

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen

Prof. Dr. Matthias Augustin

Korrelation zwischen kardiovaskulären Risikoscores und der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis bei gesunden Männern und Frauen in der STRATEGY Studie

Dissertation

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

vorgelegt von:

Kira Dransfeld
aus Münster

Hamburg 2019

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 06.08.2020**

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

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Birgit Zyriax

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Tanja Zeller

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	2
1.1	Kardiovaskuläre Erkrankungen	3
1.2	Kardiovaskuläre Risikoscores	3
1.3	Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis (C-IMT).....	5
2	Fragestellung und Zielsetzung	10
3	Material und Methoden	11
3.1	Studienpopulation.....	11
3.1.1	Rekrutierung der Probanden	11
3.1.2	Datenerhebung.....	11
3.2	Berechnung der kardiovaskulären Risikoscores.....	13
3.2.1	Framingham Risk Score (FRS)	14
3.2.2	PROCAM-Score	16
3.2.3	ESC-SCORE	19
3.2.4	Übersicht der Scores.....	25
3.3	Statistische Analyse	26
4	Ergebnisse	29
4.1	Charakteristika der Studienpopulation.....	29
4.2	Kardiovaskuläre Risikoscores im Vergleich.....	36
4.3	Kardiovaskuläre Risikoscores und C-IMT	48
4.3.1	Korrelationen zwischen kardiovaskulären Risikoscores und C-IMT ...	48
4.3.2	Einfache lineare Regressionen mit Risikoscores und C-IMT	52
4.4	Kardiovaskuläre Risikoparameter und C-IMT.....	58
4.4.1	Korrelationen zwischen einzelnen Risikoparametern und C-IMT	58
4.4.2	Einfache lineare Regressionen mit Risikoparametern und C-IMT	61
4.4.3	Multiple lineare Regression mit Risikoparametern und C-IMT	68

5	Diskussion	75
5.1	Ergebnisdiskussion	75
5.1.1	Charakteristika des Kollektivs.....	75
5.1.2	Kardiovaskuläre Risikoscores im Vergleich.....	80
5.1.3	Kardiovaskuläre Risikoscores und C-IMT	87
5.1.4	Kardiovaskuläre Risikoparameter und C-IMT.....	94
5.2	Methodische Diskussion und Limitationen	99
5.3	Schlussfolgerung und Ausblick.....	100
6	Zusammenfassung.....	102
7	Summary	104
8	Abkürzungsverzeichnis	106
9	Tabellenverzeichnis	107
10	Abbildungsverzeichnis	108
11	Literaturverzeichnis	111
12	Anhang	124
13	Danksagung.....	125
14	Lebenslauf	126
15	Eidesstattliche Versicherung	127

1 Einleitung

Die Veränderung der Altersstruktur in Deutschland führt dazu, dass der Anteil der alten und sehr alten Menschen immer weiter zunimmt. Während vor 100 Jahren die Lebenserwartung eines männlichen Neugeborenen bei 55 Jahren lag, kann ein heute geborener Junge im Durchschnitt bis zu 90 Jahre alt werden (Statistisches Gesundheitsamt 2017). Durch den medizinischen Fortschritt nimmt die Mortalität an ehemals zum Tode führender Erkrankungen ab, gleichzeitig steigt dadurch auch der Anteil der Menschen mit chronischen Erkrankungen und folglich auch der Versorgungsbedarf (Robert Koch Institut 2015a). Eine besondere Herausforderung an das Gesundheitssystem stellen hierbei Patienten dar, die an mehreren chronischen Erkrankungen leiden. In Deutschland sind fast ein Viertel der 70- bis 85-Jährigen von mindestens fünf Erkrankungen gleichzeitig betroffen (WHO 2015). Viele chronische Erkrankungen sind gleichzeitig Risikofaktoren für akut lebensgefährliche kardiovaskuläre Ereignisse, wie Herzinfarkt oder Schlaganfall. Das Risiko kumuliert sich durch das Vorliegen mehrerer Erkrankungen, die sich zum Teil auch untereinander verstärken. So führt ein langjährig unbehandelter Diabetes mellitus zu Gefäßschäden, die wiederum den Blutdruck erhöhen und damit auch das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis deutlich verstärken.

Durch einen gesunden Lebensstil lassen sich viele chronische Erkrankungen in ihrem Ausmaß vermindern, hinauszögern oder gar vermeiden (WHO 2015). So erscheint es sinnvoll, gezielte Prävention voranzubringen und Menschen frühzeitig auf ihr Risiko aufmerksam zu machen. Im Optimalfall erreicht man die Menschen bevor sie erkranken. Diese sogenannte Primärprävention ist im Fokus der vorliegenden Arbeit und soll in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD = cardiovascular disease) genauer untersucht werden. Zur Erfassung des Risikos muss der Lebensstil möglichst objektiv erfasst werden. Hierzu können zum einen Risikoscores genutzt werden, die das individuelle Risiko anhand verschiedener Parameter errechnen, zum anderen aber auch klinische Untersuchungen, wie die sonografische Messung der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis (C-IMT = carotid intima-media-thickness), die Aufschluss über eine subklinische Atherosklerose gibt.

1.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Die meisten Menschen in Deutschland sterben nach wie vor an kardiovaskulären Erkrankungen (Statistisches Gesundheitsamt 2015). Dazu gehören alle Erkrankungen, die das Herz oder die Blutgefäße betreffen. Sie sind in der ICD-10 Klassifikation im Kapitel IX „Krankheiten des Kreislaufsystems“ gelistet (WHO 2016). Man kann sie unterteilen in atherosklerotisch bedingte kardiovaskuläre Erkrankungen und andere kardiovaskuläre Erkrankungen. Zu den atherosklerotisch bedingten CVD gehören unter anderem koronare Herzkrankheit, Herzinfarkt, Schlaganfall und Erkrankungen der Arterien, wie Bluthochdruck und periphere arterielle Verschlusskrankheit. Unter die anderen CVD fallen z. B. kongenitale Herz-Kreislauf-Erkrankungen, rheumatische Herzerkrankungen, Kardiomyopathien und Herzrhythmusstörungen (WHO 2011).

Es gibt viele Faktoren, die das Entstehen einer atherosklerotisch bedingten kardiovaskulären Erkrankung begünstigen, sogenannte kardiovaskuläre Risikofaktoren. Hierzu zählen verhaltensbedingte Risikofaktoren wie Rauchen, körperliche Inaktivität, ungesunde Ernährung und erhöhter Alkoholkonsum, die das kardiovaskuläre Risiko direkt erhöhen und ebenso indirekt über metabolische Faktoren wie Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Übergewicht und auch Bluthochdruck, das Risiko beeinflussen. Des Weiteren gibt es noch Faktoren, die nicht änderbar sind, wie z.B. Alter, Geschlecht und genetische Prädisposition (WHO 2011).

Laut den deutschen Leitlinien für Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen kann die Zahl der kardiovaskulären Todesfälle allein durch andere Ernährungsgewohnheiten halbiert und dadurch erhebliche Kosten eingespart werden. Die Abnahme der kardiovaskulären Mortalität in den letzten 30 Jahren erklärt sich hauptsächlich durch die Reduktion der Risikofaktoren, hierbei spielen vor allem die Senkung des Cholesterins, des Blutdruckes und der Raucherzahl eine wichtige Rolle (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, European Society of Cardiology 2016).

1.2 Kardiovaskuläre Risikoscores

Das kardiovaskuläre Risiko zu bestimmen ist insofern wichtig, da sich kardiovaskuläre Erkrankungen und auch ihre metabolischen Risikofaktoren erst relativ

spät bemerkbar machen. So wird ein hoher Blutdruck von Menschen oft nicht bemerkt und auch erhöhte Cholesterinwerte werden ohne eine ärztliche Blutuntersuchung nicht festgestellt. Infolgedessen ist die Gefahr längere Zeit mit erhöhten Risikofaktoren zu leben groß und verdeutlicht die Relevanz einer frühzeitigen Risikostratifikation.

Zur Risikoeinschätzung reicht es nicht jeden einzelnen Risikofaktor zu bestimmen, da sich die Faktoren untereinander beeinflussen und verstärken (Anderson et al. 1991, Jackson et al. 2005). Aufgrund dieses Synergismus der kardiovaskulären Risikofaktoren haben Forscher Modelle zur multivariablen, gewichteten Risikoberechnung erstellt, anhand dieser das individuelle Risiko berechnet und mit dem der Gesamtbevölkerung verglichen und bewertet werden kann.

Als eines der ersten Modelle wurde der **Framingham Risk Score (FRS)** von der Framingham Heart Study entwickelt. Die Framingham Heart Study ist eine Longitudinalstudie, die in der Stadt Framingham in Massachusetts, USA durchgeführt wurde. 1948 startete diese Studie mit dem Ziel, epidemiologische Daten bezüglich atherosklerotisch bedingter kardiovaskulärer Erkrankungen zu erfassen. In dieser ersten Kohorte wurden 5209 Probanden eingeschlossen, 1971 wurden deren Nachkommen und Ehepartner (5124 Probanden) als zweite Studienpopulation untersucht und 2002 dienten deren Nachkommen (4095 Probanden) als nächste Studienpopulation. Der erste Versuch eines Modells zur Risikoeinschätzung der koronaren Herzkrankheit (KHK) wurde 1967 entwickelt (Truett et al. 1967). 1998 folgte der Framingham Risk Score zur Risikobestimmung der KHK, der den Ärzten ermöglichte, das Risiko ihrer Patienten anhand dieses Scores zu errechnen. 2008 wurde ein neuer FRS geschaffen, der nicht nur KHK als Endpunkt sah, sondern auch Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, zerebrovaskuläre und periphere arterielle Erkrankungen berücksichtigte und damit bis heute als Risikoscore für kardiovaskuläre Erkrankungen gilt (D'Agostino et al. 2008). Dieser wurde durch eine zweite, vereinfachte Version ergänzt, in der keine laborchemischen Daten benötigt werden. Diese beiden Versionen sind Bestandteil dieser Arbeit.

