänotypen ist eine steilgipflige Verteilung zu erkennen.





Fortsetzung Abbildung 3



Fortsetzung Abbildung 3

Abbildung 3: Boxplots der intermediären Phänotypen

Werte sind Median mit 25./75. Perzentile stratifiziert nach Geschlecht.

3.2 Klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren in Relation zu den intermediären Phänotypen

3.2.1 Lineare Regressionsanalyse

Die Abbildungen 4–9 zeigen nach Risikofaktoren adjustierte lineare Regressionsanalysen (Beta per Standardabweichung) für die Zusammenhänge zwischen den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren (Prädiktoren) und den nicht-invasiv gemessenen intermediären Phänotypen.

Die Risikofaktoren Alter und BMI ergeben bei beiden Geschlechtern statistisch signifikante Zusammenhänge mit nahezu allen intermediären Phänotypen. Die positive Familienanamnese hinsichtlich eines MI zeigt bis auf eine grenzwertige Signifikanz ($p = 0,039$) bei Frauen für die IMT keine Relation zu den untersuchten intermediären Phänotypen.

Bei Frauen liegt kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der IMT und einem Diabetes mellitus vor, allerdings ergibt sich bei Frauen ein stärkerer

Zusammenhang zwischen der IMT und dem systolischen Blutdruck als bei Männern. Unter den kardiovaskulären Risikofaktoren ist das Alter bei beiden Geschlechtern mit Abstand am stärksten positiv assoziiert mit der IMT.

Die Auswertung des ABI im Zusammenhang mit den Risikofaktoren belegt ausgeprägte geschlechtsspezifische Unterschiede. Ein signifikanter negativer Zusammenhang lässt sich sowohl für Männer als auch für Frauen zwischen dem ABI und den Risikofaktoren Alter und Rauchen feststellen. Hinsichtlich eines Diabetes mellitus besteht bei Männern eine statistische Signifikanz bezüglich einer negativen Relation zum ABI, bei Frauen jedoch nicht. Bei den männlichen Probanden zeigt sich kein Zusammenhang zwischen dem systolischen Blutdruck und dem genannten Index. Anders ist dies jedoch bei den weiblichen Probanden, bei denen eine negative Relation erkennbar ist. Der BMI verzeichnet als einziger Risikofaktor eine positive Assoziation zum ABI für beide Geschlechter.

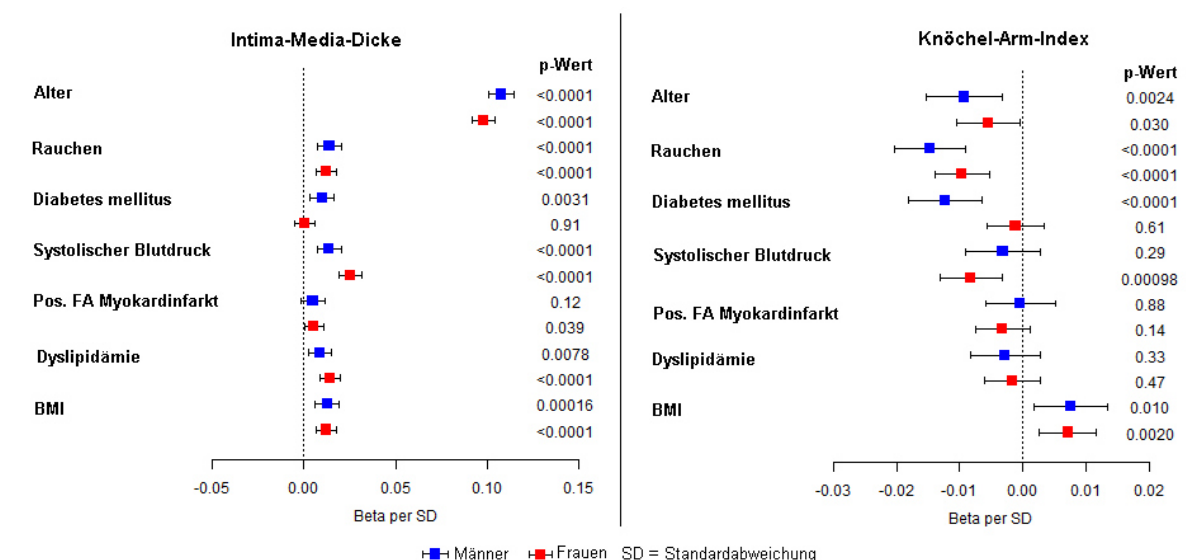


Abbildung 4: Kardiovaskuläre Risikofaktoren im Zusammenhang mit der IMT und dem ABI

Werte sind Beta per Standardabweichung (SD). Es erfolgt eine geschlechtsspezifische Betrachtung der Korrelationen.

Die Risikofaktoren Alter und BMI zeigen bezüglich des Durchmessers der A. brachialis die stärksten positiven Relationen im Vergleich zu den übrigen Risikofaktoren. Hinsichtlich des Rauchens besteht für Männer eine grenzwertige Signifikanz ($p = 0,038$), die für Frauen gänzlich fehlt. Die Auswertung ergibt bei

Männern einen negativen Zusammenhang zwischen einem Diabetes mellitus und dem arteriellen Durchmesser, bei Frauen zeigt sich dagegen eine positive Relation. Die lineare Regressionsanalyse verzeichnet keine signifikanten Zusammenhänge zwischen den restlichen Risikofaktoren und dem Durchmesser der A. brachialis.

Hinsichtlich der FMD zeigen sich in der statistischen Relevanz der Ergebnisse geschlechtsspezifische Unterschiede. So lässt sich zwischen allen signifikanten Risikofaktoren und der FMD ein negativer Zusammenhang feststellen. Das Alter hat keine statistische Signifikanz bei Männern, bei Frauen hingegen ist eine ausgeprägte negative Assoziation zu verzeichnen. Rauchen in Relation zur FMD ergibt keine Signifikanz für beide Geschlechter. Bei den Probandinnen besteht zudem keine statistisch signifikante Relation zwischen der FMD und den beiden Risikofaktoren Diabetes mellitus und systolischer Blutdruck, bei den männlichen Teilnehmern hingegen ist diesbezüglich eine negative Assoziation zu erkennen. Es lässt sich außerdem bei beiden Geschlechtern ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem BMI und der FMD feststellen, wobei eine negative Relation bei Frauen stärker ist.

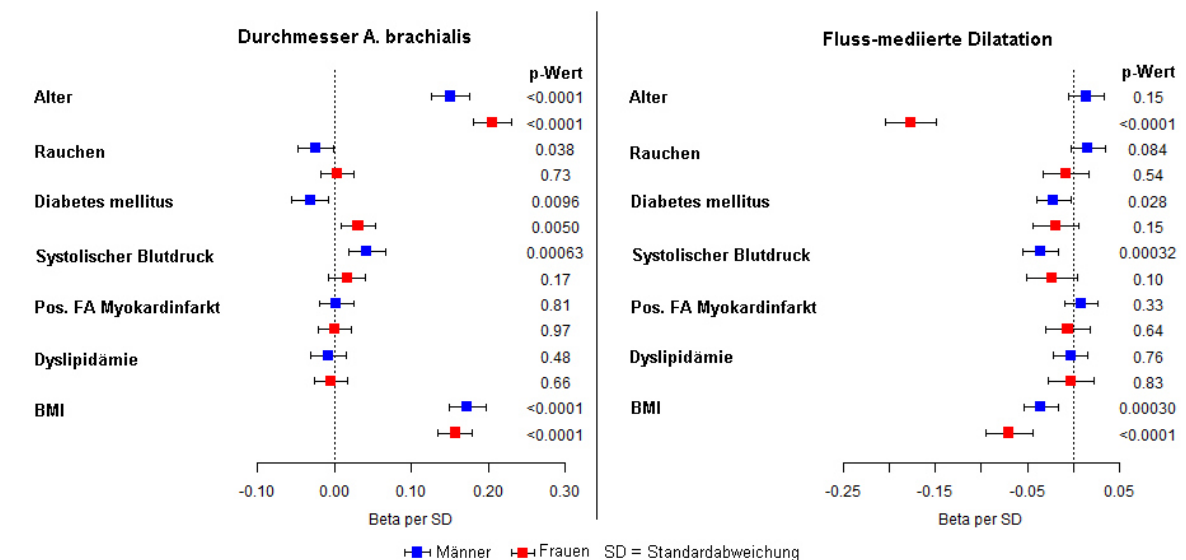


Abbildung 5: Kardiovaskuläre Risikofaktoren im Zusammenhang mit dem Durchmesser der A. brachialis und der FMD

Werte sind Beta per Standardabweichung (SD). Es erfolgt eine geschlechtsspezifische Betrachtung der Korrelationen.

Die lineare Regressionsanalyse der PAT im Zusammenhang mit den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren ergibt – für jene Risikofaktoren mit statistischer Signifikanz – bei Frauen eine stärkere Assoziation als bei Männern. Die Risikofaktoren Alter, Rauchen, Dyslipidämie und BMI zeigen für beide Geschlechter einen positiven Zusammenhang. Der systolische Blutdruck hingegen verzeichnet sowohl für Männer als auch für Frauen eine negative Relation zur PAT, während Diabetes mellitus lediglich bei Frauen einen signifikanten positiven Zusammenhang zeigt. Bezüglich der beiden Risikofaktoren Alter und BMI lassen sich für beide Geschlechter im Vergleich zu den restlichen Risikofaktoren stärkere Assoziationen mit der PAT beobachten.

Die Risikofaktoren, die eine statistische Signifikanz zur PAT-Ratio darstellen, weisen – mit Ausnahme des systolischen Blutdrucks – eine negative Assoziation zur PAT-Ratio auf. Die Risikofaktoren Alter, Rauchen und systolischer Blutdruck sind bei beiden Geschlechtern in Korrelation mit der PAT-Ratio statistisch signifikant, die Risikofaktoren Diabetes mellitus und Dyslipidämie hingegen nur bei den weiblichen Probanden. Die stärkste negative Assoziation zur PAT-Ratio lässt sich für den BMI feststellen. Das Alter bewirkt bei Männern eine stärkere negative Ausprägung der PAT-Ratio als bei Frauen.

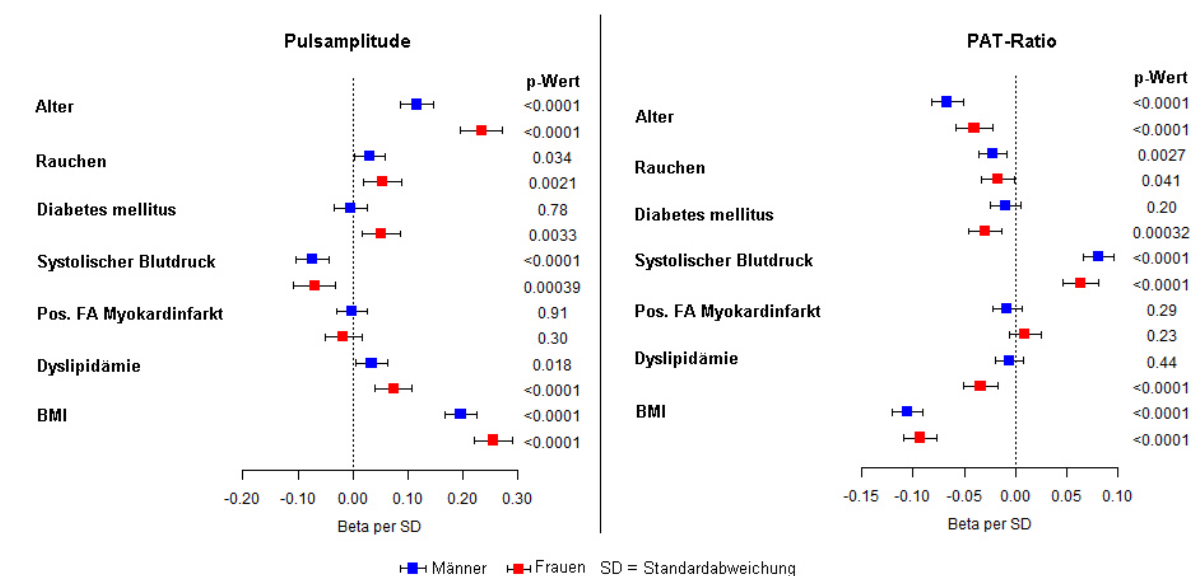


Abbildung 6: Kardiovaskuläre Risikofaktoren im Zusammenhang mit der Pulsamplitude und der PAT-Ratio

Werte sind Beta per Standardabweichung (SD). Es erfolgt eine geschlechtsspezifische Betrachtung der Korrelationen.

Zwischen der LV-EF und den Risikofaktoren Rauchen, Diabetes mellitus und BMI ergibt sich für Männer eine signifikante negative Assoziation. Für Frauen besteht eine positive statistische Assoziation mit dem Alter.

Alter und systolischer Blutdruck weisen sowohl bei Männern als auch bei Frauen in annähernd gleichem Maße eine positive Relation zur LV-Masse auf. Den stärksten positiven Zusammenhang gibt es bei beiden Geschlechtern zwischen der LV-Masse und dem BMI. Rauchen und Diabetes zeigen statistische Signifikanzen für Frauen, jedoch in geringerer positiver Assoziation als der BMI und das Alter.

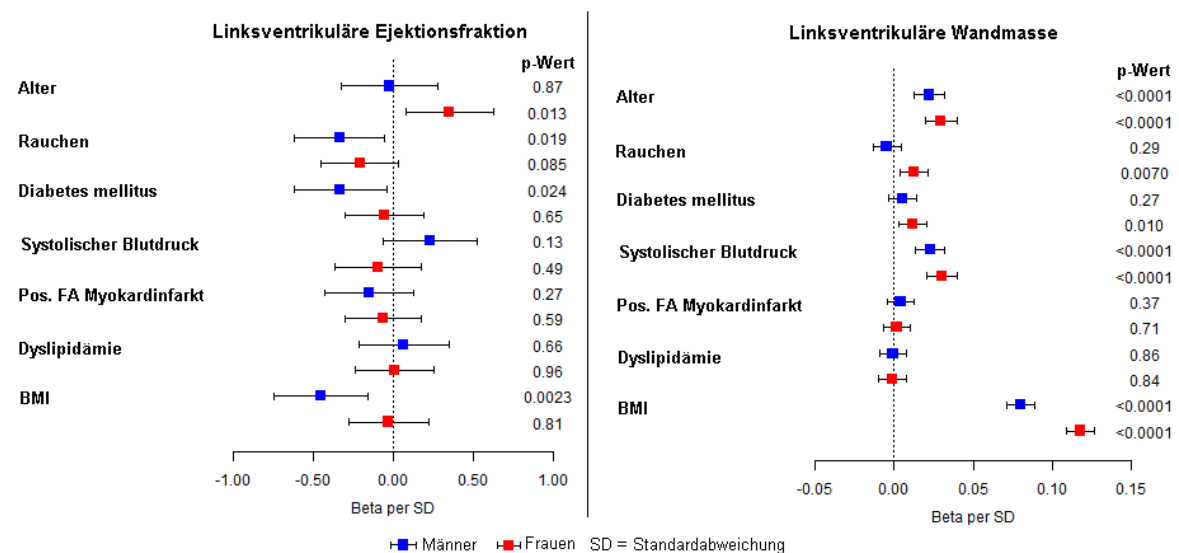


Abbildung 7: Kardiovaskuläre Risikofaktoren im Zusammenhang mit der LV-EF und der LV-Masse

Werte sind Beta per Standardabweichung (SD). Es erfolgt eine geschlechtsspezifische Betrachtung der Korrelationen.