Da die Daten der Framingham Heart Studie in einer begrenzten Region in der USA erfasst wurden, sind die Ergebnisse dieser Studie nicht weltweit übertragbar. Studien haben bestätigt, dass es sowohl in Europa als auch in Deutschland zu

einer Überbewertung des kardiovaskulären Risikos durch den FRS von 50-100% kommt (Erbel et al. 2010, Hense 2003).

Anlässlich der regionalen Variabilität von Krankheitsprävalenzen wurde 2002 der speziell für Deutschland entwickelte PROCAM-Score und 2003 ein europäisches Scoresystem, der ESC-SCORE, veröffentlicht.

Bei der PROCAM Studie (**P**rospective **C**ardiovascular **M**ünster Study) handelt es sich um eine große Beobachtungsstudie, die 1978 in Münster initiiert wurde. 2002 wurde ein PROCAM-Score veröffentlicht, der allerdings nur anhand der Daten von 5389 Männern entwickelt wurde (Assmann et al. 2002). 2007 folgte dann nach Auswertung der Daten von 18.460 Männern und 8.515 Frauen eine Version, die auch für Frauen gültig ist (Assmann et al. 2007).

Zur Entwicklung des ESC-SCORE (**E**uropean **S**ociety of **C**ardiology- **S**ystematic **C**oronary **R**isk **E**valuation) wurden die Daten von 12 europäischen Kohortenstudien ausgewertet. Über 205.000 Probanden wurden zwischen 1967 und 1991 rekrutiert, 7934 davon starben an kardiovaskulären Erkrankungen. Das 10-Jahres-Risiko an einer kardiovaskulären Erkrankung zu versterben wurde errechnet und anhand dieser Daten wurden zwei Risikotabellen erstellt (Conroy et al. 2003).

Neben diesen drei oben genannten Scores gibt es noch viele andere, die jedoch in dieser Arbeit keine Berücksichtigung finden.

In der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie findet sich zur kardiovaskulären Risikoeinschätzung folgende Formulierung: „Eine Abschätzung des kardiovaskulären Gesamtrisikos unter Verwendung eines Risikoabschätzungssystems wie SCORE wird empfohlen bei Erwachsenen > 40 Jahre, sofern sie nicht automatisch als mit hohem oder sehr hohem Risiko behaftet eingestuft wurden aufgrund dokumentierter CVD, von Diabetes mellitus (> 40 Jahre), Nierenerkrankung oder stark erhöhten einzelnen Risikofaktoren“ (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, European Society of Cardiology 2016).

1.3 Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis (C-IMT)

Zur Beurteilung einer subklinischen Atherosklerose wird die Gefäßwand der Arterie, bestehend aus Tunica Intima, Media und Adventitia, sonografisch

gemessen. Die zum Lumen gerichtete Intima ist bei Gesunden sehr dünn und besteht aus extrazellulärem Bindegewebe, hauptsächlich Proteoglycane und Kollagen. Die Media besteht aus glatten Muskelzellen und Hauptbestandteile der Adventitia sind Bindegewebe, Fibroblasten und glatte Muskulatur.

Haupttrisikofaktoren der Gefäßwandverdickung sind Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Rauchen, familiäre Prädisposition, Alter und männliches Geschlecht (Herold 2018). Die Gefahr der atherosklerotischen Veränderungen ist die Plaquebildung, die zu einem vollständigen Verschluss einer Arterie führen kann. Definiert ist eine Plaque an der Carotisarterie als eine fokale Wandverbreiterung, die verglichen mit der Umgebung, 50% dicker ist oder mindestens 1,5 mm ins Gefäßlumen hineinragt (Stein et al. 2008). Diese Plaques bestehen aus nekrotischen Kernen, Calcium, modifizierten Lipiden, entzündeten glatten Muskelzellen, Endothelzellen, Leukozyten und Schaumzellen. Diese vielen Komponenten des Gefäßsystems, des Lipidstoffwechsels und des Immunsystems verdeutlichen die Komplexität der Erkrankung (Galkina und Ley 2009).

Die genaue Pathogenese, insbesondere der Auslöser der Atherosklerose, ist noch Gegenstand der Forschung. Laut der „Response-to-injury-theory“ kommt es zunächst zu einem Gefäßschaden, zum Beispiel ausgelöst durch Bluthochdruck und infolgedessen zu einer Extravasation von LDL-Cholesterin (LDL-C) und Monozyten in die Intima (Ross und Glomset 1973). Nach aktuellem Forschungsstand scheint aber ein erhöhter Cholesterinspiegel im Blut Hauptauslöser für Atherosklerose zu sein, indem er die Permeabilität des Endothels verändert und es somit durchlässig für LDL-C macht (Bergheanu et al. 2017). Ebenso kommt es zur Extravasation von Monozyten in die Intima, die sich dort zu Makrophagen differenzieren. Das LDL-C wird im subendothelialen Raum oxidiert und dann von den Makrophagen mittels Endozytose aufgenommen (Abbildung 1). Dadurch bilden sich sogenannte Schaumzellen, die wiederum durch Apoptose zugrunde gehen. Es kommt zu azellulären Cholesterinablagerungen, zu einer Entzündung der Gefäßwand und damit einhergehend zu einer Plaquebildung. Bricht ein solcher Plaque auf, bildet sich am verletzten Endothel ein Thrombus, der das Gefäßlumen stark einengen und je nach Lokalisation auch einen Herzinfarkt oder Schlaganfall auslösen kann.

So ist es von Interesse das Ausmaß der Atherosklerose anhand der Gefäßwanddicke zu messen, um frühzeitig eine Verdickung zu erkennen und Maßnahmen zu ergreifen, die eine Plaquebildung verhindern.

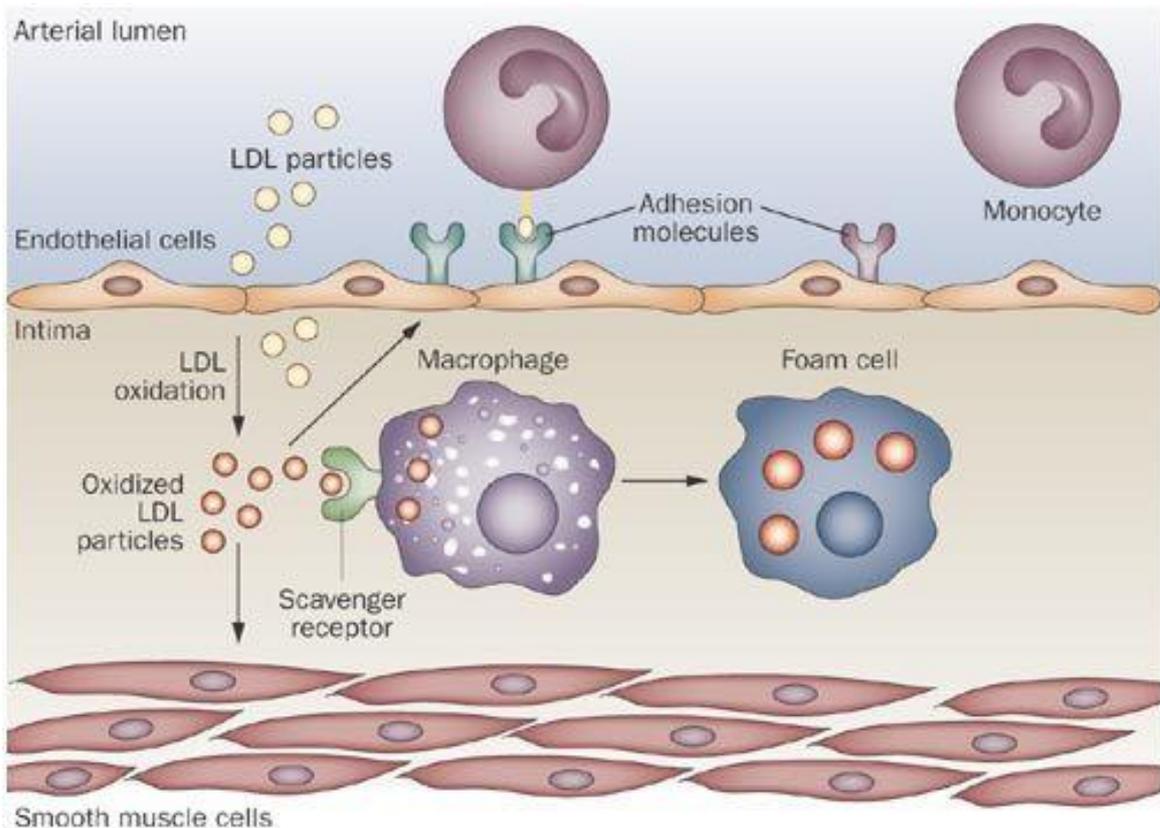


Abbildung 1: Pathogenese der Atherosklerose

Abbildung aus dem Internet: <https://media.springernature.com/m685/nature-assets/nrcardio/journal/v6/n6/images/nrcardio.2009.55-f1.jpg> (Rocha und Libby 2009)

1986 zeigten Pignoli et al. eine gute Korrelation zwischen pathohistologischen Messungen der Intima-Media-Dicke der Carotisarterie (C-IMT) in vitro und den C-IMT-Messungen in vivo per B-mode Ultraschall (Pignoli et al. 1986).