Die Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse für das PR-Intervall ergeben kaum geschlechtsspezifische Unterschiede. Das Alter und der BMI haben die stärksten positiven Zusammenhänge mit dem PR-Intervall. Diabetes mellitus weist keine Relation zu den genannten intermediären Phänotypen auf. Für den systolischen Blutdruck werden für Männer und Frauen gleichermaßen negative Assoziationen mit dem PR-Intervall beobachtet.

Bei der Betrachtung der QTc-Dauer im Zusammenhang mit den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren ergibt sich für beide Geschlechter eine statistische Signifikanz bezüglich der Risikofaktoren Alter, Diabetes mellitus, systolischer Blutdruck und BMI. Die Risikofaktoren Alter, systolischer Blutdruck und BMI zeigen bei Männern eine stärkere positive Assoziation mit der QTc-Dauer als bei Frauen. Der Diabetes mellitus weist für beide Geschlechter gleichermaßen eine positive Relation zur QTc-Dauer auf. Rauchen dagegen ergibt nur bei Frauen einen statistisch signifikanten negativen Zusammenhang mit der QTc-Dauer.

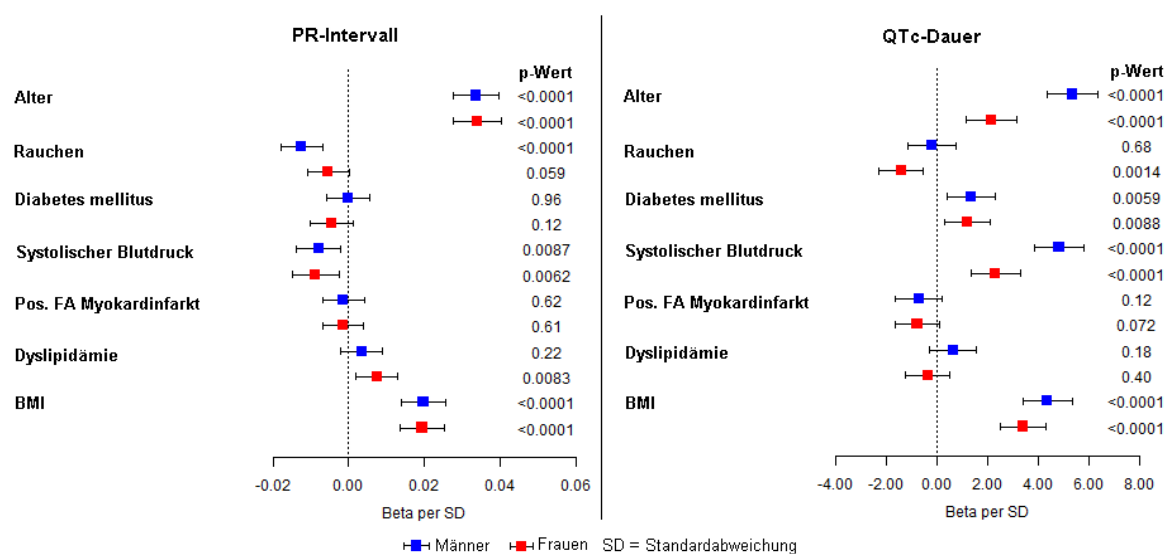


Abbildung 8: Kardiovaskuläre Risikofaktoren im Zusammenhang mit dem PR-Intervall und der QTc-Dauer

Werte sind Beta per Standardabweichung (SD). Es erfolgt eine geschlechtsspezifische Betrachtung der Korrelationen.

Bei der Auswertung der Ergebnisse der E/E' als diastolischem Funktionsparameter des Herzens kann für alle statistisch signifikanten Risikofaktoren eine positive Assoziation mit der E/E' beobachtet werden. Die Risikofaktoren Alter, Rauchen, Diabetes mellitus, systolischer Blutdruck und BMI ergeben bei beiden Geschlechtern eine statistische Signifikanz bezüglich der E/E', wobei sich bei Männern – mit Ausnahme des systolischen Blutdrucks – eine stärkere Assoziation als bei Frauen zeigt.

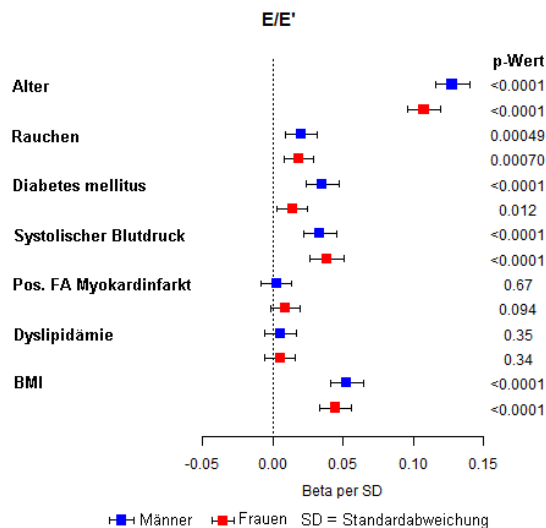


Abbildung 9: Kardiovaskuläre Risikofaktoren im Zusammenhang mit der E/E'

Werte sind Beta per Standardabweichung (SD). Es erfolgt eine geschlechtsspezifische Betrachtung der Korrelationen.

3.2.2 Auswertung gemäß dem Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman

Bei der Evaluation der Zusammenhänge zwischen den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und den nicht-invasiv gemessenen intermediären Phänotypen gemäß dem Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman (r_s) sind die Assoziationen mäßig bis schwach ausgeprägt. Ein deutlich positiver Zusammenhang ergibt sich lediglich bei den Probanden beider Geschlechter zwischen dem Alter und der IMT (Männer: $r_s = 0,58$; $p < 0,001$, Frauen: $r_s = 0,64$; $p < 0,001$). Bei den Probandinnen besteht zusätzlich ein deutlich positiver Zusammenhang zwischen dem Risikofaktor BMI und dem Phänotyp LV-Masse ($r_s = 0,51$; $p < 0,001$).

Eine mögliche klinische Relevanz zeigt sich bei beiden Geschlechtern für die Zusammenhänge zwischen Alter und E/E' (Männer: $r_s = 0,46$; $p < 0,001$, Frauen: $r_s = 0,45$; $p < 0,001$). Darüber hinaus ergeben sich bei den Teilnehmerinnen mäßige Relationen zwischen den beiden Faktoren Alter und Durchmesser der A. brachialis ($r_s = 0,42$; $p < 0,001$) und den Variablen systolischer Blutdruck sowie IMT ($r_s = 0,42$; $p < 0,001$).

Die Phänotypen Durchmesser A. brachialis ($r_s = 0,30$; $p < 0,001$), PR-Intervall ($r_s = 0,25$; $p < 0,001$) und QTc-Dauer ($r_s = 0,28$; $p < 0,001$) weisen bei den männlichen Teilnehmern schwache Relationen zum Risikofaktor Alter auf.

Bei den Probandinnen hingegen zeigen sich schwache Zusammenhänge zwischen dem Risikofaktor Alter und folgenden Phänotypen: FMD ($r_s = -0,33$; $p < 0,001$), PAT ($r_s = 0,30$; $p < 0,001$), LV-Masse ($r_s = 0,26$; $p < 0,001$) und PR-Intervall ($r_s = 0,26$; $p < 0,001$). Dabei ergibt sich für die FMD eine negative Assoziation.

Bei der Auswertung des systolischen Blutdrucks in Verbindung mit den intermediären Phänotypen sind bei Männern schwache positive Zusammenhänge mit der IMT ($r_s = 0,26$; $p < 0,001$), der QTc-Dauer ($r_s = 0,29$; $p < 0,001$) und der E/E' ($r_s = 0,27$; $p < 0,001$) zu verzeichnen. Bei den Frauen dagegen zeigen der Durchmesser der A. brachialis ($r_s = 0,26$; $p < 0,001$), die LV-Masse ($r_s = 0,28$; $p < 0,001$) und die E/E' ($r_s = 0,34$; $p < 0,001$) schwache positive Assoziationen mit dem systolischen Blutdruck.

Hinsichtlich des BMI lässt sich festhalten, dass mögliche klinische Zusammenhänge mit dem Durchmesser A. brachialis ($r_s = 0,31$; $p < 0,001$) und der LV-Masse ($r_s = 0,36$; $p < 0,001$) bestehen. Schwache Zusammenhänge können dagegen zwischen dem BMI und der PAT ($r_s = 0,27$; $p < 0,001$), der PAT-Ratio ($r_s = -0,27$; $p < 0,001$), der QTc-Dauer ($r_s = 0,23$; $p < 0,001$) sowie der E/E' ($r_s = 0,27$; $p < 0,001$) observiert werden. Dabei ergibt die PAT-Ratio eine negative Assoziation.

Bei den Probandinnen zeigen sich zwischen dem BMI und dem Durchmesser der A. brachialis ($r_s = 0,36$; $p < 0,001$) sowie der PAT ($r_s = 0,35$; $p < 0,001$) mögliche klinische Bezüge. Schwache Zusammenhänge sind bei der IMT ($r_s = 0,25$; $p < 0,001$), der PAT-Ratio ($r_s = -0,24$; $p < 0,001$), der QTc-Dauer ($r_s = 0,21$; $p < 0,001$) und der E/E' ($r_s = 0,25$; $p < 0,001$) in Verbindung mit dem BMI zu beobachten.

Des Weiteren ergeben sich bei den männlichen Probanden schwache Zusammenhänge zwischen einem Diabetes mellitus und der E/E' ($r_s = 0,22$;

$p < 0,001$) und bei den weiblichen Probanden zwischen einer Dyslipidämie und der IMT ($r_s = 0,21$ ($p < 0,001$)).

Bei der Betrachtung weiterer Ergebnisse bezüglich des Rangkorrelationskoeffizienten können nur geringe bis keine Zusammenhänge zwischen den kardiovaskulären Risikofaktoren und den intermediären Phänotypen konstatiert werden.

Tabelle 5: Spearman's Korrelation (r^2) für die klassischen Risikofaktoren im Zusammenhang mit den intermediären Phänotypen für Männer

Männer	IMT	Knöchel-Arm-Index	Durchmesser A. brachialis	FMD	PAT	PAT-Ratio	LV-EF	LV-Masse	PR-Intervall	QTc-Dauer	E/E'
Alter	0,58 p < 0,001	-0,03 p = 0,15	0,3 p < 0,001	-0,02 p = 0,29	0,15 p < 0,001	-0,16 p < 0,001	0,03 p = 0,10	0,16 p < 0,001	0,25 p < 0,001	0,28 p < 0,001	0,46 p < 0,001
Rauchen	-0,04 p = 0,028	-0,09 p < 0,001	-0,12 p < 0,001	0,05 p = 0,012	0,01 p = 0,63	-0,04 p = 0,063	-0,07 p < 0,001	-0,08 p < 0,001	-0,12 p < 0,001	-0,07 p < 0,001	-0,03 p = 0,098
Diabetes mellitus	0,18 p < 0,001	-0,08 p < 0,001	0,07 p < 0,001	-0,07 p < 0,001	0,07 p < 0,001	-0,1 p < 0,001	-0,04 p = 0,055	0,11 p < 0,001	0,07 p < 0,001	0,14 p < 0,001	0,22 p < 0,001
Systolischer Blutdruck	0,26 p < 0,001	0,01 p = 0,72	0,18 p < 0,001	-0,07 p < 0,001	-0,01 p = 0,49	0,13 p < 0,001	0,03 p = 0,16	0,17 p < 0,001	0,05 p = 0,0094	0,29 p < 0,001	0,27 p < 0,001
Pos. FA Myokardinfarkt	0,03 p = 0,14	0,01 p = 0,64	0,02 p = 0,38	0,02 p = 0,31	0,01 p = 0,73	-0,02 p = 0,30	-0,03 p = 0,13	0,03 p = 0,11	0 p = 0,80	-0,02 p = 0,39	0,02 p = 0,32
Dyslipidämie	0,07 p = 0,0011	0 p = 0,92	0,02 p = 0,25	-0,02 p = 0,34	0,08 p < 0,001	-0,05 p = 0,024	0 p = 0,94	0,04 p = 0,049	0,03 p = 0,088	0,06 p = 0,0015	0,05 p = 0,0066
BMI	0,17 p < 0,001	0,03 p = 0,10	0,31 p < 0,001	-0,08 p < 0,001	0,27 p < 0,001	-0,27 p < 0,001	-0,05 p = 0,016	0,36 p < 0,001	0,16 p < 0,001	0,23 p < 0,001	0,27 p < 0,001

Tabelle 6: Spearman's Korrelation (r^2) für die klassischen Risikofaktoren im Zusammenhang mit den intermediären Phänotypen für Frauen

Frauen	IMT	Knöchel-Arm-Index	Durchmesser A. brachialis	FMD	PAT	PAT-Ratio	LV-EF	LV-Masse	PR-Intervall	QTc-Dauer	E/E'
Alter	0,64 p < 0,001	-0,06 p = 0,0019	0,42 p < 0,001	-0,33 p < 0,001	0,3 p < 0,001	-0,1 p < 0,001	0,07 p < 0,001	0,26 p < 0,001	0,26 p < 0,001	0,17 p < 0,001	0,45 p < 0,001
Rauchen	-0,07 p = 0,0012	-0,08 p < 0,001	-0,08 p < 0,001	0,06 p = 0,0052	0,01 p = 0,79	-0,03 p = 0,16	-0,04 p = 0,035	-0,04 p = 0,039	-0,08 p < 0,001	-0,11 p < 0,001	-0,04 p = 0,081
Diabetes mellitus	0,12 p < 0,001	-0,01 p = 0,80	0,15 p < 0,001	-0,09 p < 0,001	0,16 p < 0,001	-0,12 p < 0,001	0,02 p = 0,41	0,17 p < 0,001	0,04 p = 0,057	0,12 p < 0,001	0,15 p < 0,001
Systolischer Blutdruck	0,42 p < 0,001	-0,07 p < 0,001	0,26 p < 0,001	-0,18 p < 0,001	0,11 p < 0,001	0,07 p < 0,001	0,02 p = 0,26	0,28 p < 0,001	0,1 p < 0,001	0,18 p < 0,001	0,34 p < 0,001
Pos. FA Myokardinfarkt	0,05 p = 0,0092	-0,04 p = 0,030	0,02 p = 0,44	-0,02 p = 0,33	0 p = 0,98	0,01 p = 0,57	-0,02 p = 0,39	0,04 p = 0,056	0 p = 0,98	-0,02 p = 0,33	0,05 p = 0,0085
Dyslipidämie	0,21 p < 0,001	-0,03 p = 0,13	0,11 p < 0,001	-0,09 p < 0,001	0,17 p < 0,001	-0,13 p < 0,001	0,01 p = 0,47	0,1 p < 0,001	0,11 p < 0,001	0,05 p = 0,018	0,14 p < 0,001
BMI	0,25 p < 0,001	0,03 p = 0,16	0,36 p < 0,001	-0,18 p < 0,001	0,35 p < 0,001	-0,24 p < 0,001	0,01 p = 0,59	0,51 p < 0,001	0,18 p < 0,001	0,21 p < 0,001	0,25 p < 0,001

3.2.3 Die signifikantesten Risikofaktoren Alter und BMI im Vergleich

Wie zuvor beschrieben, lassen sich bezüglich der Risikofaktoren Alter und BMI am häufigsten statistisch signifikante Zusammenhänge mit den intermediären Phänotypen feststellen. Bei Männern sind lediglich in Bezug auf das Alter keine signifikanten Assoziationen mit der FMD ($p = 0,15$) und der LV-EF ($p = 0,87$) zu verzeichnen. Bei Frauen hingegen zeigt sich kein Zusammenhang zwischen dem BMI und der LV-EF ($p = 0,81$).