Die Arteria carotis communis eignet sich besonders gut zur sonografischen Untersuchung, da sie relativ groß ist, sehr oberflächlich liegt und parallel zur Haut verläuft. Die Messung findet distal der Bifurkation statt, an der sich die Arteria carotis communis in die Arteria carotis interna und Arteria carotis externa teilt (Abbildung 2).

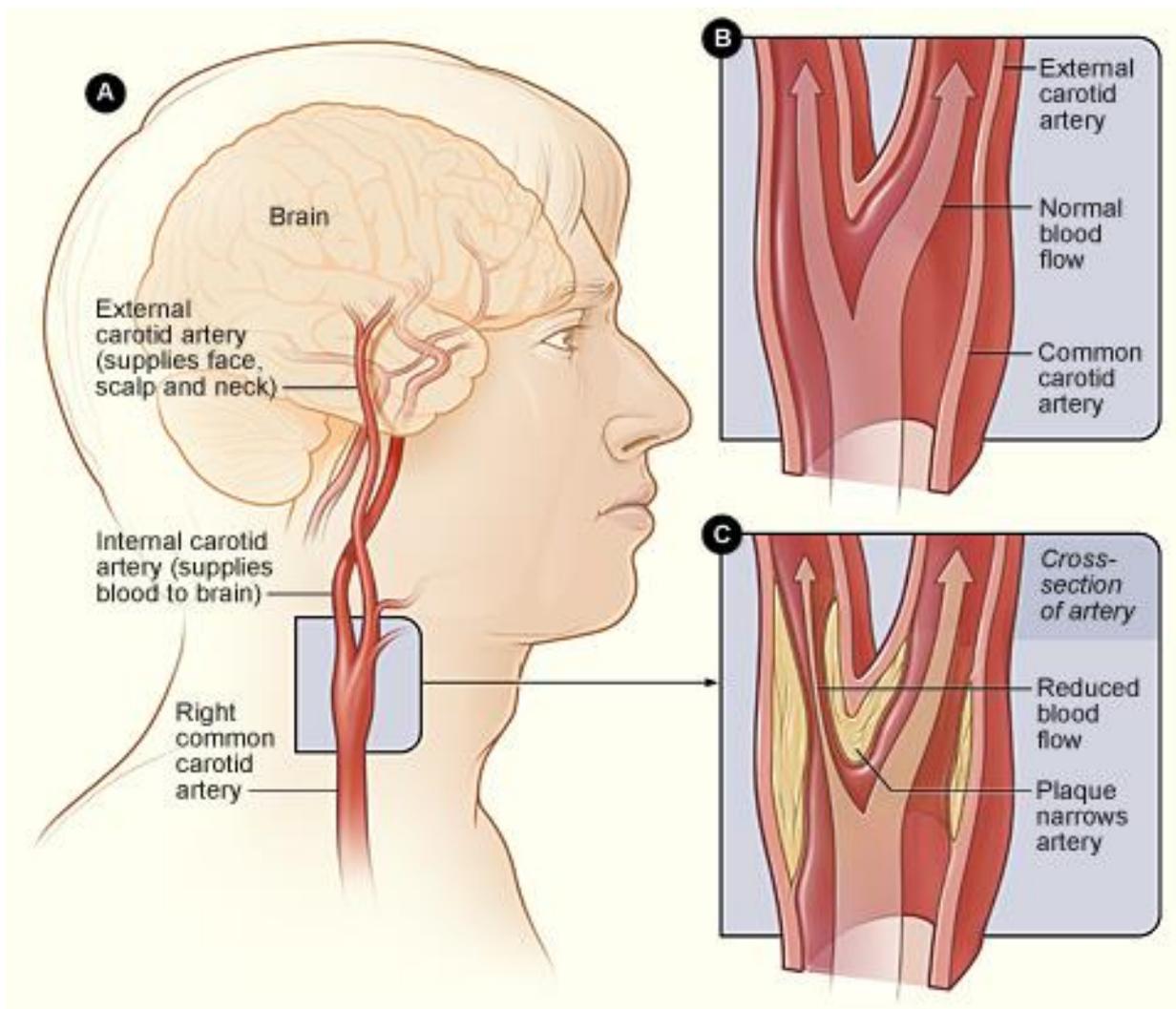


Abbildung 2: Bifurkation der Arteria carotis communis

Abbildung aus dem Internet: <https://heartstrong.files.wordpress.com/2010/04/carotid-anatomy.jpg>
(Strimike und Latrella 2010)

Diese Nähe zur Bifurkation ist von Vorteil, da Gefäßteilungen aufgrund der veränderten Hämodynamik und Wirbelbildung Prädilektionsstellen für Atherosklerose darstellen. Eine Ultraschallmessung ist nicht invasiv, ohne Strahlenbelastung, schmerzfrei, relativ schnell durchzuführen und eignet sich gut zur Verlaufsbeurteilung. Allerdings ist diese Untersuchungsmethode abhängig von der fachlichen Kompetenz des Untersuchers. Bei der Carotis-Sonografie können neben der C-IMT-Messung auch Durchmesser der Arterie, Plaques, Blutfluss und Flussgeschwindigkeit bestimmt werden.

In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass die C-IMT als Prädiktor für kardiovaskuläre Erkrankungen gilt (Chambless et al. 1997, O'Leary et al. 1999).

Bereits 1990 konnte eine starke Assoziation zwischen Atherosklerose in den Carotisgefäßen und Atherosklerose in den Koronararterien gezeigt werden (Craven et al. 1990). In der ARIC Studie wurde gezeigt, dass die Vorhersage von KHK präziser wurde, wenn zusätzlich zu den klassischen Risikofaktoren auch die C-IMT und das Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein einer Plaque mitberücksichtigt wurde (Nambi et al. 2010).

Der Stellenwert der C-IMT-Messung wird immer wieder kontrovers diskutiert. 2010 empfahlen die amerikanischen Leitlinien die C-IMT-Messung zur Risikoeinschätzung bei Erwachsenen mit mittlerem Risiko, 2013 wurde davon jedoch wieder abgeraten (Goff et al. 2014) .

Ähnlich verlief die Empfehlung in Deutschland. 2012 hieß es noch in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, dass die C-IMT-Messung zur Risikoeinschätzung bei Patienten mit moderatem kardiovaskulären Risiko herangezogen werden kann, seit 2016 sind jedoch nur noch die mittels Carotis-Sonografie diagnostizierten Plaques in der Routinemessung zur Primärprävention relevant. Die C-IMT-Messung zur kardiovaskulären Risikobewertung wird aktuell für die Primärprävention nicht mehr empfohlen (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, European Society of Cardiology 2012, 2016).

2 Fragestellung und Zielsetzung

Diese Arbeit soll die Korrelation zwischen den drei kardiovaskulären Risikoscores Framingham Risk Score, PROCAM-Score, ESC-SCORE und der C-IMT untersuchen und durch genauere Analysen zu folgenden Fragestellungen Antworten liefern:

- Welche Unterschiede gibt es zwischen den verschiedenen kardiovaskulären Scores und machen sich mögliche Divergenzen in veränderten Korrelationen zur C-IMT bemerkbar?
- Wie stark korrelieren die Risikoscores mit der C-IMT-Messung und welche Schlussfolgerungen lassen sich aus den Korrelationen ableiten?
- Gibt es einzelne Risikofaktoren, die einen besonderen Stellenwert haben, da sie sowohl in die Scores einfließen als auch in der Atherogenese der C-IMT eine Rolle spielen?
- Ist es zweckdienlich eine C-IMT-Messung bei relativ gesunden Menschen durchzuführen? Ist überdies die Kombination von Risikoscores und C-IMT-Messung empfehlenswert?
- Kann aus den Ergebnissen dieser Untersuchung eine Handlungsempfehlung abgeleitet werden?

3 Material und Methoden

3.1 Studienpopulation

Die vorliegende Arbeit analysiert die Korrelation zwischen kardiovaskulären Risikoscores und C-IMT bei 213 gesunden Männern und Frauen der **Stress Atherosclerosis and ECG Study (STRATEGY Studie)**. Die STRATEGY Studie ist eine Querschnittsstudie, die eine gesunde Population im Alter von 30-70 Jahren aus Hamburg genauer untersucht.

3.1.1 Rekrutierung der Probanden

Die Probanden wurden zwischen September 2006 und März 2007 über ihre Krankenkassen durch einen Flyer im Mailanhang auf die Studie aufmerksam gemacht. Ausschlusskriterien waren akute oder chronische Krankheiten und jegliche Medikamenteneinnahme, mit Ausnahme von Hormonersatztherapien, oralen Kontrazeptiva und L-Thyroxin bei Hypothyreose. Telefonisch wurden die Probanden zu einem ersten Treffen nüchtern am Morgen eingeladen. Ein weiteres Treffen erfolgte eine Woche später am Nachmittag. Mindestens 25 Teilnehmer pro Altersdekade und Geschlecht wurden rekrutiert. Von den ursprünglich 215 Teilnehmern wurden zwei Probanden aufgrund fehlender Daten zu C-IMT und Alkohol ausgeschlossen. Die finale Population beinhaltete 106 Männer und 107 Frauen (Männer/Frauen: 30-39 Jahre: n = 26/26; 40-49 Jahre: n = 26/29; 50-59 Jahre: n = 27/27; 60-70 Jahre: n = 27/25).

3.1.2 Datenerhebung

3.1.2.1 Beurteilung des Lebensstils und Alkoholkonsum

Die Probanden füllten eigenständig einen validierten Fragebogen zur Ernährung in den letzten 12 Monaten aus (Bohlscheid-Thomas et al. 1997a, 1997b). Dieser Food-Frequency-Fragebogen erfasste die Häufigkeit und Portionsgröße von 146 Lebensmitteln. Aus diesen Informationen wurde die Verzehrmenge an Obst und Gemüse und die Menge an Fleisch und Wurstwaren in Gramm pro Tag errechnet. Auch der Konsum verschiedener alkoholischer Getränke (Bier, Wein, Sekt, Likör,

Spirituosen und Mixgetränke) wurde in diesem Fragebogen erhoben und aus diesen Angaben der durchschnittliche Alkoholkonsum in Gramm pro Tag ermittelt. Ebenso wurde der Alkohol in Nahrungsmitteln wie Pralinen, Kuchen, Obstsaft und Milchprodukten (Kefir, Joghurt) berücksichtigt.

Bezüglich des Raucherstatus wurden die Patienten eingeteilt in: aktuell Raucher, Ex-Raucher und Personen, die noch nie geraucht haben. In der vorliegenden Arbeit wird mit der dichotomen Einteilung Raucher und Nichtraucher gearbeitet, letztere setzt sich daher aus den Ex-Rauchern und Probanden, die bisher noch nie geraucht haben, zusammen.

3.1.2.2 Anthropometrische Daten und Blutuntersuchungen

Größe und Gewicht wurden gemessen und auf 0,5 cm bzw. 0,1 kg gerundet. Die Berechnung des Body-Mass-Index (BMI) erfolgte anhand der Formel: $BMI = \frac{\text{Gewicht in kg}}{(\text{Größe in m})^2}$. Der Taillenumfang wurde in der Mitte zwischen dem unteren Rippenrand und dem Beckenkamm gemessen. Eine Nüchtern-Blutentnahme wurde auf Plasmaglukose, High Density Lipoprotein Cholesterin (HDL-C), Gesamtcholesterin und Triglyceride untersucht und das Low Density Lipoprotein Cholesterin (LDL-C) mit Hilfe der Friedewald Formel errechnet. Die Blutdruckmessung erfolgte am Morgen, nach mindestens fünf Minuten Ruhe im Sitzen, dreimalig in einem einminütigen Intervall. Die Ergebnisse der zweiten und dritten Messung wurden gemittelt und zur Analyse dieser Arbeit genutzt.

3.1.2.3 C-IMT-Messung

Die sonografische Darstellung der Arteria carotis communis erfolgte durch einen erfahrenen Untersucher gemäß des standardisierten Protokolls der Study of Health in Pomerania (Lüdemann et al. 2000, Völzke et al. 2011). Im hochauflösenden B-Mode (General Electric Vivid 3 Expert - 7,5-MHz Linearsonde) wurde beidseitig distal der Bifurkation eine Strecke von einem Zentimeter in einer Längsschnittaufnahme gespeichert und ausgewertet. Die Intima-Media-Dicke wurde in einer plaquefreien Region (nur bei einem Probanden wurde eine Plaque entdeckt) an der schallkopffernen Wand der Arterie zwischen zwei Begrenzungslinien gemessen. Diese echogenen Linien entstehen an den Übergängen der

Wandschichten, zum einen zwischen Intima und Gefäßlumen und zum anderen zwischen Media und Adventitia. Der finale C-IMT-Wert wurde offline als Durchschnittswert von mindestens fünf aufeinanderfolgenden Messungen in 1 mm Abständen auf beiden Seiten errechnet.

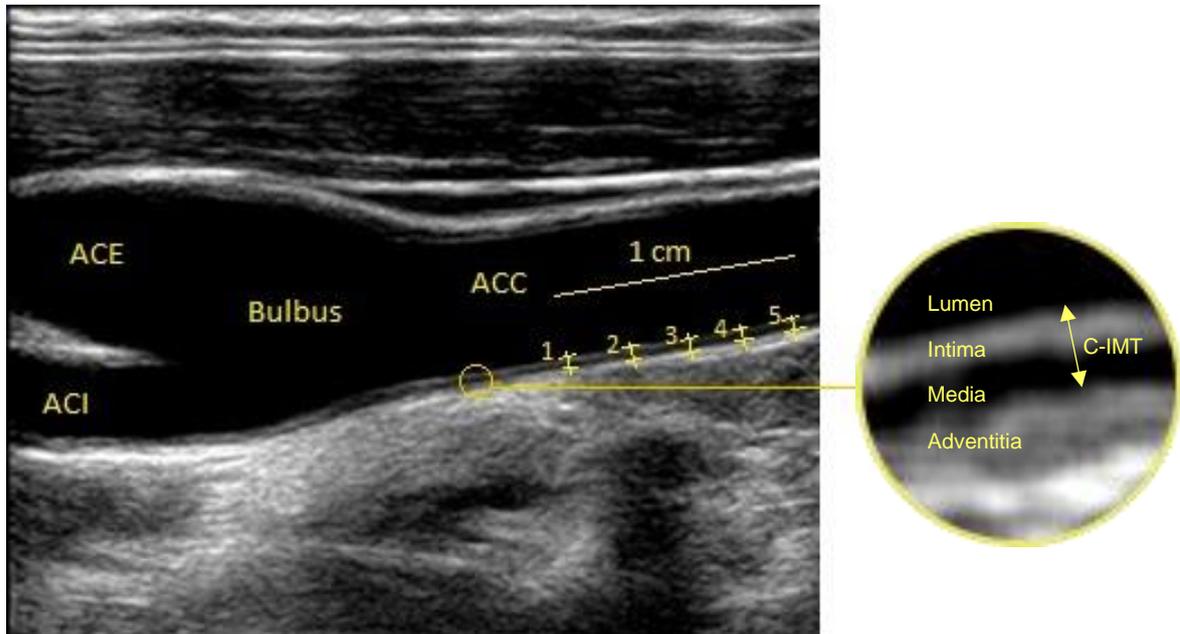


Abbildung 3: Darstellung der C-IMT-Messung

ACE = Arteria carotis externa, ACI = Arteria carotis interna, ACC = Arteria carotis communis
Sonografiebild ohne Beschriftungen aus dem Internet: <http://www.preventicum.co.uk/media/carotid-normal-BW.jpg> (Kus 2017)

3.2 Berechnung der kardiovaskulären Risikoscores

Für die vorliegende Arbeit wurden drei etablierte kardiovaskuläre Risikoscores ausgewählt: der Framingham Risk Score, der PROCAM-Score und der ESC-SCORE. Die Auswahl der Scores erfolgte unter dem Aspekt einer möglichst großen inhaltlichen Übereinstimmung, um die Scores annähernd miteinander vergleichen zu können. Die einfließenden Parameter der drei Scores sind ähnlich und alle Scores ermitteln das Risiko, in den nächsten 10 Jahren an einem definierten Endpunkt zu erkranken. Diese festgelegten Endpunkte unterscheiden sich jedoch bei den Scores, sodass ein direkter Vergleich der Scores nicht möglich ist.

Die Berechnung der Scorewerte erfolgt manuell mit Hilfe der im Internet frei zur Verfügung stehenden Tests. Hier werden die verschiedenen Werte eingegeben

und das Gesamtrisiko für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses innerhalb eines bestimmten Zeitraumes prozentual ermittelt. Laut den Anwendungsbeschreibungen aller drei Scores ist die Risikoberechnung nur geeignet, wenn keine kardiovaskuläre Erkrankung vorliegt. Die Berechnung des ESC-SCORE ist sogar bei Diabetikern ungeeignet, da diese automatisch als Hochrisikopatienten eingestuft werden. Aufgrund der Ausschlusskriterien der STRATEGY Studie liegen bei den Probanden keine Vorerkrankungen vor, sodass alle Scores für alle Teilnehmer berechnet werden können.

3.2.1 Framingham Risk Score (FRS)

In dieser Arbeit werden zwei Versionen des Framingham Risk Scores genutzt, die auf der Internetseite der Framingham Heart Studie zur Verfügung stehen (Framingham Heart Study 2017). Diese zwei Versionen berechnen das Risiko, in den nächsten zehn Jahren eine kardiovaskuläre Erkrankung zu erleiden, wobei sich einige der Parameter in den beiden Scoreversionen unterscheiden. Beide Scores erheben die dichotomen Parameter Geschlecht, Raucherstatus, Diabetes und antihypertensive Behandlung und die kontinuierlichen Parameter Alter und systolischen Blutdruck. Die eine Version beruht zudem auf den Blutfettwerten HDL-Cholesterin und Gesamtcholesterin (Abbildung 4), während die andere Scorevariante in einem vereinfachten Modell anstelle der Lipide den BMI berücksichtigt (Abbildung 5). In der vorliegenden Arbeit werden diese beiden Scorevarianten nach den differenzierenden Parametern benannt, sodass im Folgenden die Bezeichnungen FRS (Lipide) und FRS (BMI) benutzt werden. Die Parameter BMI, HDL-Cholesterin und Gesamtcholesterin werden in den Scores als kontinuierliche Faktoren abgefragt. Alle metrischen Angaben werden in ganzen Zahlen angegeben und sind auf einen Wertebereich beschränkt (Tabelle 1). Bei 15 Probanden lagen die HDL-Cholesterinwerte oberhalb des angegebenen Wertebereiches, sodass für sie der Maximalwert 100 eingegeben wird.