Vergleicht man die Regressionsgrafiken der beiden genannten Risikofaktoren, so fällt auf, dass sich beide sehr ähnlich in Verbindung mit den intermediären Phänotypen verhalten.

Die IMT zeigt bezüglich beider Risikofaktoren einen positiven Zusammenhang. Während beim BMI $> 35 \text{ kg/m}^2$ die Kurve bei den männlichen Teilnehmern fällt, bleibt sie bei den weiblichen Teilnehmern konstant bei ca. $0,7 \text{ mm}$.

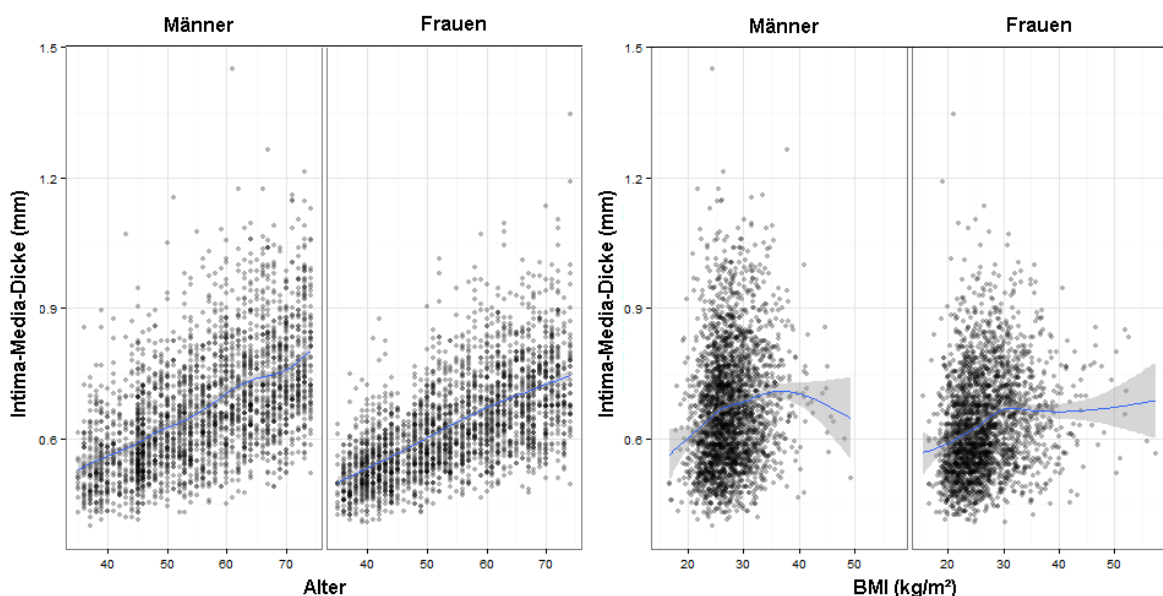


Abbildung 10: Vergleich der Risikofaktoren Alter und BMI in Bezug auf die IMT
Werte sind Regressionsanalysen mit Punktwolken. Es erfolgt eine geschlechtsspezifische Betrachtung der Korrelationen.

Die Werte des ABI verhalten sich bei Teilnehmern, die bis zu 70 Jahre alt sind und einen BMI bis ca. 40 kg/m² aufweisen, relativ konstant. Ab > 70 Jahren fällt der genannte Index bei beiden Geschlechtern leicht ab. Ab einem BMI > 40 kg/m² zeigt sich bei Männern eine Steigung des ABI, wohingegen dieser bei Frauen fällt. Allerdings zeigt sich auch hier eher eine leichte Verlaufsänderung.

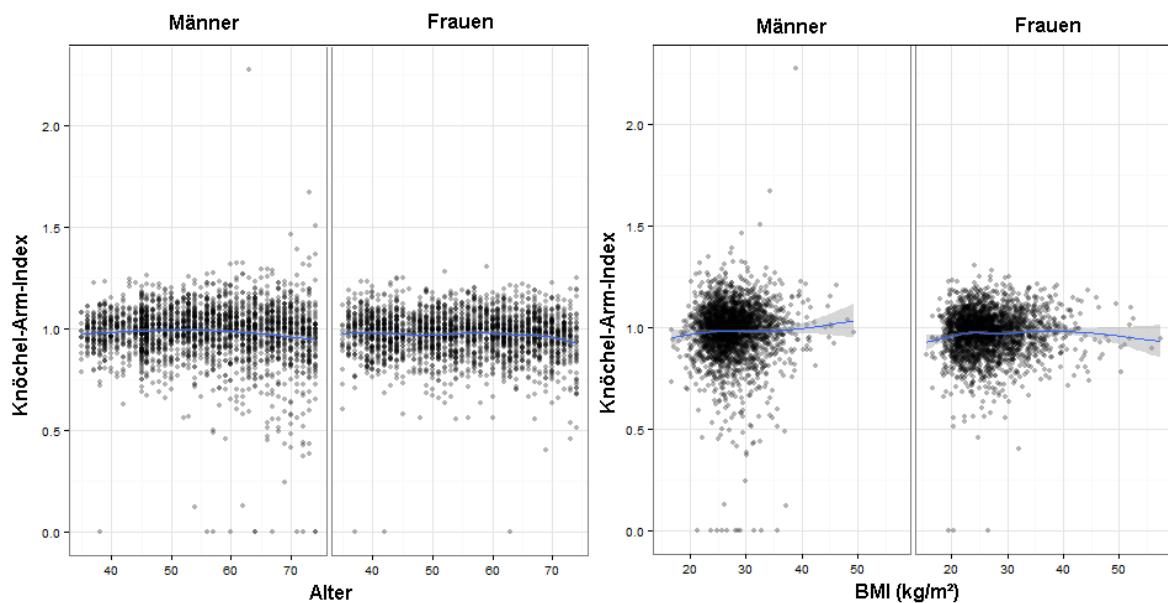


Abbildung 11: Vergleich der Risikofaktoren Alter und BMI in Bezug auf den ABI

Werte sind Regressionsanalysen mit Punktwolken. Es erfolgt eine geschlechtsspezifische Betrachtung der Korrelationen.

Die FMD und die PAT-Ratio ergeben als einzige intermediäre Phänotypen fallende Regressionsgrafiken, wobei der negative Zusammenhang zwischen der FMD und steigendem Alter sowie größerem BMI bei Frauen stärker als bei Männern ist. Bei den männlichen Probanden ergeben sich keine signifikanten Ergebnisse für den Zusammenhang zwischen Alter und FMD.

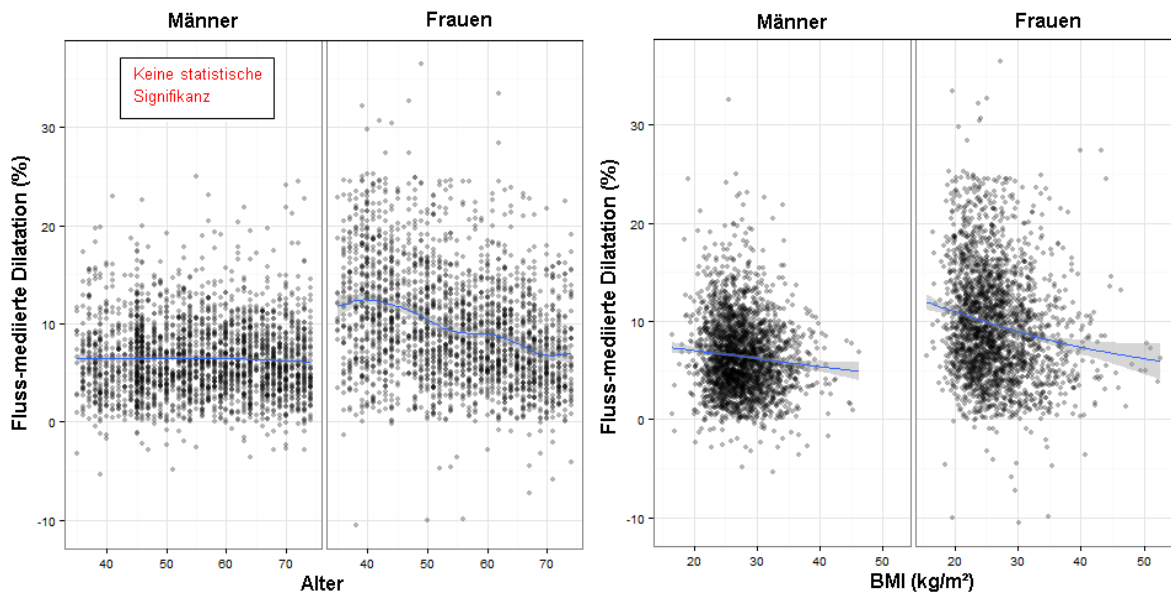


Abbildung 12: Vergleich der Risikofaktoren Alter und BMI in Bezug auf die FMD
Werte sind Regressionsanalysen mit Punktwolken. Es erfolgt eine geschlechtsspezifische Betrachtung der Korrelationen.

Die Ergebnisse zeigen, dass der Durchmesser der A. brachialis und die PAT mit den beiden Risikofaktoren Alter und BMI positiv assoziiert sind. Beim BMI zeigen sich bei Werten von 20–40 kg/m² steilere Kurven, v. a. in Relation zur Pulsamplitude. Ab einem BMI von 40 kg/m² hingegen fallen die Kurven flach ab.

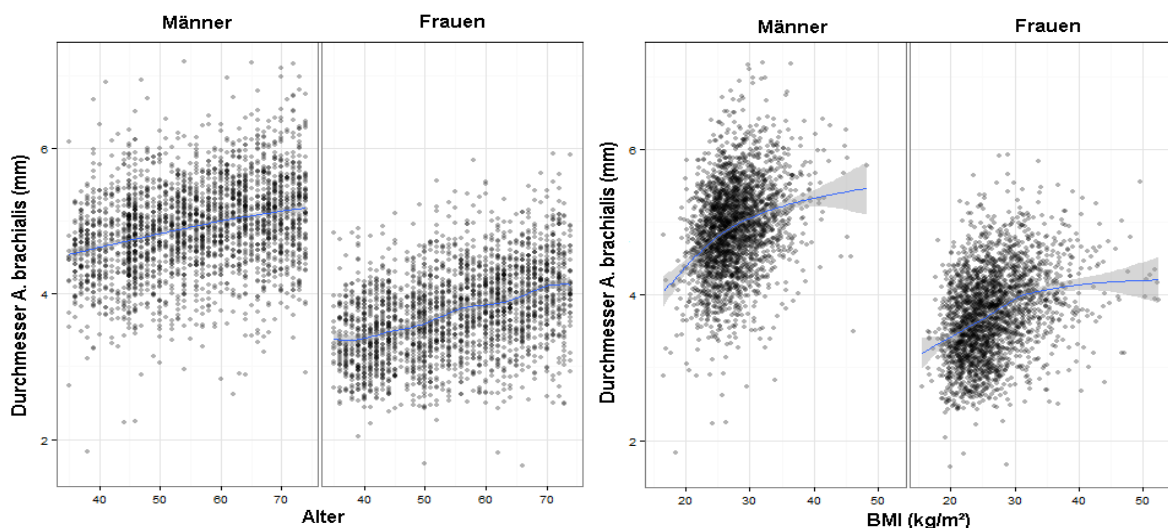


Abbildung 13: Vergleich der Risikofaktoren Alter und BMI in Bezug auf den Durchmesser der A. brachialis
Werte sind Regressionsanalysen mit Punktwolken. Es erfolgt eine geschlechtsspezifische Betrachtung der Korrelationen.

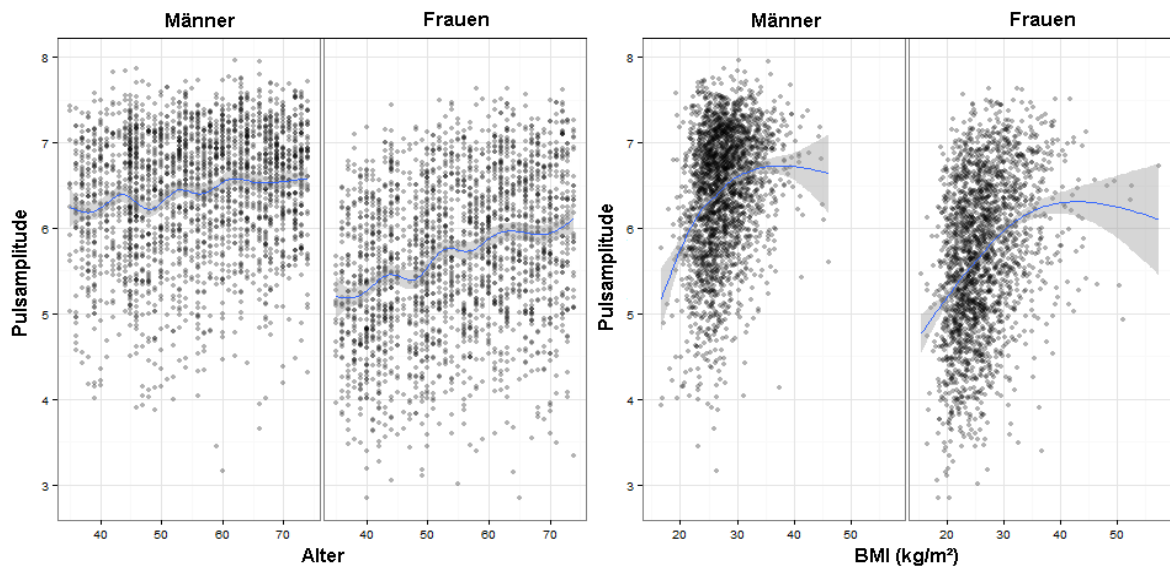


Abbildung 14: Vergleich der Risikofaktoren Alter und BMI in Bezug auf die Pulsamplitude

Werte sind Regressionsanalysen mit Punktwolken. Es erfolgt eine geschlechtsspezifische Betrachtung der Korrelationen.

Wie bereits beschrieben, weisen die Ergebnisse für die PAT-Ratio in Bezug zum Alter und BMI eine negative Relation auf. Ergänzend dazu lässt sich festhalten, dass die Regressionskurven für den BMI steiler fallen als die für das Alter (insbesondere im Bereich BMI 20–40 kg/m²).

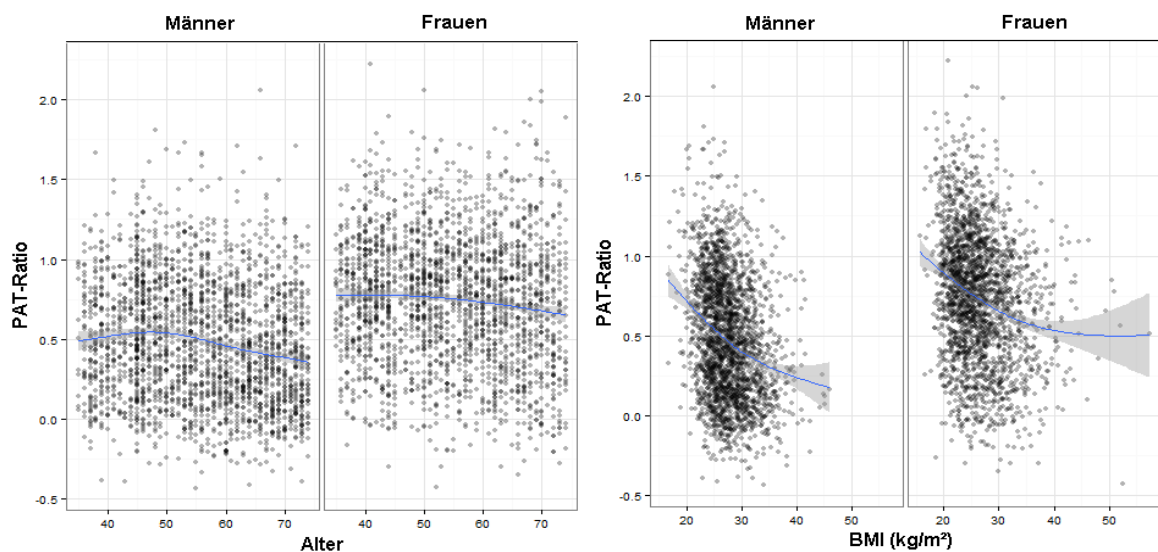


Abbildung 15: Vergleich der Risikofaktoren Alter und BMI in Bezug auf die PAT-Ratio

Werte sind Regressionsanalysen mit Punktwolken. Es erfolgt eine geschlechtsspezifische Betrachtung der Korrelationen.