General CVD Risk Prediction Using Lipids

Sex:
 M F

Age (years):

Systolic Blood Pressure (mmHg):

Treatment for Hypertension:
 Yes No

Current smoker:
 Yes No

Diabetes:
 Yes No

HDL:

Total Cholesterol:

Calculate

Your Heart/Vascular Age: 41

10 Year Risk

<div style="width: 4.2%; height: 15px; background-color: green;"></div>	Your risk	4.2%
<div style="width: 3.9%; height: 15px; background-color: orange;"></div>	Normal	3.9%
<div style="width: 2.1%; height: 15px; background-color: yellow;"></div>	Optimal	2.1%

Abbildung 4: Internetversion des FRS (Lipide) mit Beispiel einer Risikoberechnung

Quelle: <https://www.framinghamheartstudy.org/risk-functions/cardiovascular-disease/10-year-risk.php>

General CVD Risk Prediction Using BMI

Sex:
 M F

Age (years):

Systolic Blood Pressure (mmHg):

Treatment for Hypertension:
 Yes No

Current smoker:
 Yes No

Diabetes:
 Yes No

Body Mass Index:

Calculate

Your Heart/Vascular Age: **45**

10 Year Risk

<div style="width: 6.1%; height: 15px; background-color: green;"></div>	Your risk	6.1%
<div style="width: 4.3%; height: 15px; background-color: orange;"></div>	Normal	4.3%
<div style="width: 3.3%; height: 15px; background-color: yellow;"></div>	Optimal	3.3%

Abbildung 5: Internetversion des FRS (BMI) mit Beispiel einer Risikoberechnung

Quelle: <https://www.framinghamheartstudy.org/risk-functions/cardiovascular-disease/10-year-risk.php>

3.2.2 PROCAM-Score

Auf der Internetseite der Assmann Stiftung existieren drei PROCAM-Tests, der Gesundheitstest (Abbildung 6), der Schnelltest (Abbildung 7) und der Schlaganfalltest (Assmann-Stiftung für Prävention 2014). Sowohl der Gesundheitstest als auch der Schnelltest ermitteln das Risiko für einen Herzinfarkt innerhalb der nächsten zehn Jahre, mit Unterschieden in den einfließenden Parametern (Tabelle 1). Beide Tests erfragen Geschlecht, Alter, Blutdruck, Diabetes, Raucherstatus und kardiovaskuläre Familienanamnese. Der

Gesundheitstest berücksichtigt, anders als der Schnelltest, zusätzlich die Blutfette HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyceride, er wird daher im Folgenden „PROCAM (Lipide)“ genannt. Der Schnelltest stellt das vereinfachte Modell dar und erfasst anstelle der Blutlipide die anthropometrischen Daten Größe und Gewicht, sowie eine antihypertensive Therapie und wird zur Vereinfachung im weiteren Text mit „PROCAM (BMI)“ bezeichnet. Der Schlaganfalltest erfragt nur Alter, Geschlecht, Diabetes, Raucherstatus und systolischen Blutdruck und hat somit, verglichen mit den anderen kardiovaskulären Risikoscores, weniger Überschneidungspunkte in den erfragten Parametern und dem definierten Endpunkt. Dieser Test wurde daher nicht in die Analyse dieser Arbeit aufgenommen.

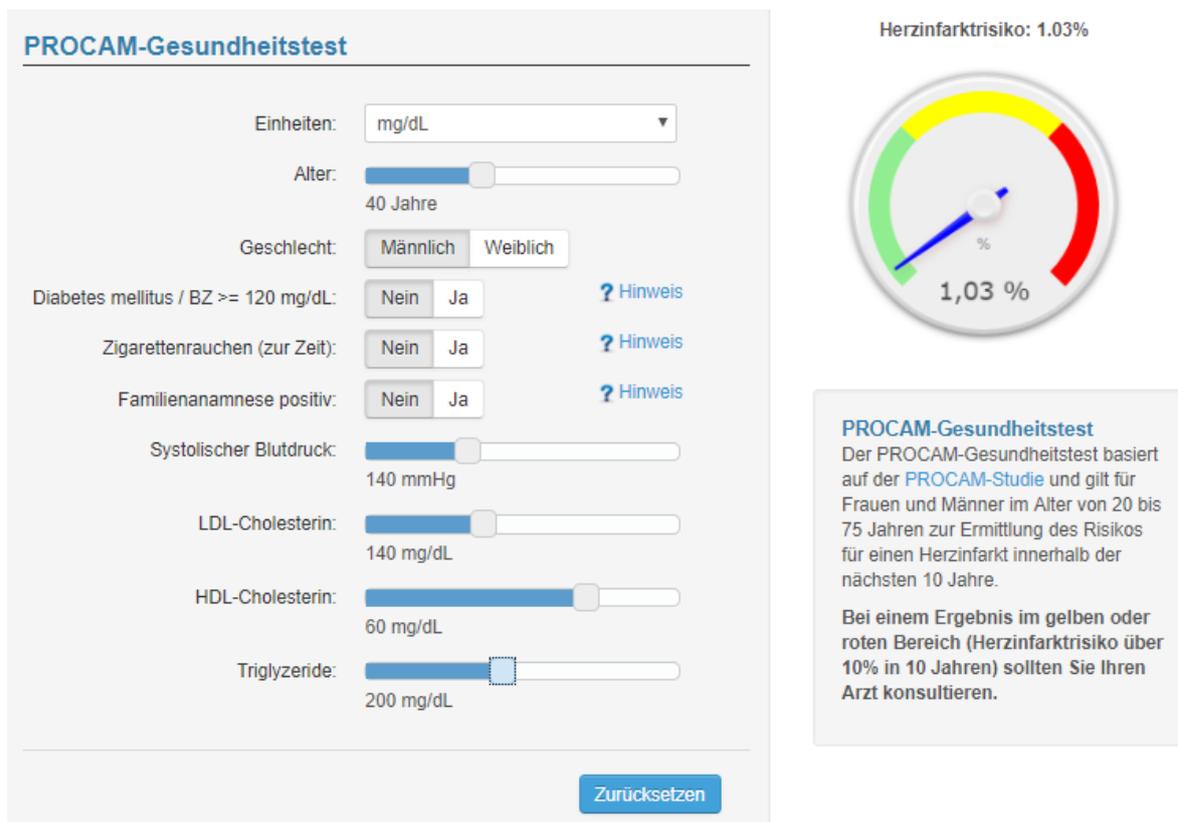


Abbildung 6: Internetversion des PROCAM-Gesundheitstests, im Folgenden: PROCAM (Lipide), mit Beispiel einer Risikoberechnung

Quelle: <http://www.assmann-stiftung.de/procam-studie/procam-tests/>

PROCAM-Schnelltest

Alter: 40 Jahre

Geschlecht: Männlich Weiblich

Diabetes mellitus / BZ >= 120 mg/dL: Nein Ja [? Hinweis](#)

Zigarettenrauchen (zur Zeit): Nein Ja [? Hinweis](#)

Familienanamnese positiv: Nein Ja [? Hinweis](#)

Systolischer Blutdruck: 140 mmHg

Gewicht: 88 kg

Körpergröße: 180 cm

Antihypertensive Therapie: Nein Ja

[Zurücksetzen](#)

Herzinfarktisiko: 1.29%

1,29 %

PROCAM-Schnelltest

Der PROCAM-Schnelltest basiert auf der PROCAM-Studie und gilt für Frauen und Männer im Alter von 20 bis 75 Jahren zur Ermittlung des Risikos für einen Herzinfarkt innerhalb der nächsten 10 Jahre.

Bei einem Ergebnis im gelben oder roten Bereich (Herzinfarktisiko über 10% in 10 Jahren) sollten Sie die Lipide (HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyzeride) im Blut messen lassen und den aussagekräftigeren PROCAM-Gesundheitstest durchführen.

Abbildung 7: Internetversion des PROCAM-Schnelltests, im Folgenden: PROCAM (BMI), mit Beispiel einer Risikoberechnung

Quelle: <http://www.assmann-stiftung.de/procam-studie/procam-tests/>

Bei den beiden PROCAM-Tests zur Ermittlung des Herzinfarkttrisikos werden Alter, Blutdruck, Blutfette und anthropometrische Daten als kontinuierliche Variablen in ganzen Zahlen erfragt. Dabei lagen die Werte der Probanden zum Teil außerhalb des gültigen Bereiches (Tabelle 1), sodass jeweils Maximal- oder Minimalwerte benutzt werden. Bei sechs Patienten lag der systolische Blutdruck im 90er mmHg Bereich und somit unter dem Minimalwert von 100 mmHg. 81 Patienten überstiegen den HDL-Cholesterin-Maximalwert von 75 mg/dl, 15 Probanden hatten ein niedrigeres LDL-Cholesterin als 75 mg/dl, 23 Probanden wiesen Triglyzeridwerte unterhalb des Bereiches und einer oberhalb des Bereiches auf. Ein Proband wog mehr als 120 kg.

3.2.3 ESC-SCORE

Der ESC-SCORE stellt sich in Form von Risikotabellen dar, aus denen das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko abgelesen werden kann. Entwickelt wurde der Score von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology- ESC), sodass verschiedene Tabellen für europäische Länder zur Verfügung stehen. In der deutschen ESC Pocket-Leitlinie für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie in Zusammenarbeit mit der ESC von 2012 befindet sich eine Risikotabelle speziell für Deutschland. Diese wurde anhand der nationalen Mortalitätsdaten individuell für Deutschland angepasst (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, European Society of Cardiology 2012). Fünf Risikofaktoren berücksichtigt der ESC-SCORE: Alter, Geschlecht, Raucherstatus, systolischer Blutdruck und Gesamtcholesterin bzw. Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient. Es stehen zwei Versionen zur Verfügung, die sich durch den zu untersuchenden Lipidparameter unterscheiden. Die eine wertet das Gesamtcholesterin (GC) aus und wird in dieser Arbeit „ESC-SCORE (2012-GC)“ abgekürzt (Abbildung 8), die andere ergänzt das HDL-Cholesterin unter Verwendung des Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Quotienten, sodass die weitere Bezeichnung „ESC-SCORE (2012-GC/HDL)“ lautet (Abbildung 9).

10-Jahres-Risiko für tödliche kardiovaskuläre Erkrankungen in Deutschland

nach Geschlecht, Raucherstatus, Alter, systolischem Blutdruck und Gesamt-Cholesterin

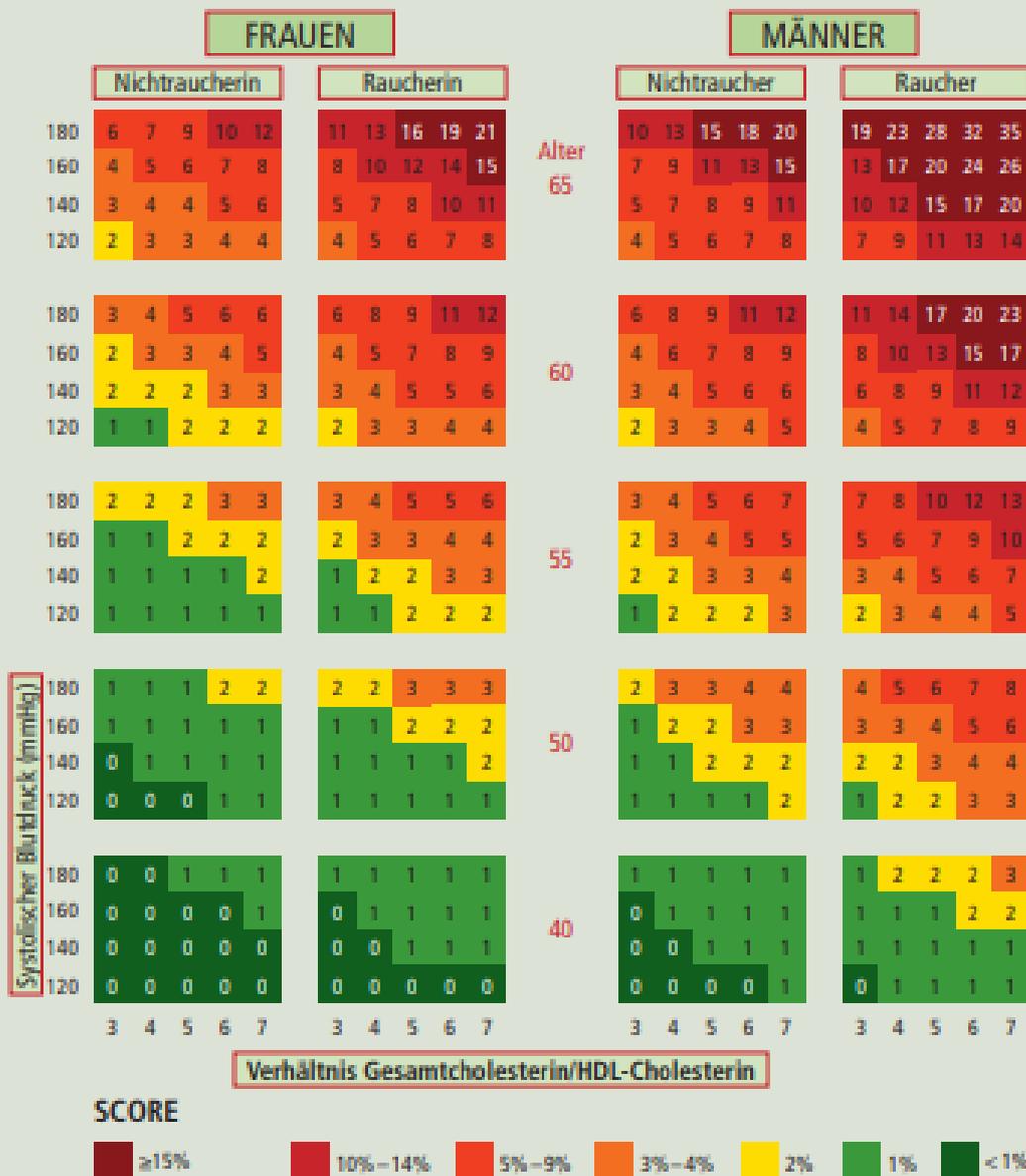


Abbildung 8: ESC-SCORE (2012-GC)

Quelle: ESC Pocket-Leitlinie für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen 2012, Version mit Gesamtcholesterin (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, European Society of Cardiology 2012)

10-Jahres-Risiko für tödliche kardiovaskuläre Erkrankungen in Deutschland

nach Geschlecht, Raucherstatus, Alter, systolischem Blutdruck und Verhältnis Gesamt-Cholesterin/HDL-Cholesterin



Abbildungen auf S. 13-14 modifiziert aus: Risikoabschätzung tödlicher Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Die neuen SCORE-Deutschland-Tabellen für die Primärprävention; Ulrich Keil, Anthony P. Fitzgerald, Helmut Gohlke, Jürgen Wellmann, Hans-Werner Hense. Dtsch Arztebl 2005; 102:A 1808–1812 [Heft 25]

Abbildung 9: ESC-SCORE (2012-GC/HDL)

Quelle: ESC Pocket-Leitlinie für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen 2012, Version mit Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, European Society of Cardiology 2012)

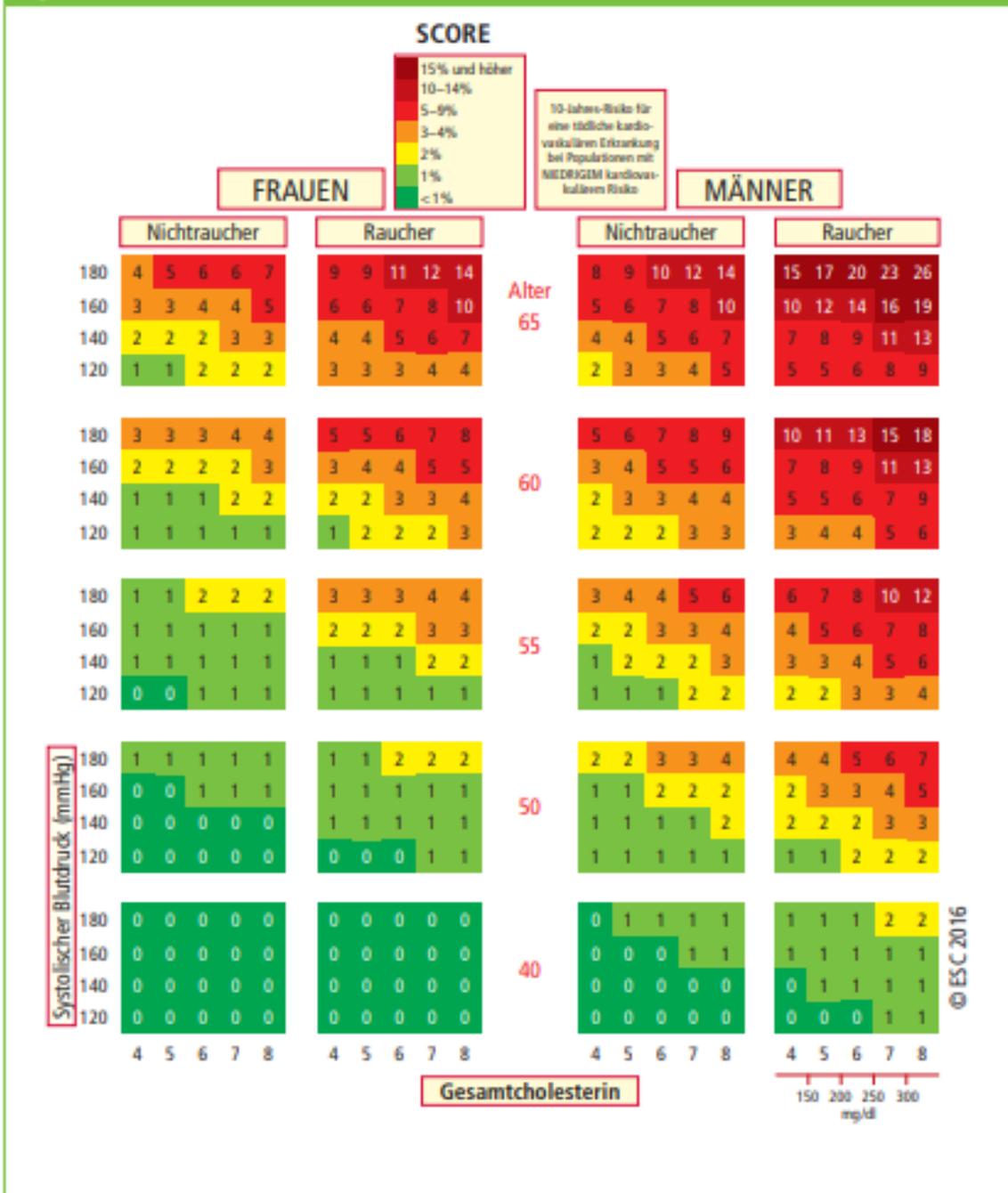
Der ESC-SCORE beurteilt bewusst nur die kardiovaskuläre Mortalität als Endpunkt, da nicht tödliche kardiovaskuläre Ereignisse stark von Definition und Art der Diagnostik abhängen. Die Mortalitätsrate ändert sich jedoch im Laufe der Zeit, sodass die Berechnungen immer wieder modifiziert werden müssen (Piepoli et al. 2016). So sind in den neueren Leitlinien von 2016 die aktualisierten Charts zu sehen. Diese entsprechen im Prinzip den Tabellen aus 2012, jedoch steht keine Variante mehr zur Verfügung, die das HDL-Cholesterin mitberücksichtigt. Außerdem gibt es keine speziell für Deutschland angepasste Version, sondern zwei für europäische Länder gültige Versionen, die anhand der verschiedenen bevölkerungsspezifischen Grundrisiken erstellt wurden, basierend auf sozialen, ökonomischen und kulturellen Daten. So existiert eine Version für Länder mit niedrigem kardiovaskulären Risiko (Abbildung 10) und eine für Hochrisikoländer (Abbildung 11). Für die deutsche Bevölkerung gilt die Risikotabelle für Länder mit niedrigem kardiovaskulären Risiko. Diese Version ist auch Bestandteil dieser Untersuchungen und wird im Folgenden „ESC-SCORE (2016-GC)“ genannt.