Die LV-EF als kardialer intermediärer Phänotyp zeigt bereits bei der Regressionsanalyse wenige signifikante Zusammenhänge mit den Risikofaktoren. Auch hier ergeben sich für Männer hinsichtlich des Alters und bei Frauen hinsichtlich des BMI keine statistisch signifikanten Assoziationen. Ferner lässt sich für Frauen mit steigendem Alter eine leicht steigende LV-EF erkennen. Bei den männlichen Probanden kann mit steigendem BMI eine sinkende LV-EF beobachtet werden.

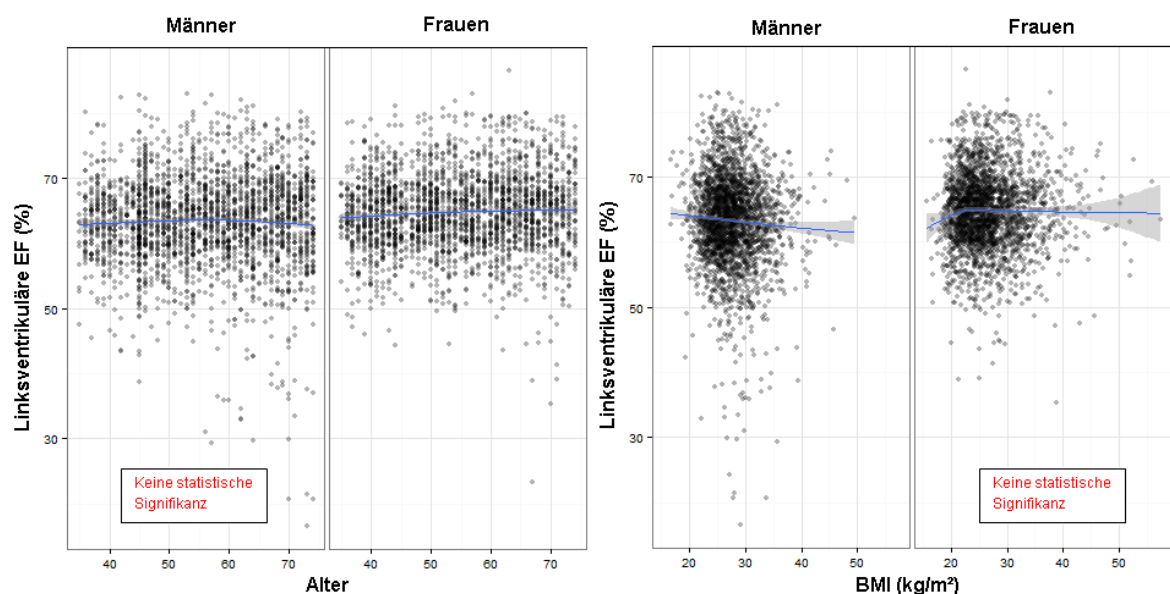


Abbildung 16: Vergleich der Risikofaktoren Alter und BMI in Bezug auf die LV-EF Werte sind Regressionsanalysen mit Punktwolken. Es erfolgt eine geschlechtsspezifische Betrachtung der Korrelationen.

Die LV-Masse ist bei Männern im Ausgangswert höher und steigt für beide Geschlechter mit zunehmenden Alter und insbesondere mit höherem BMI an.

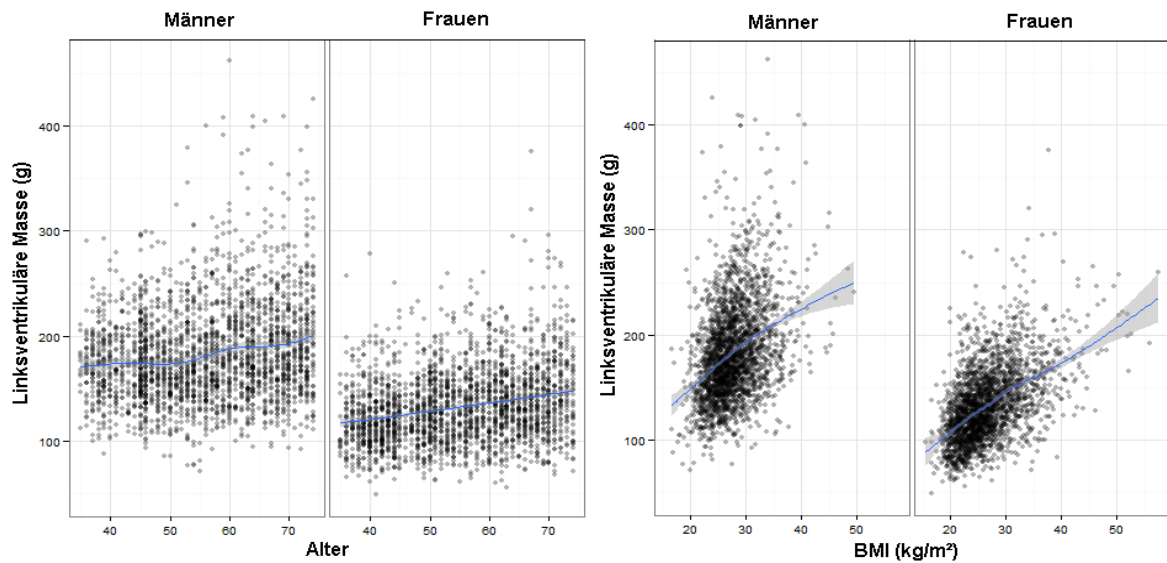


Abbildung 17: Vergleich der Risikofaktoren Alter und BMI in Bezug auf die LV-Masse

Werte sind Regressionsanalysen mit Punktwolken. Es erfolgt eine geschlechtsspezifische Betrachtung der Korrelationen.

Das PR-Intervall verhält sich in Relation zum Alter für beide Geschlechter gleich. Es besteht ein positiver Zusammenhang, wobei die ansteigende Kurve flach verläuft. Mit zunehmendem BMI zeigt sich eine konstante Verlängerung des PR-Intervalls bei Männern. Bei Frauen verflacht die Steigung bei einem BMI von 30 kg/m² und zeigt keinen weiteren Anstieg.

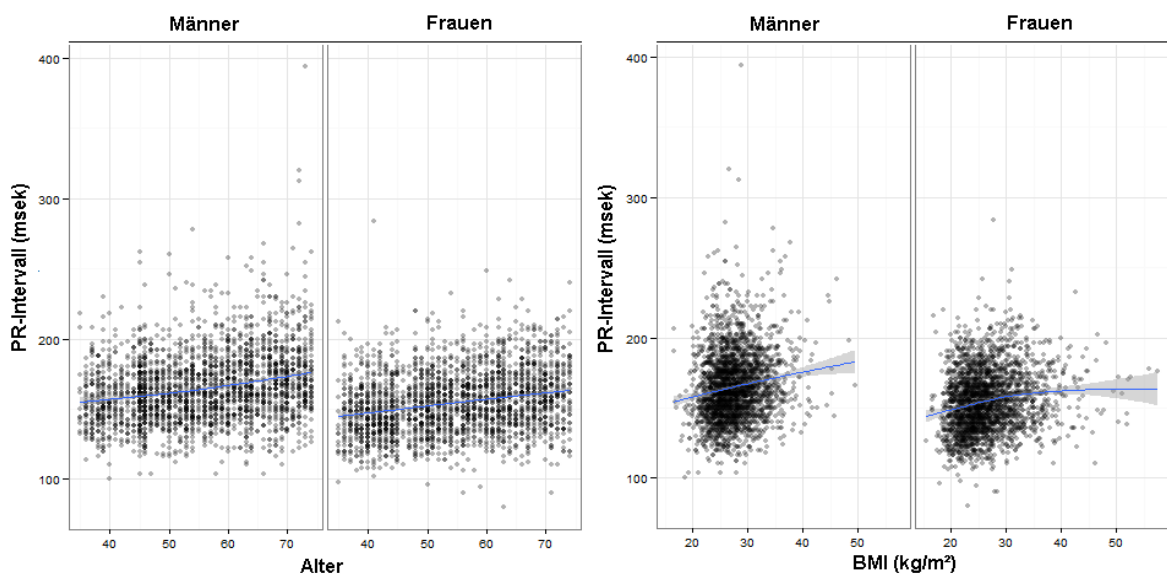


Abbildung 18: Vergleich der Risikofaktoren Alter und BMI in Bezug auf das PR-Intervall

Werte sind Regressionsanalysen mit Punktwolken. Es erfolgt eine geschlechtsspezifische Betrachtung der Korrelationen.

Die QTc-Dauer zeigt in Relation zum Alter und zum BMI einen positiven Zusammenhang. Allerdings ergibt sich für den BMI eine steilere Regressionskurve als für das Alter. Frauen haben höhere QTc-Ausgangswerte, allerdings gleichen sich die Werte für Männer mit steigendem Lebensalter und BMI nahezu den Werten der Frauen an.

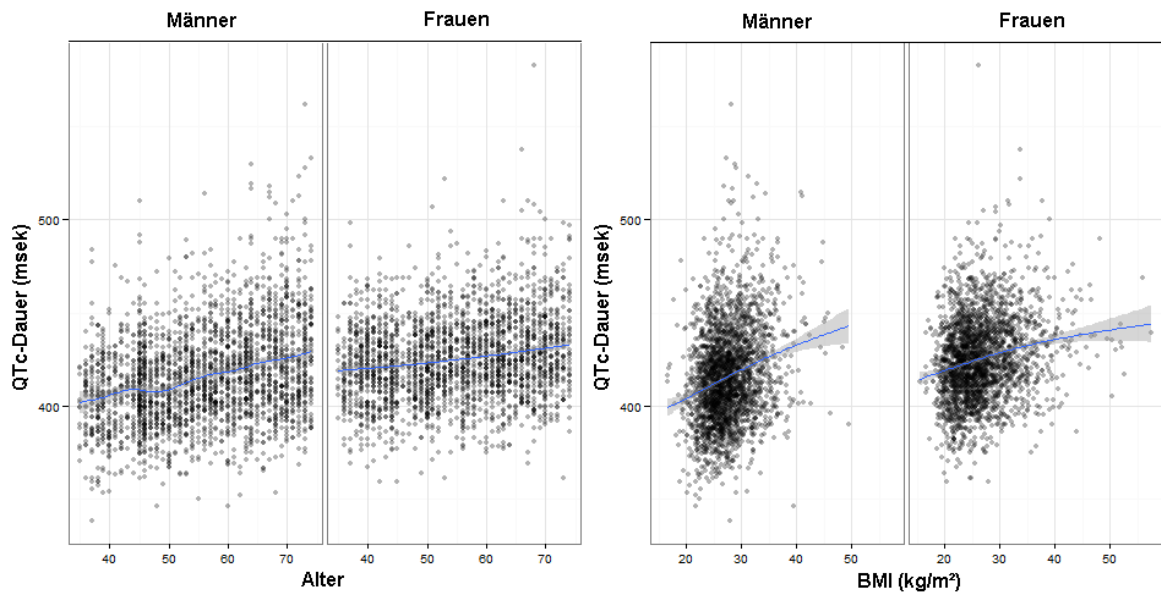


Abbildung 19: Vergleich der Risikofaktoren Alter und BMI in Bezug auf die QTc-Dauer

Die Werte sind Regressionsanalysen mit Punktwolken. Es erfolgt eine geschlechtsspezifische Betrachtung der Korrelationen.

Die E/E' zeigt auch in Bezug zum Alter und zum BMI einen positiven Zusammenhang. Bei Männern fällt die E/E' allerdings ab einem BMI von 37 kg/m², wohingegen diese bei Frauen weiter steigt.

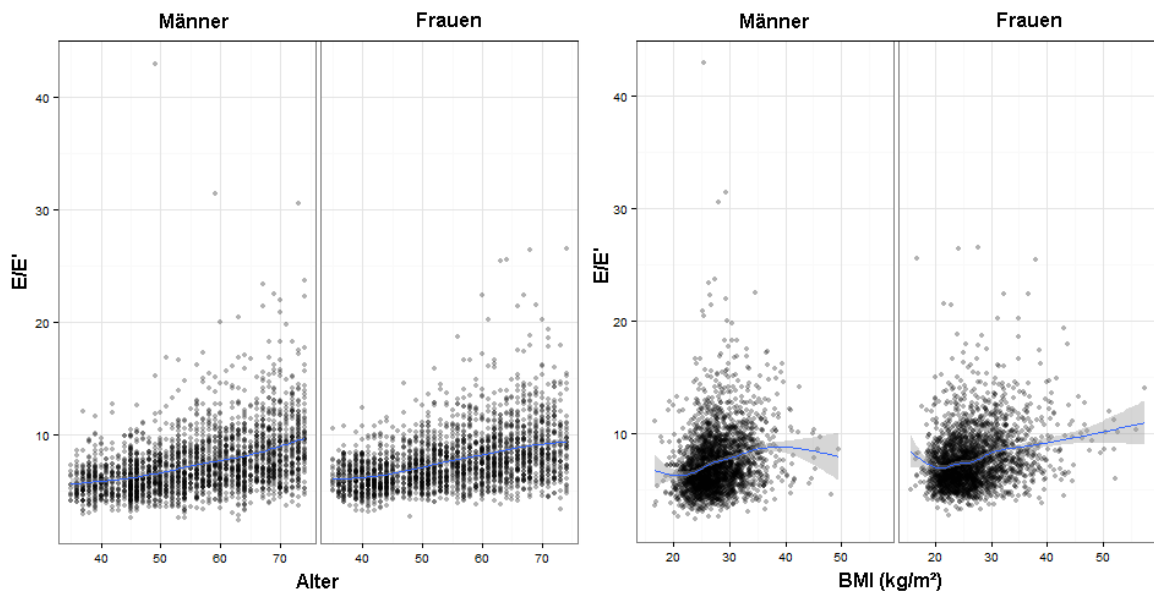


Abbildung 20: Vergleich der Risikofaktoren Alter und BMI in Bezug auf die E/E'-Werte sind Regressionsanalysen mit Punktwolken. Es erfolgt eine geschlechtsspezifische Betrachtung der Korrelationen.

3.3 Intermediäre Phänotypen in Relation zu kardiovaskulären Erkrankungen

Die nicht-invasiv gemessenen intermediären Phänotypen zeigen bei der logistischen Regressionsanalyse – nach Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren – geschlechtsspezifische Assoziationen mit den Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Die QTc-Dauer ergibt sowohl bei Männern als auch bei Frauen bezüglich der KHK und der Herzinsuffizienz eine statistisch relevante Signifikanz.

Die Auswertungen für die intermediären Phänotypen IMT, ABI, Durchmesser der A. brachialis, PAT, PAT-Ratio, LV-EF und Masse sowie E/E' zeigen geschlechtsunterschiedliche Assoziationen mit den verschiedenen Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems.