Die Art und Weise der Risikoberechnung ist in allen Tabellen aus beiden Jahren identisch. Die kontinuierlichen Parameter Alter, Blutdruck und Cholesterin werden in Kategorien abgefragt, damit sie in dieser komplexen Tabelle einzuordnen sind. Genauere Angaben dazu finden sich in der Tabelle 1. Laut der Anwendungsbeschreibung soll jeweils die den Patientendaten am nächsten kommende Kategorie ausgewählt werden. Es werden die drei metrischen Parameter mathematisch korrekt auf- bzw. abgerundet und entsprechend in die passende Kategorie eingeordnet.

Beispiel: Ein 58-jähriger Proband mit einem systolischen Blutdruck von 131 mmHg und einem Cholesterinwert von 4,4 mmol/l erzielt das Feld für 60 Jahre, systolischer Blutdruck 140 mmHg und Cholesterin 4 mmol/l.

Der Cholesterinwert wird in der Tabelle in mmol/l angegeben, sodass die in mg/dl vorliegenden Studiendaten mit dem Faktor 0,026 multipliziert werden.

SCORE-Chart: 10-Jahres-Risiko für eine tödliche kardiovaskuläre Erkrankung in Ländern mit NIEDRIGEM kardiovaskulärem Risiko auf der Grundlage der folgenden Risikofaktoren: Alter, Geschlecht, Rauchen, systolischer Blutdruck, Gesamtcholesterin.



Länder mit niedrigem Risiko sind: Andorra, Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Irland, Island, Israel, Italien, Luxemburg, Malta, Monaco, Niederlande, Norwegen, Österreich, Portugal, San Marino, Schweden, Schweiz, Slowenien, Spanien, Zypern.

Abbildung 10: ESC-SCORE (2016-GC) für Niedrigrisikoländer

Quelle: ESC Pocket-Leitlinie für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen 2016, Version mit Gesamtcholesterin für Länder mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, European Society of Cardiology 2016)

SCORE-Chart: 10-Jahres-Risiko für eine tödliche kardiovaskuläre Erkrankung in Ländern mit (SEHR) HOHEM kardiovaskulärem Risiko auf der Grundlage der folgenden Risikofaktoren: Alter, Geschlecht, Rauchen, systolischer Blutdruck, Gesamtcholesterin.

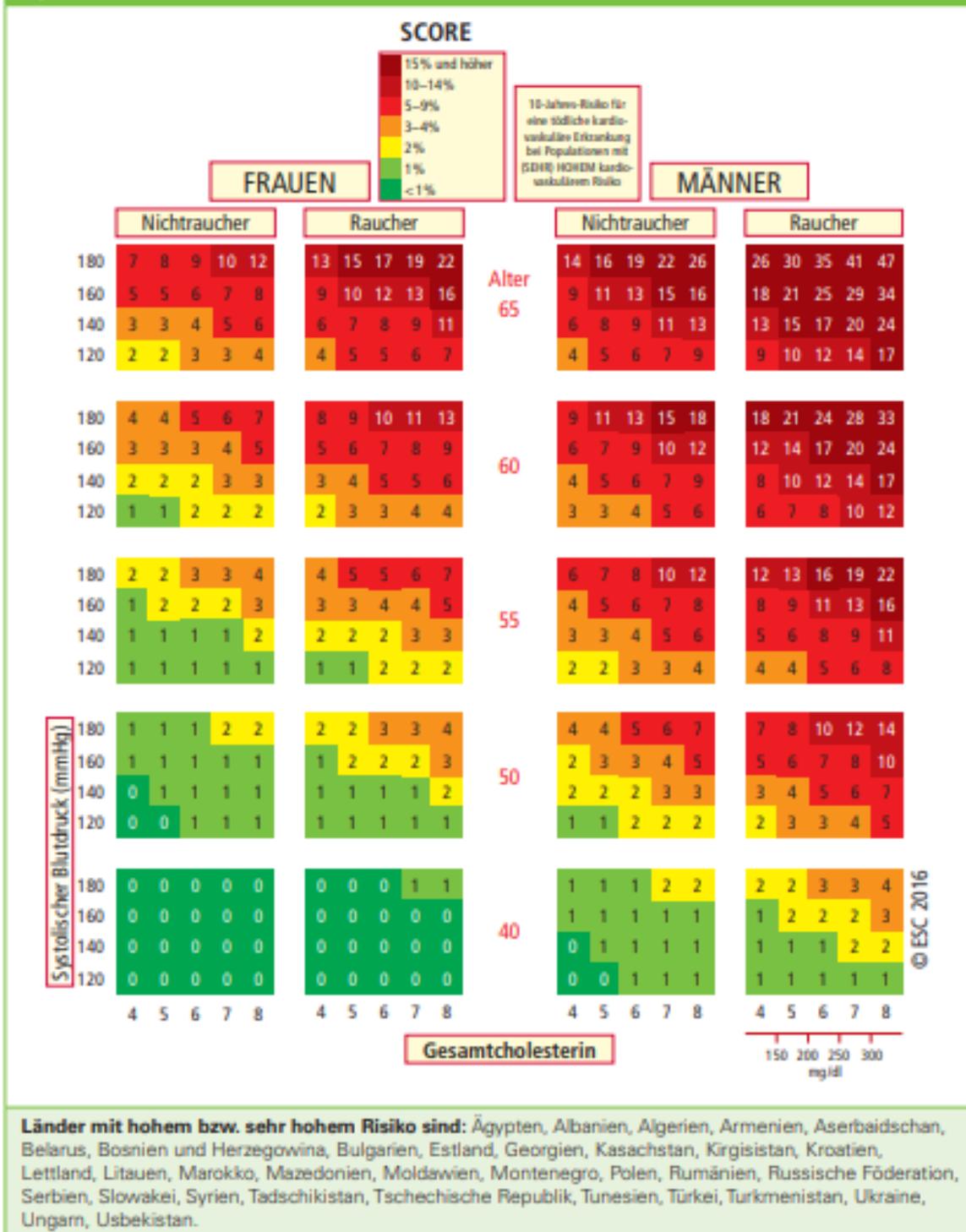


Abbildung 11: ESC-SCORE (2016-GC) für Hochrisikoländer

Quelle: ESC Pocket-Leitlinie für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen 2016, Version mit Gesamtcholesterin für Länder mit hohem kardiovaskulärem Risiko (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, European Society of Cardiology 2016)

3.2.4 Übersicht der Scores

Tabelle 1: Parameter der kardiovaskulären Risikoscores mit Grenzbereichen

Parameter	FRS (Lipide)	FRS (BMI)	PROCAM Gesundheitstest (Lipide)	PROCAM Schnelltest (BMI)	ESC-Score (GC/HDL) 2012	ESC-Score (GC) 2012 & 2016
Dichotom						
Geschlecht	m/w	m/w	m/w	m/w	m/w	m/w
Diabetes	j/n	j/n	j/n (BZ>120)	j/n (BZ>120)	-	-
Raucher	j/n	j/n	j/n	j/n	j/n	j/n
Positive Familienanamnese ¹	-	-	j/n	j/n	-	-
Antihypertensive Therapie	j/n	j/n	-	j/n	-	-
Kontinuierlich						
Alter (Jahre)	30-74	30-74	20-75	20-75	≤ 44, 45-52, 53-57, 58-62, ≥ 63	≤ 44, 45-52, 53-57, 58-62, ≥ 63
Systolischer Blutdruck (mmHg)	90-200	90-200	100-225	100-225	≤ 129, 130-149, 150-169, ≥ 170	≤ 129, 130-149, 150-169, ≥ 170
HDL-C (mg/dl)	10-100	-	25-75	-	-	-
LDL-C (mg/dl)	-	-	75-250	-	-	-
Gesamtcholesterin (mg/dl)	100-405	-	-	-	-	≤ 4,4; 4,5-5,4; 5,5-6,4; 6,5-7,4; ≥ 7,5
Gesamtcholesterin/HDL-Quotient	-	-	-	-	≤ 3,4; 3,5-4,4; 4,5-5,4; 5,5-6,4; ≥ 6,5	-
Triglyzeride (mg/dl)	-	-	50-400	-	-	-
BMI (kg/m ²)	-	15-50	-	-	-	-
Größe (cm)	-	-	-	140-210	-	-
Gewicht (kg)	-	-	-	40-120	-	-

j/n = ja/nein, m/w = männlich/weiblich, BZ = Blutzucker, GC = Gesamtcholesterin, GC/HDL = Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient, HDL-C = HDL-Cholesterin, LDL-C = LDL-Cholesterin

¹ Positive Familienanamnese: Myokardinfarkt bei Eltern, Großeltern oder Geschwistern vor dem 60. Lebensjahr

Sowohl antihypertensive Medikation als auch Diabetes werden im FRS und PROCAM-Score dichotom abgefragt. Diese Kategorien fallen unter die Ausschlusskriterien der STRATEGY Studie, sodass diese bei allen Probanden, bis auf eine Ausnahme im PROCAM-Score, verneint wurden. Diese eine Ausnahme lässt sich dadurch erklären, dass im PROCAM-Score bereits ein Prädiabetes (Nüchtern-glucose 100-125 mg/d) als positiv eingestuft wird, während der FRS erst ab einem manifesten Diabetes (Nüchtern-glucose ≥ 126 mg/dl) das Risiko erhöht (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. 2013).