Die IMT weist bei den männlichen Probanden Assoziationen mit der KHK (OR pro Standardabweichung [per SD] 1,33; 95 % Konfidenzintervall [KI] 1,1 bis 1,62; $p = 0,0031$) und der pAVK (OR per SD 1,3; 95 % KI 1,03 bis 1,63; $p = 0,025$) auf. Bei der Auswertung der IMT der Teilnehmerinnen ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang mit den kardiovaskulären Erkrankungen.

Der ABI erweist sich als signifikanter Parameter bei Männern, da dieser mit allen untersuchten Erkrankungen statistisch relevante Zusammenhänge erkennen lässt. Bei Frauen hingegen gibt es lediglich bezüglich der pAVK (OR per SD 0,76; 95 % KI 0,64 bis 0,91; $p = 0,0029$) statistische Signifikanz.

Bei der Auswertung des Durchmessers der A. brachialis stellt sich heraus, dass es lediglich in Bezug zur Herzinsuffizienz bei den männlichen Teilnehmern eine signifikante Assoziation (OR per SD 0,87; 95 % KI 0,78 bis 0,98; $p = 0,018$) sowie eine grenzwertige Signifikanz zum Schlaganfall (OR per SD 0,76; 95 % KI 0,58 bis 0,99; $p = 0,046$) gibt. Bei Frauen kann bezüglich dieses intermediären Phänotyps kein Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen konstatiert werden.

Die PAT indes erweist sich lediglich bei den Teilnehmerinnen mit einer pAVK als relevanter intermediärer Phänotyp (OR per SD 0,65; 95 % KI 0,51 bis 0,82; $p < 0,001$).

Die PAT-Ratio zeigt nur bei Männern mit einem erlittenen MI ein signifikantes Ergebnis (OR per SD 0,78; 95 % KI 0,62 bis 0,99; $p = 0,037$).

Der intermediäre Phänotyp LV-EF ist mit Ausnahme des Schlaganfalls bei den männlichen Probanden mit allen kardiovaskulären Erkrankungen signifikant assoziiert. Bei den Frauen indes zeigen sich signifikante Zusammenhänge mit der Herzinsuffizienz (OR per SD 0,54; KI 95 % 0,48 bis 0,6; $p < 0,0001$) und dem MI (OR per SD 0,75; KI 95 % 0,57 bis 0,99; $p = 0,044$).

Die KHK (OR per SD 1,33; KI 95 % 1,12 bis 1,57; $p < 0,001$), die Herzinsuffizienz (OR per SD 1,51; KI 95 % 1,35 bis 1,7; $p < 0,001$) und der stattgehabte Herzinfarkt (OR per SD 1,6; KI 95 % 1,31 bis 1,94; $p < 0,001$) ergeben bei den Männern signifikante Assoziationen mit der LV-Masse. Bei den Frauen besteht in Bezug auf die LV-Masse lediglich ein Zusammenhang mit dem MI (OR per SD 1,6; KI 95 % 1,05 bis 2,27; $p = 0,029$).

Eine eingeschränkte diastolische Funktion – bestimmt durch den echokardiographischen Parameter E/E' – zeigt bei Männern eine statistische

Relation zu allen untersuchten kardiovaskulären Erkrankungen. Für die KHK ergibt sich ein OR per SD von 1,21 (KI 95 % 1,02 bis 1,44; $p = 0,032$), für den Schlaganfall ein OR per SD von 1,36 (KI 95 % 1,03 bis 1,76; $p = 0,03$), für den MI ein OR per SD von 1,42 (KI 95 % 1,16 bis 1,73; $p < 0,001$), für die Herzinsuffizienz ein OR per SD von 1,15 (KI 95 % 1,02 bis 1,29; $p = 0,023$) sowie ein OR per SD von 1,24 (KI 95 % 1,01 bis 1,53; $p = 0,04$) für die pAVK. Bei den Frauen erreicht die Auswertung der E/E' lediglich eine signifikante Assoziation mit dem MI (OR per SD 1,64; KI 95 % 1,17 bis 2,3; $p = 0,0041$).

In Bezug auf die FMD und das PR-Intervall lassen sich für beide Geschlechter keine statistisch signifikanten Assoziationen mit den untersuchten kardiovaskulären Erkrankungen feststellen.

Bei den männlichen Probanden sticht bei der Betrachtung der intermediären Phänotypen bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen die KHK besonders hervor, da diese Erkrankung am häufigsten statistisch signifikante Zusammenhänge mit den Phänotypen aufweist. Bei Frauen hingegen erreicht die KHK nur in Relation zur QTc-Dauer statistisch signifikante Ergebnisse.

Tabelle 7: Multivariabel-adjustierte Odds Ratios für vaskuläre intermediäre Phänotypen in Relation zu kardiovaskulären Erkrankungen

	Männer OR per SD	Männer p-Wert	Frauen OR per SD	Frauen p-Wert
log (Intima-Media-Dicke)				
KHK	1,33 (1,1;1,62)	0,0031	1,16 (0,82;1,64)	0,39
Herzinsuffizienz	1,02 (0,9;1,16)	0,74	1,03 (0,91;1,18)	0,63
Schlaganfall	1,23 (0,91;1,68)	0,18	1,02 (0,68;1,52)	0,93
MI	1,19 (0,95;1,49)	0,14	0,89 (0,59;1,35)	0,60
pAVK	1,3 (1,03;1,63)	0,03	1,18 (0,91;1,53)	0,22
Knöchel-Arm-Index				
KHK	0,68 (0,6;0,77)	< 0,0001	0,79 (0,61;1,02)	0,07
Herzinsuffizienz	0,87 (0,79;0,95)	0,0035	0,92 (0,83;1,01)	0,09
Schlaganfall	0,76 (0,64;0,9)	0,0016	0,83 (0,62;1,1)	0,19
MI	0,75 (0,65;0,86)	< 0,0001	0,86 (0,63;1,17)	0,32
pAVK	0,53 (0,46;0,61)	< 0,0001	0,76 (0,64;0,91)	0,0029
Durchmesser der A. brachialis				
KHK	0,88 (0,74;1,05)	0,16	0,85 (0,63;1,16)	0,32
Herzinsuffizienz	0,87 (0,78;0,98)	0,018	0,97 (0,87;1,09)	0,63
Schlaganfall	0,76 (0,58;0,99)	0,046	0,88 (0,61;1,26)	0,47
MI	0,96 (0,79;1,17)	0,68	0,81 (0,56;1,16)	0,25
pAVK	0,83 (0,67;1,02)	0,079	1,03 (0,81;1,29)	0,83
(Fluss-medierte Dilatation)²				
KHK	1,12 (0,95;1,32)	0,19	1,1 (0,78;1,55)	0,59

Herzinsuffizienz	1,04 (0,94;1,16)	0,46	1,01 (0,91;1,13)	0,82
Schlaganfall	1,26 (0,98;1,64)	0,076	0,95 (0,65;1,38)	0,77
MI	1,17 (0,97;1,42)	0,1	0,97 (0,65;1,45)	0,89
pAVK	0,98 (0,8;1,2)	0,82	0,84 (0,67;1,06)	0,14
Pulsamplitude				
KHK	0,9 (0,75;1,08)	0,27	1,05 (0,74;1,49)	0,79
Herzinsuffizienz	0,99 (0,88;1,12)	0,89	0,98 (0,87;1,1)	0,74
Schlaganfall	0,9 (0,67;1,22)	0,51	1,02 (0,69;1,51)	0,92
MI	1,06 (0,84;1,34)	0,62	1,34 (0,87;2,06)	0,19
pAVK	0,85 (0,69;1,07)	0,16	0,65 (0,51;0,82)	0,00041
PAT-Ratio				
KHK	0,92 (0,76;1,12)	0,4	0,96 (0,7;1,31)	0,81
Herzinsuffizienz	1,06 (0,94;1,19)	0,36	1 (0,89;1,12)	0,99
Schlaganfall	0,95 (0,7;1,3)	0,75	0,89 (0,62;1,27)	0,51
MI	0,78 (0,62;0,99)	0,037	0,77 (0,53;1,12)	0,17
pAVK	1,04 (0,83;1,3)	0,75	1,24 (0,99;1,57)	0,066

Multivariable-logistische Regressionsanalyse, adjustiert nach kardiovaskulären Risikofaktoren (Alter, Rauchen, Diabetes mellitus, systolischer Blutdruck, BMI, Dyslipidämie, Familienanamnese hinsichtlich MI). Werte sind Odds Ratios per Standardabweichung (mit Konfidenzintervall) und p-Wert für Männer und Frauen. Abkürzungen: SD steht für Standardabweichung, log für logarithmiert.

Tabelle 8: Multivariabel-adjustierte Odds Ratios für kardiale intermediäre Phänotypen in Relation zu kardiovaskulären Erkrankungen

	Männer OR per SD	Männer p-Wert	Frauen OR per SD	Frauen p-Wert
Linksventrikuläre EF				
KHK	0,65 (0,57;0,75)	< 0,0001	0,79 (0,62;1,01)	0,057
Herzinsuffizienz	0,21 (0,18;0,25)	< 0,0001	0,54 (0,48;0,6)	< 0,0001
Schlaganfall	0,84 (0,68;1,03)	0,096	0,88 (0,65;1,18)	0,38
MI	0,52 (0,45;0,62)	< 0,0001	0,75 (0,57;0,99)	0,044
pAVK	0,79 (0,67;0,92)	0,0036	0,88 (0,72;1,07)	0,2
log (Linksventrikuläre Masse)				
KHK	1,33 (1,12;1,57)	0,00087	1,29 (0,93;1,79)	0,13
Herzinsuffizienz	1,51 (1,35;1,7)	< 0,0001	1,09 (0,96;1,22)	0,18
Schlaganfall	1,22 (0,94;1,59)	0,14	1,08 (0,74;1,57)	0,71
MI	1,6 (1,31;1,94)	< 0,0001	1,54 (1,05;2,27)	0,029
pAVK	1,09 (0,89;1,34)	0,38	1,14 (0,89;1,46)	0,29
log (PR-Intervall)				
KHK	0,97 (0,82;1,14)	0,7	1,17 (0,86;1,59)	0,31
Herzinsuffizienz	0,98 (0,87;1,09)	0,68	0,99 (0,89;1,11)	0,93
Schlaganfall	1,12 (0,86;1,46)	0,41	1,05 (0,74;1,5)	0,79
MI	1,02 (0,84;1,23)	0,88	0,97 (0,68;1,38)	0,85
pAVK	0,85 (0,69;1,04)	0,12	1,01 (0,81;1,26)	0,94
QTc-Dauer				
KHK	1,21 (1,04;1,41)	0,015	1,56 (1,21;2)	0,00049

Herzinsuffizienz	1,36 (1,22;1,51)	< 0,0001	1,25 (1,12;1,38)	< 0,0001
Schlaganfall	1,06 (0,83;1,35)	0,66	1,34 (1;1,8)	0,052
MI	1,16 (0,97;1,38)	0,1	1,23 (0,9;1,67)	0,19
pAVK	1,09 (0,9;1,31)	0,4	1,14 (0,93;1,39)	0,22
log (E/E')				
KHK	1,21 (1,02;1,44)	0,032	1,14 (0,85;1,53)	0,37
Herzinsuffizienz	1,15 (1,02;1,29)	0,023	1,11 (0,99;1,24)	0,072
Schlaganfall	1,36 (1,03;1,79)	0,03	0,95 (0,67;1,35)	0,77
MI	1,42 (1,16;1,73)	0,0006	1,64 (1,17;2,3)	0,0041
pAVK	1,24 (1,01;1,53)	0,04	0,92 (0,73;1,15)	0,46

Multivariable-logistische Regressionsanalyse, adjustiert nach kardiovaskulären Risikofaktoren (Alter, Rauchen, Diabetes mellitus, systolischer Blutdruck, BMI, Dyslipidämie, Familienanamnese hinsichtlich MI). Werte sind Odds Ratio per Standardabweichung (mit Konfidenzintervall) und p-Wert für Männer und Frauen. Abkürzungen: SD steht für Standardabweichung, log für logarithmiert.

4 Diskussion

Wie die Auswertung der Ergebnisse der populationsbasierten *GHS* zeigt, ergeben sich deutliche geschlechtsspezifische Unterschiede in der Verteilung klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren und intermediärer Phänotypen. Insgesamt haben Männer ein ungünstigeres Risikoprofil als altersgleiche Frauen. Diese aktuellen Ergebnisse decken sich mit den Erkenntnissen früherer Studien (Lloyd-Jones et al. 1999, 2004; Mikkola et al. 2013; Natori et al. 2006; Peters et al. 2014) und erweitern den bisherigen Wissensstand bezüglich der durch nicht-invasives Screening bestimmbaren kardiovaskulären Parameter (z. B. periphere Gefäßfunktion, kardiale Struktur und Funktion, elektrokardiographische Variablen usw.).

4.1 Risikofaktoren und intermediäre Phänotypen in einer geschlechtsspezifischen Betrachtung

Insgesamt zeigt sich bei den im Rahmen der *GHS* ermittelten Ergebnissen, dass die verschiedenen Risikofaktoren bei beiden Geschlechtern die gleiche Einflussrichtung auf die intermediären Phänotypen nehmen. Der Grad des Einflusses und die Signifikanz nehmen indes geschlechtsspezifische Werte an.

Die Ergebnisse der *GHS* zeigen des Weiteren eine geschlechtsabhängige Verteilung der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren. Zudem lässt sich feststellen, dass die Risikofaktoren einen unterschiedlichen Einfluss auf den pathophysiologischen Prozess bei der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen haben, was durch die unterschiedlichen Ausprägungen der intermediären Phänotypen reflektiert wird.

Alter, systolischer Blutdruck und BMI zeigen bei beiden Geschlechtern statistisch signifikante Zusammenhänge mit fast allen intermediären Phänotypen und haben somit einen klinisch relevanten Einfluss auf die kardiovaskuläre Funktion und Struktur. Dabei sind die arterielle Hypertonie und der BMI von besonderer Relevanz, da diese beiden Parameter modifizierbare Risikofaktoren darstellen und

deren frühzeitige Behandlung möglicherweise das Entstehen kardiovaskulärer Erkrankungen verhindern kann.

Das Alter ist ein unveränderbarer Parameter und muss demnach bei Männern und Frauen in der Diagnostik und Therapie Beachtung finden. Auch die weiter oben angeführte *MESA-Studie* lässt erkennen, dass mit steigendem Alter das LV-Volumen und die LV-Masse geschlechtsunabhängig zunehmen (Natori et al. 2006). Diese altersabhängigen und physiologischen Aspekte sollten bei der Risikoeinschätzung für kardiovaskuläre Erkrankungen berücksichtigt werden.

In der Stichprobe der *GHS* liegt der BMI bei Männern im Median bei 27,2 kg/m² und bei Frauen bei 25,6 kg/m². Die WHR ist ebenfalls bei den männlichen Probanden (0,99) höher als bei den weiblichen (0,86). Diese Zahlen stimmen mit den Ergebnissen für die Folgeerkrankungen überein, die durch ein erhöhtes Körpergewicht und einen abdominalen Fettanteil entstehen können. Eine der häufigsten Folgeerkrankungen ist der Diabetes mellitus (Halle et al. 2000), an dem 9,7 % der Männer und 5,2 % der Frauen aus der *GHS*-Stichprobe leiden. Die Ergebnisse der *GHS* zeigen weiter, dass der BMI bei beiden Geschlechtern in einem starken positiven Zusammenhang mit der LV-Masse steht und somit auch eine kardiale Beeinträchtigung mit sich bringt. Da das Körpergewicht ein beeinflussbarer Faktor ist, ist die Gewichtsreduktion bei der Therapie von kardiovaskulären Erkrankungen von besonderer Bedeutung. So könnten präventive Maßnahmen wie etwa Aufklärungskampagnen oder der bereits in Schulen stattfindende Ernährungsunterricht frühzeitig die Allgemeinbevölkerung zu einer gesunden Ernährungsweise animieren, wodurch die Entwicklung von relevanten Erkrankungen effektiv verhindert werden könnte (Plachta-Danielzik et al. 2011).

Nach Kautzky-Willer et al. wirkt sich der Diabetes mellitus bei Frauen deutlich gravierender auf das vaskuläre System aus als bei Männern (Kautzky-Willer et al., 2012). Die vaskulären intermediären Phänotypen, die im Rahmen der *GHS* erhoben wurden, deuten jedoch auf ein anderes Ergebnis hin.

Bezüglich der Erhebung des ABI ergibt sich in der *GHS* bei den weiblichen Probanden (0,98) ein schlechterer Median als bei den männlichen Probanden (1,0). In der *Mesa-Studie* zeigen sich ebenso etwa doppelt so oft grenzwertige

(0,9–0,99) und niedrige, normale (1,0–1,09) ABI-Werte bei den Frauen als bei den untersuchten Männern (McDermott et al. 2005). Allerdings stellt sich bei den Probandinnen der *GHS* kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Diabetes mellitus und dem ABI dar. Bei den männlichen Teilnehmern der *GHS* ergibt sich indes ein signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden genannten Parametern.

Bei der Betrachtung weiterer vaskulärer intermediärer Phänotypen im Zusammenhang mit dem Diabetes mellitus ergeben sich in der *GHS* zusätzliche geschlechtsspezifische Einflüsse. Bei den männlichen Probanden mit Diabetes zeigen sich progrediente Werte für die IMT, die FMD und für den Durchmesser der A. brachialis. Bei den Teilnehmerinnen mit Diabetes mellitus lassen sich klinisch relevante Zusammenhänge mit dem systolischen Blutdruck, der PAT und der PAT-Ratio beobachten.

Diese Ergebnisse decken sich nur in eingeschränktem Maße mit den zuvor aufgeführten Komplikationen des Diabetes mellitus, der bei Frauen einen stärkeren vaskulären Einfluss (Kautzky-Willer et al. 2012; Yusuf et al. 2004) und bei Männern hingegen einen stärkeren onkologischen Einfluss (Kautzky-Willer et al. 2012) hat. Nicht alle vaskulären Parameter der *GHS* weisen bei den weiblichen Teilnehmern einen signifikanten Zusammenhang mit dem Diabetes mellitus auf. Bei den männlichen Probanden, die an Diabetes erkrankt sind, lässt sich dagegen feststellen, dass diese vermehrt vaskuläre intermediäre Phänotypen entwickeln und somit ein höheres vaskuläres Risiko als die Probandinnen besitzen. Bei der *GHS* wird folglich deutlich, dass der Diabetes mellitus einen geschlechtsspezifischen Einfluss auf das vaskuläre System hat.

Die Ergebnisse der *GHS* zur Dyslipidämie decken sich mit den Ergebnissen der *DEGS1-Studie* des RKI (Scheidt-Nave et al. 2013). Die Frauen in der *GHS* besitzen – wie die Probandinnen in der *DEGS1-Studie* – höhere Durchschnittswerte an Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin als Männer.

Die Dyslipidämie hat einen starken Einfluss auf die arteriellen Gefäße (Mathes and Thiery 2005). Sie kann im Bereich der Koronargefäße zu einer KHK führen und stellt bei Männern die häufigste kardiovaskuläre Erkrankung dar (Lloyd-Jones et al. 1999, 2004; Roger et al. 2011). Die mit der Dyslipidämie im Zusammenhang stehenden intermediären Phänotypen demonstrieren insofern

geschlechtsspezifische Unterschiede, als dass diese bei den Teilnehmerinnen der *GHS* ungünstiger ausgefallen sind. Bei Frauen, die an einer Dyslipidämie leiden, sind die Werte für die IMT, die PAT und die PAT-Ratio höher als bei Frauen ohne Dyslipidämie. Bei den männlichen Probanden mit einer Dyslipidämie lässt sich allerdings kein klinisch relevanter Zusammenhang mit den untersuchten vaskulären intermediären Phänotypen herstellen. Somit scheint die Dyslipidämie ein Faktor zu sein, der das Risiko für artherosklerotische Prozesse bei Frauen stärker erhöht als bei Männern.

In der Stichprobe der *GHS* sind 20,8 % der Männer und 17,6 % der Frauen Raucher. Dies entspricht den Ergebnissen verschiedener Studien (Kuntz et al. 2016). Das Rauchen führt sowohl zu vasokonstriktiven als auch zu inflammatorischen Prozessen, die eine Endotheldysfunktion zur Folge haben und die das Atheroskleroserisiko mit Insultgefahr erheblich steigern (Heitzer und Meinertz 2005; Yokode et al. 1988; Petitti und Kipp 1986). Der Risikofaktor Rauchen zeigt bei der Stichprobe der *GHS* entgegen aller Erwartungen eine geringere Auswirkung auf die intermediären Phänotypen. Den stärksten Einfluss hat das Rauchen auf den ABI und konsequenterweise auf die Entwicklung einer pAVK. Bei den weiteren vaskulären intermediären Phänotypen bestehen für beide Geschlechter entweder keine statistisch signifikanten Zusammenhänge mit dem Rauchen (Durchmesser A. brachialis, FMD) oder es zeigt sich eine vergleichsweise geringe Relation, wie z.B. zur IMT. Bei der Betrachtung der vorliegenden *GHS*-Daten ergeben sich für das Rauchen geschlechtsspezifische Zusammenhänge mit den kardialen intermediären Phänotypen. Bei rauchenden Frauen bestehen signifikante Zusammenhänge mit der LV-Masse, der QTc-Dauer und der E/E', wohingegen es bei rauchenden Männern relevante Zusammenhänge mit der LV-EF, dem PR-Intervall und auch mit der diastolischen Funktion (E/E') zu verzeichnen gibt.

4.2 Intermediäre Phänotypen und kardiovaskuläre Erkrankungen in einer geschlechtsspezifischen Betrachtung

Die Auswertung der Daten der *GHS* hat ergeben, dass die männlichen Probanden vermehrt an einer KHK und pAVK leiden und dass sie bereits häufiger als die altersgleichen weiblichen Probanden einen MI und Schlaganfall erlitten haben. Die Probandinnen hingegen leiden häufiger an einer Herzinsuffizienz als die Probanden. Diese Ergebnisse decken sich mit den Mortalitätsraten des Statistischen Bundesamtes (Statistisches Bundesamt 2014a, 2014b, 2014c).

Von den sechs untersuchten vaskulären intermediären Phänotypen können bei den weiblichen Studienteilnehmern lediglich für den ABI und die PAT statistisch signifikante Assoziationen mit der pAVK determiniert werden. Zwischen den vaskulären Phänotypen und den betrachteten kardiovaskulären Erkrankungen ergeben sich keine weiteren Zusammenhänge. Da Diabetes mellitus und Rauchen die stärksten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse bei Frauen darstellen (Kautzky-Willer et al. 2012; Stangl 2002; Yusuf et al. 2004), kann das Ergebnis nur bedingt zufriedenstellend sein und lässt die Vermutung zu, dass noch weitere vaskuläre intermediäre Phänotypen bei Frauen vorherrschen und in künftigen Studien näher erforscht werden müssen.

Die LV-EF, die LV-Masse und die E/E' stehen bei den weiblichen Probanden in Relation zum MI. Die Herzinsuffizienz, unter der laut Statistischem Bundesamt (2012) und der *GHS* Frauen häufiger als Männer leiden (20,8 % bzw. 18 %), weist lediglich signifikante Assoziationen mit der LV-EF und der QTc-Dauer auf. An dieser Stelle ist davon auszugehen, dass weitere Risikofaktoren einen Einfluss auf die Entwicklung einer Herzinsuffizienz bei Frauen ausüben und zusätzliche Untersuchungen mit diesem Fokus notwendig sind.

Dagegen zeigen die Ergebnisse der männlichen Probanden, dass alle fünf kardiovaskulären Erkrankungen signifikant mit dem ABI assoziiert sind. Somit kann angenommen werden, dass dieser Parameter nicht nur im Zusammenhang mit der pAVK eine aussagekräftige Rolle spielt, sondern bei Männern auch im weiteren diagnostischen Rahmen Anwendung finden kann. Die IMT sowie der

Durchmesser der A. brachialis zeigen bei Männern der Studienpopulation signifikante Assoziationen mit der KHK und pAVK bzw. der Herzinsuffizienz. Diese intermediären Phänotypen stellen dagegen bei Frauen keine klinisch relevanten Relationen dar.

Die kardialen intermediären Phänotypen – mit Ausnahme des PR-Intervalls – geben einen weiteren diagnostischen Raum für Männer. Bei den Teilnehmerinnen dagegen ergibt die Auswertung der kardialen (wie auch der vaskulären) intermediären Phänotypen weniger signifikante Zusammenhänge mit den prävalenten kardiovaskulären Erkrankungen. Für die männlichen Teilnehmer lassen sich hingegen signifikante Zusammenhänge zwischen der LV-EF auf der einen Seite und der KHK, der Herzinsuffizienz, dem MI sowie der pAVK auf der anderen Seite feststellen. Auffällig ist, dass der intermediäre Phänotyp E/E' sogar mit allen in dieser Untersuchung in Betracht gezogenen kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert ist. Die LV-Masse zeigt statistisch signifikante Assoziationen mit der KHK, der Herzinsuffizienz und dem MI.

Kein signifikanter Zusammenhang mit den betrachteten kardiovaskulären Erkrankungen lässt sich hingegen für die intermediären Phänotypen FMD und PR-Intervall erkennen, weder bei Frauen noch bei Männern.

Die QTc-Dauer weist als einziger intermediärer Phänotyp für beide Geschlechter einen Zusammenhang mit den beiden kardiovaskulären Erkrankungen KHK und Herzinsuffizienz auf. Allerdings ist hier die Signifikanz bei den weiblichen Probanden stärker als bei den männlichen. Dieses Ergebnis muss vorsichtig interpretiert werden, da die Prävalenzen der einzelnen Erkrankungen relativ gering sind und es zu zufälligen Unterschieden kommen kann.

Es lässt sich festhalten, dass die Ergebnisse der weiblichen Teilnehmer insgesamt weniger starke Zusammenhänge zwischen den intermediären Phänotypen und den prävalenten kardiovaskulären Erkrankungen im Vergleich zu den Auswertungen der männlichen Probanden der *GHS* zeigen. Dieses Ergebnis kann damit begründet werden, dass Frauen im Durchschnitt 10–15 Jahre später als Männer an einer KHK erkranken und postmenopausal ihr kardiovaskuläres Risiko

stark ansteigt (Stangl 2002). Das Durchschnittsalter der Teilnehmer der *GHS* lag bei Männern und Frauen bei 55 Jahren und somit in einer Altersdekade, in der Männer stärker betroffen sind als Frauen (Löwel und Meisinger 2006), was die unterschiedlichen Fallzahlen erklärt.

4.3 Gesamtzusammenhänge aller Parameter

Bei der Auswertung der Ergebnisse der *GHS* hat sich gezeigt, dass die FMD kein aussagekräftiger Parameter für vaskuläre und kardiale Veränderungen ist. Die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren haben wenig Einfluss auf die FMD, die wiederum mit keiner der betrachteten Erkrankungen einen signifikanten Zusammenhang aufweist.

Die meisten Risikofaktoren (mit Ausnahme des Diabetes mellitus) sind bei Frauen mit der IMT assoziiert. Allerdings steht die IMT zu keiner der aufgeführten kardiovaskulären Erkrankungen in Relation und hat somit in dem vorliegenden Patientenkollektiv keine nachhaltige klinische Relevanz. Bei den männlichen Probanden hingegen führen alle Risikofaktoren zu einer veränderten IMT, die in der Folge die Manifestation einer KHK sowie einer pAVK begünstigt.

Der ABI erweist sich bei Männern als einer der wichtigsten Parameter für die Risikoabschätzung. Diese Einschätzung basiert auf der Feststellung, dass alle Risikofaktoren (vom systolischen Blutdruck abgesehen) den ABI beeinflussen und ein schlechter Index bei Männern sämtliche kardiovaskuläre Erkrankungen begünstigt. Bei Frauen dagegen sind zwar alle Risikofaktoren (bis auf den Diabetes mellitus) mit dem ABI signifikant assoziiert, allerdings besteht ausschließlich mit der pAVK ein relevanter Zusammenhang.

Der Durchmesser der A. brachialis wird bei Frauen neben der Körpergröße von den Risikofaktoren Alter, Diabetes mellitus und BMI beeinflusst, jedoch lässt sich zwischen dem genannten vaskulären Phänotyp und keiner der hier betrachteten Herz-Kreislauf-Erkrankungen ein Zusammenhang herstellen. Für Männer ergibt der Durchmesser der A. brachialis, der durch alle Risikofaktoren beeinflusst wird, dagegen signifikante Assoziationen mit der Herzinsuffizienz.

Die PAT als intermediärer Phänotyp demonstriert bei beiden Geschlechtern Veränderungen, die durch die meisten Risikofaktoren bedingt sind. Es sei hierzu angemerkt, dass lediglich in Bezug auf das weibliche Geschlecht ein signifikanter Zusammenhang mit der pAVK zu erkennen ist. Die PAT-Ratio erweist sich hingegen nicht als Parameter, der einen aussagekräftigen Zusammenhang mit den prävalenten Herz-Kreislauf-Erkrankungen liefert. Vor allem bei den weiblichen Teilnehmern der *GHS* zeigt die PAT-Ratio keine Assoziation mit den betrachteten kardiovaskulären Erkrankungen, obgleich die meisten Risikofaktoren mit der PAT-Ratio korreliert sind.

Signifikante Zusammenhänge zwischen den kardialen intermediären Phänotypen und den untersuchten Herz-Kreislauf-Erkrankungen kristallisieren sich vor allem bei den männlichen Probanden der *GHS* heraus. Die LV-EF verändert sich unter dem Einfluss von Rauchen und Diabetes mellitus sowie bei einem erhöhten BMI und begünstigt über ihre eingeschränkte Funktion das Auftreten einer KHK, einer Herzinsuffizienz, eines MI und einer pAVK. Bei Frauen hat lediglich das Alter einen Einfluss auf die LV-EF, die beim weiblichen Geschlecht die Entwicklung einer Herzinsuffizienz und eines MI begünstigt. Dieser Aspekt ist insofern interessant, da die v.a. bei Frauen häufig auftretende Herzinsuffizienz durch den nicht beeinflussbaren Risikofaktor Alter begünstigt wird und eine Entstehung dieser Erkrankung unaufhaltsam scheint.

Zwar bewirken bei den weiblichen Probanden alle Risikofaktoren einen Anstieg der LV-Masse, statistisch assoziiert sind sie jedoch lediglich mit dem MI. Bei den männlichen Probanden hingegen beeinflussen nominell weniger Risikofaktoren (Alter, systolischer Blutdruck und BMI) die LV-Masse, doch diese begünstigen das Auftreten mehrerer, teilweise sich gegenseitig beeinflussender Erkrankungen (KHK, MI und Herzinsuffizienz).

Das PR-Intervall wird durch mehrere Risikofaktoren verändert, allerdings fördert es nicht das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen.

Die QTc-Dauer wird bei beiden Geschlechtern durch alle Risikofaktoren (bis auf das Rauchen bei Männern) beeinflusst und begünstigt ebenso bei beiden Geschlechtern die Entstehung einer KHK und einer Herzinsuffizienz.