3.3 Statistische Analyse

Für die statistische Auswertung sowie für die Erstellung der Diagramme wurden die Programme SPSS 24 (IBM SPSS Statistics 24) und Excel XL-STAT 2016 verwendet. Eine statistische Beratung für die Berechnungen erfolgte durch das Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des UKE in Hamburg.

Zur Charakterisierung der Studienpopulation erfolgte eine deskriptive Auswertung der Daten getrennt für Männer und Frauen. Es wurden die durchschnittlichen Mittelwerte (MW) und die einfachen Standardabweichungen (1 SD) für kontinuierliche Merkmale angegeben. Bei binären Merkmalen wurden absolute und relative Häufigkeiten aufgeführt.

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden zudem Korrelationen berechnet, um die Stärke der Zusammenhänge zu überprüfen. Es wurden die Korrelationen zwischen den Risikoscores untereinander, zwischen den Scores und der C-IMT, sowie zwischen den einzelnen Scoreparametern und der C-IMT berechnet. Bei zwei normalverteilten Variablen wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson und bei mindestens einer nicht normalverteilten Variablen die Rangkorrelation nach Spearman berechnet. Die Korrelationskoeffizienten wurden gemäß der Tabelle 2 bewertet.

Tabelle 2: Daumenregel zur Interpretation der Größe eines Korrelationskoeffizienten (Mukaka 2012, Hinkle et al. 2003)

Korrelationskoeffizient	Interpretation
0,90 bis 1,00 (-0,90 bis -1,00)	sehr hohe positive (negative) Korrelation
0,70 bis 0,90 (-0,70 bis -0,90)	hohe positive (negative) Korrelation
0,50 bis 0,70 (-0,50 bis -0,70)	moderate positive (negative) Korrelation
0,30 bis 0,50 (-0,30 bis -0,50)	niedrige positive (negative) Korrelation
0,00 bis 0,30 (-0,00 bis -0,30)	wenn überhaupt geringe positive (negative) Korrelation

Um den Zusammenhang der Scoreparameter und der C-IMT genauer untersuchen und dabei die Interkorrelation der Risikofaktoren berücksichtigen zu können, wurde zusätzlich eine multiple lineare Regression berechnet. Dafür wurde zunächst die Annahme eines linearen Zusammenhanges zwischen den einzelnen Scoreparametern und der C-IMT grafisch anhand von einfachen linearen Regressionen geprüft. Die Normalverteilung der Residuen wurde als Voraussetzung für die multiple lineare Regressionsanalyse mittels eines Histogramms der Residuen geprüft. Multikollinearität wurde anhand der VIF-Werte geprüft und konnte bei VIF-Werten unter 10 als unproblematisch eingestuft werden (Schendera 2014).

Neben der deskriptiven Statistik erfolgte zudem eine inferenzstatistische Auswertung, um auf mögliche signifikante Unterschiede zu testen. Für alle verwendeten statistischen Testverfahren wurde ein Signifikanzniveau von 5% festgelegt. Für den Mittelwertvergleich zwischen Männern und Frauen erfolgte bei normalverteilten kontinuierlichen Variablen ein ungepaarter t-Test, bei normalverteilten kategorialen Variablen ein Chi²-Test und bei nicht normalverteilten kontinuierlichen Ausprägungen ein Mann-Whitney-U-Test. Der Vergleich zweier abhängiger Stichproben bei nicht normalverteilten Parametern wurde mit einem Wilcoxon-Paarvergleichstest durchgeführt.

Um zu überprüfen, ob sich die Korrelationen zwischen den verschiedenen Scores auch signifikant unterscheiden, erfolgte eine Fisher's Z-Transformation der Korrelationskoeffizienten nach der entsprechenden Formel:

$$Z = 0,5 \ln * [(1 + r) / (1 - r)]; SE = (N - 3)^{-1/2}$$

Formel 1: Fisher's Z-Transformation (Bortz 1993)

r = Korrelationskoeffizient, SE = Standardfehler (standard error), N = Größe der Population

Anhand dieser Z-Werte erfolgte ein Test auf Unterschied zwischen den Korrelationskoeffizienten durch die folgende Formel:

$$z = (Zr^1 - Zr^2) / [(N_1 - 3)^{-1} + (N_2 - 3)^{-1}]^{1/2}$$

Formel 2: z-test (Myers und Sirois 2006)

Zr = Fisher's Z-Wert des Korrelationskoeffizienten, SE = Standardfehler (standard error), N = Größe der Population

Die errechneten z-Werte wurden mit dem z-Quantil der Standardnormalverteilung (1,96) verglichen. Bei $|z| > 1,96$ konnte die Nullhypothese verworfen und von einem signifikanten Unterschied zwischen den Korrelationen ausgegangen werden.

4 Ergebnisse

4.1 Charakteristika der Studienpopulation

Insgesamt wurden die Daten von 213 Probanden ausgewertet, darunter 106 (49,8%) Männer und 107 (50,2%) Frauen. Das Durchschnittsalter im Gesamtkollektiv beträgt 49,5 Jahre.

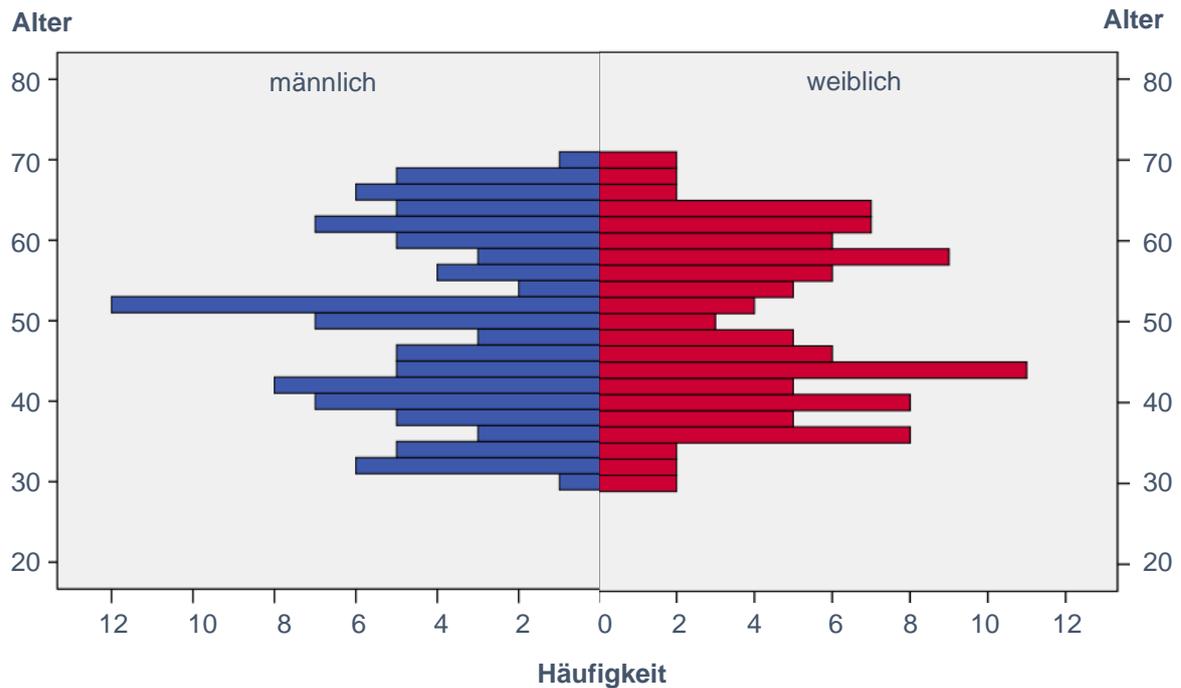


Abbildung 12: Altersverteilung bei Männern und Frauen

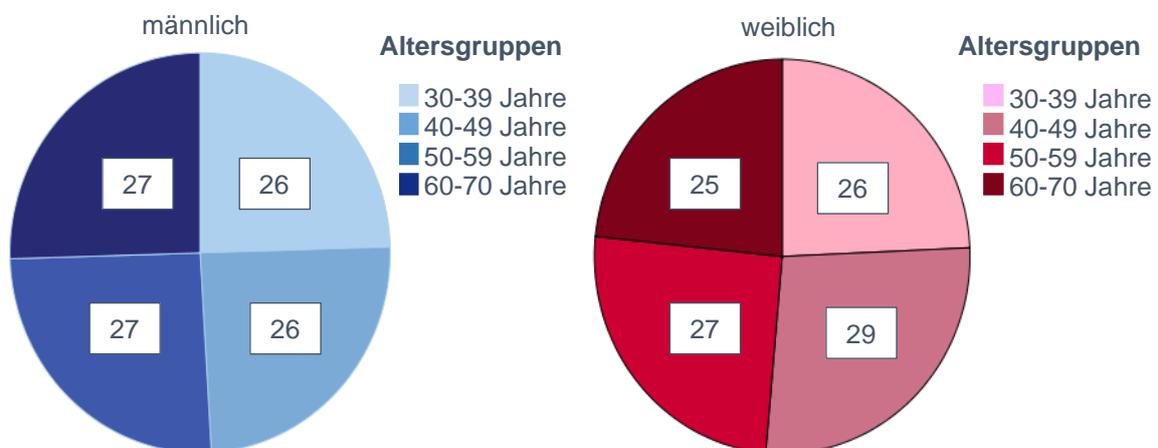


Abbildung 13: Anzahl der Probanden in den entsprechenden Altersgruppen bei Männern und Frauen

In jeder Altersdekade zwischen 30 und 70 Jahren befinden sich ungefähr gleich viele Personen und eine annähernd gleiche Anzahl an Frauen und Männern (Abbildung 12, Abbildung 13).