Eine diastolische Relaxationsstörung, gemessen mittels E/E' im Echo, scheint bei Männern ein gleichermaßen sensibler wie vulnerabler intermediärer Phänotyp zu sein, da dieser zwar nur durch das Alter und das Rauchen beeinflusst wird, insgesamt jedoch alle kardiovaskulären Erkrankungen beim männlichen Geschlecht begünstigt. Bei Frauen nehmen dieselben Risikofaktoren einen Einfluss auf die E/E' , allerdings begünstigen diese bis auf die Entwicklung eines MI keine weiteren Erkrankungen bei den Teilnehmerinnen.

5 Zusammenfassung

Nach Auswertung der Ergebnisse der populationsbasierten *GHS* kann festgehalten werden, dass es bezüglich des Zusammenhangs zwischen den intermediären Phänotypen und der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen geschlechtsspezifische Unterschiede gibt. Die Risikofaktoren Alter und BMI stehen mit den meisten intermediären Phänotypen in einem signifikanten Zusammenhang. Interessant ist jedoch, dass das Alter keinen beeinflussbaren Risikofaktor darstellt – im Gegensatz zum BMI. Beim Vergleich dieser beiden Risikofaktoren ist aufgefallen, dass sie sich im Zusammenhang mit den intermediären Phänotypen sehr ähnlich verhalten. Diese Feststellung lässt die Vermutung zu, dass ein erhöhter BMI zu einer ‚vorzeitigen‘ Alterung der Gefäße führen kann. Konsekutiv ist es von besonderer Wichtigkeit, die Patienten frühzeitig über einen Gewichtsverlust aufzuklären und insbesondere durch Präventionsmaßnahmen innerhalb der Bevölkerung die Entstehung von erhöhtem Körpergewicht vorzubeugen.

Eine mögliche und häufige Folgeerkrankung bei adipösen Menschen ist der Diabetes mellitus. Dieser beeinflusst v. a. bei den männlichen Probanden der *GHS* die vaskulären intermediären Phänotypen nachhaltig und steigert sowohl bei Männern als auch bei Frauen das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse.

Zwischen dem Risikofaktor Rauchen und den vaskulären intermediären Phänotypen lässt sich dagegen wider Erwarten ein weniger bedeutsamer Zusammenhang feststellen.

Bei den weiblichen Teilnehmern zeigen die betrachteten vaskulären intermediären Phänotypen keine ausreichenden Assoziationen mit den prävalenten kardiovaskulären Erkrankungen. Insbesondere die Entwicklung der Herzinsuffizienz, die bei Frauen dominiert, kann nicht ausreichend anhand der intermediären Phänotypen erklärt werden.

Bei den männlichen Probanden kristallisiert sich der ABI zu einem Parameter heraus, der signifikante Zusammenhänge mit allen untersuchten Erkrankungen aufweist. Somit kann der ABI nicht nur für die Diagnose einer pAVK herangezogen

werden, sondern auch für die Diagnose bzw. Risikoabschätzung anderer kardiovaskulärer Erkrankungen.

Eine eingeschränkte diastolische Herzfunktion gemessen anhand der E/E' begünstigt v. a. bei den männlichen Teilnehmern der *GHS* alle prävalenten Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Diese stellt somit einen wichtigen Parameter dar, der im Rahmen von Echo-Untersuchungen nicht fehlen sollte.

Die vorliegenden Ergebnisse konnten nicht vollends durch die unterschiedliche Verteilung der klassischen Risikofaktoren erklärt werden. Es wird vermutet, dass weitere Faktoren wie etwa regelmäßige körperliche Aktivität, gesunde Ernährung und soziokulturelle Einbettung existieren, die einen Einfluss auf die intermediären Phänotypen und somit auf die Entwicklung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen haben können. Die Ergebnisse der *GHS* verdeutlichen, dass es weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren zu identifizieren gilt und diese im Zusammenhang mit intermediären Phänotypen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen in einer genderspezifischen Untersuchung zu betrachten sind.

Noch ist es zu früh, spezielle Therapiekonzepte oder Interventionsstrategien vorzuschlagen. Schlussendlich lässt sich anhand der Studienergebnisse jedoch sicher festhalten, dass es eine geschlechtsspezifische Ausprägung intermediärer Phänotypen und kardiovaskulärer Erkrankungen gibt. Folglich ist anzunehmen, dass zukünftig geschlechtsspezifische Therapien und Interventionen wichtig und nötig sind.

6 Abstract

After evaluating the results of the population-based *GHS*, it can be noted that there are gender-specific differences in the relationship between the intermediate phenotypes and the development of cardiovascular diseases.

The two risk factors age and BMI are associated with most intermediate phenotypes in a significant context. It is interesting; however, that age does not represent a risk factor that can be influenced in contrast to BMI. Comparing these two risk factors, it is noticed that they are very similar in the context of the intermediate phenotypes. This observation suggests that an elevated BMI may lead to a 'premature' aging of the vessels. Consecutively, it is of particular importance to educate patients about a weight loss at an early stage to prevent the development of increased body weight, especially by means of preventive measures within the population.

Diabetes mellitus is a frequent sequelae in obese people. The disease affects the vascular intermediate phenotypes sustainably in the male subjects of the *GHS* and increases the risk for cardiovascular events in both men and women.

In contrast, between the risk factor of smoking and the vascular intermediate phenotypes, a less significant correlation can be observed.

In the female participants, the vascular intermediate phenotypes considered do not show adequate associations with the prevalent cardiovascular diseases. In particular, the development of cardiac insufficiency, which is dominant in women, cannot be adequately explained by intermediate phenotypes.

In the male subjects of the *GHS*, the ABI crystallizes out into a parameter that has significant relationships with all the diseases under investigation. Thus, the ABI can be used not only for the diagnosis of peripheral arterial disease, but also for the diagnosis or risk assessment of other cardiovascular diseases.

A limited diastolic heart function measured by the E/E' promotes in the male participants of the *GHS*, all prevalent cardiovascular diseases, therefore this is an

important parameter, which should be included in echocardiographic examinations.

The present results were not fully explained by the different distribution of classical risk factors. It is believed that other factors such as regular physical activity, healthy diet, and sociocultural embedding exist, which may affect the intermediate phenotypes and thus the development of cardiovascular disease. The results of the *GHS* show that it is necessary to identify further cardiovascular risk factors and to consider these in the context of intermediate phenotypes and cardiovascular diseases in a gender-specific study. It is still too early to propose specific therapy concepts or intervention strategies.

In conclusion, the results of the study clearly show that there is a gender-specific manifestation of intermediate phenotypes and cardiovascular diseases. Consequently, it must be assumed that gender-specific therapies and interventions will be important and necessary in the future.

Literaturverzeichnis

- Babitsch, B., Lehmkuhl, E., Kenedel, F. (2008) Genderaspekte Bei Kardiovaskulären Risikofaktoren. *Journal für Kardiologie* (Journal of Cardiology) 2008; 15(9-10):271–76.
- Beks, P.J., Mackaay, A.J.C., Neeling, J.N.D., Vries, H., Bouter, L.M., Heine, R.J. (1995) Peripheral Arterial Disease in Relation to Glycaemic Level in an Elderly Caucasian Population: The Hoorn Study. *Diabetologia* 38(1):86–96.
- Bibra, H. von, Paulus, W. (2016) Diastolische Dysfunktion. *Der Kardiologe* 10(1):47–55.
- Bove, K.E., Rowlands, D.T., Scott, R.C. (1966) Observations on the Assessment of Cardiac Hypertrophy Utilizing a Chamber Partition Technique. *Circulation* 33(4):558–68.
- Czernin, J., Sun, K., Brunken, R., Bottcher, M., Phelps, M., Schelbert, H. (1995) Effect of Acute and Long-Term Smoking on Myocardial Blood Flow and Flow Reserve. *Circulation* 91(12):2891–97.
- Diehm, C., Allenberg, J.R., Pittrow, D., Darius, H. (2007) Importance of the Ankle-Brachial Index (ABI) in the Prevention of Cardiovascular Diseases. Ten Questions and Answers. *Herz* 32(5):404–9.
- Erbel, R., Kneissl, G.D., Schweizer, P., Engberding, R. (1997) Qualitätsleitlinien in der Echokardiographie. *Kardiologie* 86: 387-403.
- Erbel, R., Möhlenkamp, S., Jöckel, K., Lehmann, N., Moebus, S., Hoffmann, B., Schmermund, A., Stang, A., Siegrist, J., Dragano, N., Grönemeyer, D., Seibel, R., Mann, K., Bröcker-Preuss, M., Kröger, K., Volbracht, L. (2008) Cardiovascular Risk Factors and Signs of Subclinical Atherosclerosis in the Heinz Nixdorf Recall Study. *Deutsches Ärzteblatt international* 105(1-2):1–8.
- Ezzati, M., Henley, S.J., Thun, M.J., Lopez, A.D. (2005) Role of Smoking in Global and Regional Cardiovascular Mortality. *Circulation* 112(4):489–97.
- Ford, E.S., Capewell, S. (2007) Coronary Heart Disease Mortality among Young Adults in the U.S. from 1980 through 2002: Concealed Leveling of Mortality Rates. *Journal of the American College of Cardiology* 50(22):2128–32.

- Frei, B., Forte, T. M., Ames, B., Cross, C. (1991) Gas phase oxidants of cigarette smoke induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma. Protective effects of ascorbic acid. *Biochemical Journal* 277 (1):133-138.
- Fusegawa, Y., Goto, S., Handa, S., Kawada, T., Ando, Y. (1999) Platelet spontaneous aggregation in platelet-rich plasma is increased in habitual smokers. *Thrombosis Research* 93(6):271–78.
- Go, A. S., Mozaffarian, D., Roger, V.L., Benjamin, E.J., Berry, J.D., Borden, W.B., Bravata, D.M., Dai, S., Ford, E.S., Fox, C.S., Franco, S., Fullerton, H.J., Gillespie, C., Hailpern, S.M., Heit, J., Howard, V.J., Huffman, M.D., Kissela, B.M., Kittner, S.J., Lackland, D.T., Lichtman, J.H., Lisabeth, L.D., Magid, D., Marcus, G.M., Marelli, A., Matchar, D.B., McGuire, D.K., Mohler, E.R., Moy, C.S., Mussolino, M.E., Nichol, G., Paynter, N.P., Schreiner, P.J., Sorlie, P.D., Stein, J., Turan, T.N., Virani, S.S., Wong, N.D., Woo, D., Turner, Melanie, B. (2013) Heart Disease and Stroke Statistics--2013 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* 127(1):e6–245.
- Gohlke, H., Schirmer, A., Theobald, K.H. (2004) Cardiovascular Risk Stratification in General Practice. *Zeitschrift für Kardiologie* 93 Suppl 2:II26–32.
- Grady, D., Applegate, W., Bush, T., Furberg, C., Riggs, B., Hulley, S.B. (1998) Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS): Design, Methods, and Baseline Characteristics. *Controlled clinical trials* 19(4):314–35.
- Haffner, S.M, Letho, S., Ronnema, T., Pyorala, K., Laakson, M. (1998) Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with and without Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 339(4):229–34.
- Halle, M., Berg, A., Keul, J. (2000) Adipositas Und Bewegungsmangel Als Kardiovaskuläre Risikofaktoren. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 51(4):123–29.
- Hamburg, N.M., Keyes, M.J., Larson, M.G., Vasan, R.S., Schnabel, R., Pryde, M.M., Mitchell, G.F., Sheffy, J., Vita, J., Benjamin, E.J. (2008) “Cross-Sectional Relations of Digital Vascular Function to Cardiovascular Risk Factors in the Framingham Heart Study.” *Circulation* 117(19):2467–74.

- Heitzer, T., Meinertz T. (2005) Prevention of Coronary Heart Disease: Smoking. *Zeitschrift für Kardiologie* 94 Suppl 3:III/30–42.
- Herrington, D.M. (1999) The HERS Trial Results: Paradigms Lost? Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Annals of internal medicine* 131(6):463–66.
- Heuschmann, P.U., Neuhauser H.K., Endres, M. (2011) Development of Mortality and Morbidity of Vascular Diseases: Variations between Coronary Heart Disease and Stroke. *Der Nervenarzt* 82(2):145–46, 148–50, 152.
- Hodis, H.N. (1998) The Role of Carotid Arterial Intima-Media Thickness in Predicting Clinical Coronary Events. *Annals of Internal Medicine* 128(4):262.
- Horacek, T. (2013) *Der EKG-Trainer*. 3. Auflage. Georg Thieme Verlag.
- Jousilahti, P., Vartiainen, E., Tuomilehto, J. und P. Puska (1999) Sex, Age, Cardiovascular Risk Factors, and Coronary Heart Disease : A Prospective Follow-Up Study of 14 786 Middle-Aged Men and Women in Finland. *Circulation* 99(9):1165–72.
- Kannel, W.B., D'Agostino R.B., Belanger A.J. (1987) Fibrinogen, Cigarette Smoking, and Risk of Cardiovascular Disease: Insights from the Framingham Study. *American Heart Journal* 113(4):1006–10.
- Kautzky-Willer, A., Stich, K., Hintersteiner, J., Kautzky, A., Kamyar, M.R., Saukel, J., Johnson, J., Lemmens-Gruber, R. (2013) Sex-Specific-Differences in Cardiometabolic Risk in Type 1 Diabetes: A Cross-Sectional Study. *Cardiovascular diabetology* 12(1):78.
- Kautzky-Willer, A., Weitgasser, R., Fasching, P., Hoppichler, F., Lechleitner, M. (2012) Sex- and gender-Aspects in regard to clinical practice recommendations for pre-Diabetes and diabetes. *Wiener klinische Wochenschrift* 124 Suppl :91–96.
- Lampert, T., Kroll, L.E., Müters, S., Stolzenberg, H. (2013) Messung des Sozioökonomischen Status in der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1).” *Bundesgesundheitsblatt* 56:631–36.
- Lampert, T., Lippe, E. von der, Müters, S. (2013) Prevalence of smoking in the adult population of germany: Results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1).” *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 56(5-6):802–8.

- Lampert, T. (2011) Rauchen – Aktuelle Entwicklungen bei Erwachsenen. *GBE Kompakt - Zahlen und Trends aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes* 2:1–9.
- Lampert, T. (2013) Tabak - Zahlen Und Fakten Zum Konsum. *Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (Hrsg.): Jahrbuch Sucht 2013. Lengerich: Pabst.*
- Lang, R.M., Bierig, M., Devereux, R.B., Flachskampf, F.A., Foster, E., Pellikka, P.A., Picard, M.H., Roman, M.J., Seward, J., Shanewise, J.S., Solomon, S.D., Spencer, K.T., St John Sutton, M., Stewart, W.J. (2005) Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiograph. *Journal of the American Society of Echocardiography* 18(12):1440–63.
- Lapidus, L., Bengtsson, C., Larsson, B., Pennert, K., Rybo, E., Sjöström, L. (1984) Distribution of adipose Tissue and Risk of Cardiovascular Disease and Death: A 12 Year Follow up of Participants in the Population Study of Women in Gothenburg, Sweden." *British medical journal (Clinical research ed.)* 289(6454):1257–61.
- Lloyd-Jones, D.M., Larson, M.G., Beiser, A., Levy, D. (1999) Lifetime Risk of Developing Coronary Heart Disease. *Lancet* 353(9147):89–92.
- Lloyd-Jones, D.M., Wilson, P.W.F., Larson, M.G., Beiser, A., Leip, E.P., D'Agostino, R.B., Levy, D. (2004) Framingham Risk Score and Prediction of Lifetime Risk for Coronary Heart Disease. *The American journal of cardiology* 94(1):20–24.
- Löwel, H., Meisinger, C. (2006) Epidemiology and Demographic Evolution Exemplified for Cardiovascular Diseases in Germany. *Medizinische Klinik (Munich, Germany: 1983)* 101(10):804–11.
- Matetzky, S., Tani, S., Kangavari, S., Dimayuga, P., Yano, J., Xu, H., Chyu, K.Y., Fishbein, M.C., Shah, P.K., Cercek, B. (2000) Smoking Increases Tissue Factor Expression in Atherosclerotic Plaques: Implications for Plaque Thrombogenicity." *Circulation* 102(6):602–4.
- Mathes, P., Thiery, J. (2005) The Role of Lipid Metabolism in the Prevention of Coronary Heart Disease. *Zeitschrift für Kardiologie* 94 Suppl 3:III/43–55.

- McDermott, M.M., Liu, K., Criqui, M.H., Ruth, K., Goff, D., Saad, M.F., Wu, C., Homma, S., Sharrett, R., (2005) Ankle-Brachial Index and Subclinical Cardiac and Carotid Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *American journal of epidemiology* 162(1):33–41.
- McQueen, M.J., Hawken, S., Wang, X., Ounpuu, S., Sniderman, A., Probstfield, J., Steyn, K., Sanderson, J.E., Hasani, M., Volkova, E., Kazmi, K., Yusuf, S. (2008) Lipids, Lipoproteins, and Apolipoproteins as Risk Markers of Myocardial Infarction in 52 Countries (the INTERHEART Study): A Case-Control Study. *Lancet* 372(9634):224–33.
- Mikkola, T. S., Gissler, M., Merikukka, M., Tuomikoski, P., Ylikorkala, O. (2013) Sex Differences in Age-Related Cardiovascular Mortality. *PloS one* 8(5):e63347.
- Mosca, L., Barrett-Connor, E., Wenger, N.K. (2011) Sex/gender Differences in Cardiovascular Disease Prevention: What a Difference a Decade Makes. *Circulation* 124(19):2145–54.
- Natori, S., Lai, S., Finn, J.P., Gomes, A.S., Hundley, W.G., Jerosch-Herold, M., Pearson, G., Sinha, S., Arai, A., Lima, J. a C., Bluemke, D. (2006) Cardiovascular Function in Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: Normal Values by Age, Sex, and Ethnicity. *AJR. American journal of roentgenology* 186(6 Suppl 2):S357–65.
- Newby, D.E., McLeod, L., Uren, N.G., Flint, L., Ludlam, C., Webb, D.J., Fox, K., Boon, N. (2001) Impaired Coronary Tissue Plasminogen Activator Release Is Associated with Coronary Atherosclerosis and Cigarette Smoking: Direct Link between Endothelial Dysfunction and Atherothrombosis. *Circulation* 103(15):1936–41.
- Nielsen, S., Jensen, M.D. (1997) Obesity and Cardiovascular Disease: Is Body Structure a Factor? *Current opinion in lipidology* 8(4):200–204.
- Peters, S.A., Woodward, M., Lam, T.H., Fang, X., Suh, Il, Ueshima, H., Dobson, A.J., Grobbee, D.E., Huxley, R.R. (2014) Sex Disparities in Risk and Risk Factors for Ischemic Heart Disease in the Asia-Pacific Region. *European journal of preventive cardiology* 21(5):639–46.
- Petitti, D. B., Kipp, H. (1986) The leukocyte count: associations with intensity of smoking and persistence of effect after quitting. *Am. J. Epidemiol.* 123(1):89–95.

- Pischon, T., Boeing, H. Hoffmann, K., Bergmann, M., Schulze, M.B., Overvad, K., van der Schouw, Y T., Spencer, E., Moons, K.G.M., Tjønneland, A., Halkjaer, J., Jensen, M.K., Stegger, J., Clavel-Chapelon, F., Boutron-Ruault, M-C., Chajes, V., Linseisen, J., Kaaks, R., Trichopoulou, A., Trichopoulos, D., Bamia, C., Sieri, S., Palli, D., Tumino, R., Vineis, P., Panico, S., Peeters, P.H.M., May, a.M., Bueno-de-Mesquita, H.B., van Duijnhoven, F.J.B., Hallmans, G., Weinehall, L., Manjer, J., Hedblad, B., Lund, E., Agudo, A., Arriola, L., Barricarte, A., Navarro, C., Martinez, C., Quirós, J.R., Key, T., Bingham, S., Khaw, K.T., Boffetta, P., Jenab, M., Ferrari, P., Riboli, E. (2008) General and Abdominal Adiposity and Risk of Death in Europe. *The New England journal of medicine* 359(20):2105–20.
- Plachta-Danielzik, S., Landsberg, B., Lange, D., Langnäse, K., Müller, M.J. (2011) 15 Jahre Kieler Adipositas-Präventionsstudie (KOPS). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 54(3):304–12.
- Prugger, C., Heuschmann, P.U., Keil, U. (2006) Epidemiology of Hypertension in Germany and Worldwide. *Herz* 31(4):287–93.
- Pühringer, P., Gouya, G. Reichardt, B., Wolzt, M. (2006) Sex-Specific Antihypertensive Drug Therapy. *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)* 156(17-18):498–500.
- Resl, M., Clodi, M. (2010) Diabetes and Cardiovascular Complications. *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)* 160(1-2):3–7.
- Rimm, E.B., Stampfer, M.J., Giovannucci, E., Ascherio, A., Spiegelman, D., Colditz, G.A., Willett, W.C. (1995) Body Size and Fat Distribution as Predictors of Coronary Heart Disease among Middle-Aged and Older US Men. *Am. J. Epidemiol.* 141(12):1117–27.
- Roger, V.L., Go, A.S., Lloyd-Jones, D.M., Adams, R.J., Berry, J.D., Brown, T.M., Carnethon, M.R., Dai, S., de Simone, G., Ford, E.S., Fox, C.S., Fullerton, H.J., Gillespie, C., Greenlund, K.J., Hailpern, S.M., Heit, a. J., Ho, P.M., Howard, V.J., Kissela, B.M., Kittner, S.J., Lackland, D.T., Lichtman, J.H., Lisabeth, L.D., Makuc, D.M., Marcus, G.M., Marelli, A., Matchar, D.B., McDermott, M.M., Meigs, J.B., Moy, C.S., Mozaffarian, D., Mussolino, M.E., Nichol, G., Paynter, N.P., Rosamond, W.D., Sorlie, P.D., Stafford, R.S., Turan, T.N., Turner, M.B., Wong, N.D., Wylie-Rosett, J. (2011) Heart Disease

- and Stroke Statistics--2011 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation* 123(4):e18–209.
- Sambola, A. (2003) Role of Risk Factors in the Modulation of Tissue Factor Activity and Blood Thrombogenicity. *Circulation* 107(7):973–77.
- Scheidt-Nave, C., Du, Y., Knopf, H., Schienkiewitz, A., Ziese, T., Nowossadeck, E., Gößwald, A., Busch, M. (2013) Prevalence of Dyslipidemia among Adults in Germany: Results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS 1). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 56(5-6):661–67.
- Schnabel, R.B., Schulz, A., Wild, P.S., Sinning, C.R., Wilde, S., Eleftheriadis, M., Herkenhoff, S., Zeller, T., Lubos, E., Lackner, K.J., Warnholtz, A., Gori, T., Blankenberg, S., Münzel, T. (2011) Noninvasive Vascular Function Measurement in the Community: Cross-Sectional Relations and Comparison of Methods. *Circulation. Cardiovascular imaging* 4(4):371–80.
- Schnabel, R.B., Wild, P.S., Schulz, A., Zeller, T., Sinning, C.R., Wilde, S., Kunde, J., Lubos, E., Lackner, K.J., Warnholtz, A., Gori, T., Blankenberg, S., Münzel, T. (2012) Multiple Endothelial Biomarkers and Noninvasive Vascular Function in the General Population: The Gutenberg Health Study. *Hypertension* 60(2):288–95.
- Schröder, H., Marrugat, J., Elosua, R., Covas, M.I. (2002) Tobacco and Alcohol Consumption: Impact on Other Cardiovascular and Cancer Risk Factors in a Southern European Mediterranean Population. *British Journal of Nutrition* 88(03):273–81.
- Shen, Y., Rattan, V., Sultana, C., Kalra, V. (1996) Cigarette Smoke Condensate-Induced Adhesion Molecule Expression and Transendothelial Migration of Monocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 270(5):H1624–33.
- Sinning, C., Wild, P.S., Echevarria, F.M.O., Wilde, S., Schnabel, R., Lubos, E., Herkenhoff, S., Bickel, C., Klimpe, S., Gori, T., Münzel, T.F., Blankenberg, S., Espinola-Klein, C. (2011) Sex Differences in Early Carotid Atherosclerosis (from the Community-Based Gutenberg-Heart Study). *The American journal of cardiology* 107(12):1841–47.
- Stangl, V. (2002) Coronary Atherogenic Risk Factors in Women. *European Heart Journal* 23(22):1738–52.

- Statistisches Bundesamt (2012) Gesundheit, Todesursachen in Deutschland. 49(0).
- The DECODE Study Group (2003) Age- and Sex-Specific Prevalences of Diabetes and Impaired Glucose Regulation in 13 European Cohorts. *Diabetes Care* 26(1):61–69.
- Thefeld, W. (2000) Verbreitung der Herz-Kreislauf-Risikofaktoren Hypercholesterinämie, Übergewicht, Hypertonie und Rauchen in der Bevölkerung. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 43(6):415–23.
- Tobias, M. (2011) Global Control of Diabetes: Information for Action. *Lancet* 378(9785):3–4.
- Touboul, P.J., Hennerici, M.G., Meairs, S., Adams, H., Amarenco, P., Bornstein, N. (2007) Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004-2006). An Update on Behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis.* 2007;23(1):75–80.
- Towfighi, A., Zheng, L., Ovbiagele, B. (2009) Sex-Specific Trends in Midlife Coronary Heart Disease Risk and Prevalence. *Archives of Internal Medicine* 169(19):1762.
- Vaartjes, I., O'Flaherty, M., Grobbee, D.E., Bots, M.L., Capewell, S. (2011) Coronary Heart Disease Mortality Trends in the Netherlands 1972-2007. *Heart (British Cardiac Society)* 97(7):569–73.
- Vaccarino, V., Badimon, L., Corti, R., de Wit, C., Dorobantu, M., Hall, A., Koller, A., Marzilli, M., Pries, A., Bugiardini, R. (2011) Ischaemic Heart Disease in Women: Are There Sex Differences in Pathophysiology and Risk Factors? Position Paper from the Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation of the European Society of Cardiology. *Cardiovascular research* 90(1):9–17.
- Weber, C., Erl, W., Weber, K., Weber, P.C. (1996) Increased Adhesiveness of Isolated Monocytes to Endothelium is Prevented by Vitamin C Intake in Smokers. *Circulation* 93(8):1488–92.
- Wild, P.S., Zeller, T., Beutel, M., Blettner, M., Dugi, K., Lackner, K.J., Pfeiffer, N., Münzel, T., Blankenberg, S. (2012) The Gutenberg Health Study.

- Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 55(6-7):824–29.
- Wild, P.S., Sinning, C.R., Roth, A., Wilde, S., Schnabel, R.B., Lubos, E., Zeller, T., Keller, T., Lackner, K.J., Blettner, M., Vasan, R.S., Münzel, T., Blankenberg, S. (2010) Distribution and Categorization of Left Ventricular Measurements in the General Population: Results from the Population-Based Gutenberg Heart Study. *Circulation. Cardiovascular imaging* 3(5):604–13.
- Wilde, S., Schnabel, R.B. (2012) Untersuchung der endothelialen Funktion und der arteriellen Steifigkeit, Erfahrungen im Rahmen einer großen epidemiologischen Studie. *Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie* 62(5):274–78.
- Willett, W., Manson, J., Stampfer, M., Graham, A., Colditz, A., Rosner, B., Speizer, F., Hennekens, C. (1995) Weight, Weight Change, and Coronary Heart Disease in Women. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 273(6):461.
- Writing Group for the Women's Health Initiative (2002) Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 288(3):321–33.
- Yokode, M., Kita, T., Arai, H., Kawai, C., Narumiya, S., Fujiwara, M. (1988) Cholesteryl Ester Accumulation in Macrophages Incubated with Low Density Lipoprotein Pretreated with Cigarette Smoke Extract. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 85(7):2344–48.
- 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(9438):937–52.

Internetquellen:

Kuntz, B., Zeiher, J., Lampert, T. (2016): Tabak - Zahlen und Fakten zum Konsum. Aktuelle Daten zur Prävalenz des Rauchens in der Bevölkerung (Studienübersicht). In: Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (Hrsg.): Jahrbuch Sucht 2016. Lengerich: Pabst.

[Online im Internet.] URL: <http://www.dhs.de/datenfakten/tabak.html> [Stand: 22.8.2016].

Robert-Koch-Institut (2011) Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2009“. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*.

[Online im Internet.] URL: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/GEDA09.pdf?__blob=publicationFile [Stand: 9.9.2015].

Statistisches Bundesamt (2014a) Die zehn häufigsten Todesursachen insgesamt. Sterbefälle insgesamt nach der ICD-10 im Jahr 2014.

[Online im Internet.] URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleInsgesamt.html> [Stand: 9.9.2015].

Statistisches Bundesamt (2014b) Die zehn häufigsten Todesursachen bei Männern. Sterbefälle männlich nach der ICD-10 im Jahr 2014.

[Online im Internet.] URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleMaennlich.html> [Stand: 9.9.2015].

Statistisches Bundesamt (2014c) Die zehn häufigsten Todesursachen bei Frauen. Sterbefälle weiblich nach der ICD-10 im Jahr 2014.

[Online im Internet.] URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleWeiblich.html> [Stand: 9.9.2015].

Danksagung

Ich danke meiner Doktormutter Frau Univ. Prof. Dr. med. Renate Schnabel für Ihre professionelle und freundliche Betreuung und Unterstützung. Sie hat immer zeitnah auf Anfragen und Ideen reagiert. Darüber hinaus hat sie mich an ihrem breiten Fachwissen und ihren umfangreichen Erfahrungen mit epidemiologischen Studien teilnehmen lassen und mir somit unterstützende Ratschläge und wegweisende Vorschläge unterbreitet. Ich danke außerdem dem gesamten Team der mitwirkenden Arbeitsgruppe für die vielen Hilfestellungen. Die Statistiker und Laborkollegen waren immer geduldig und hilfsbereit.

An dieser Stelle möchte ich nun Menschen danken, die mich indirekt, aber in besonderem Maße unterstützt haben.

Meinen Eltern - Momena und Mohammad Ebrahim – und meinen Brüdern – Sanger und Adjmal Ebrahim – gilt mein herzlichster Dank. Sie standen mir ausnahmslos immer zur Seite und haben mich in jeder Situation bedingungslos unterstützt. Ihr Verständnis war und ist grenzenlos. Meine weitere Familie und meine Freunde haben mir zu jedem Zeitpunkt gut zu geredet und mir deutlich gemacht, wie stolz sie auf mich sind. Ganz besonders möchte ich meinen Neffen und meiner Nichte – Aman, Noah und Sunya – danken, deren Anwesenheit mir immer viel Freude bereitet hat und mir eine wünschenswerte Abwechslung zum Berufs- und Forschungsalltag bot, indem mich die drei in ihre sorglose kindliche Welt eintauchen ließen.

Nun möchte ich auch Christoph Bauer danken, der mich immer auffing, mich antrieb und mir beibrachte, dass es auch von Vorteil sein kann, wenn man gelegentlich seine einst selbst aufgestellten Grenzen überschreitet.

Eidesstaatliche 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: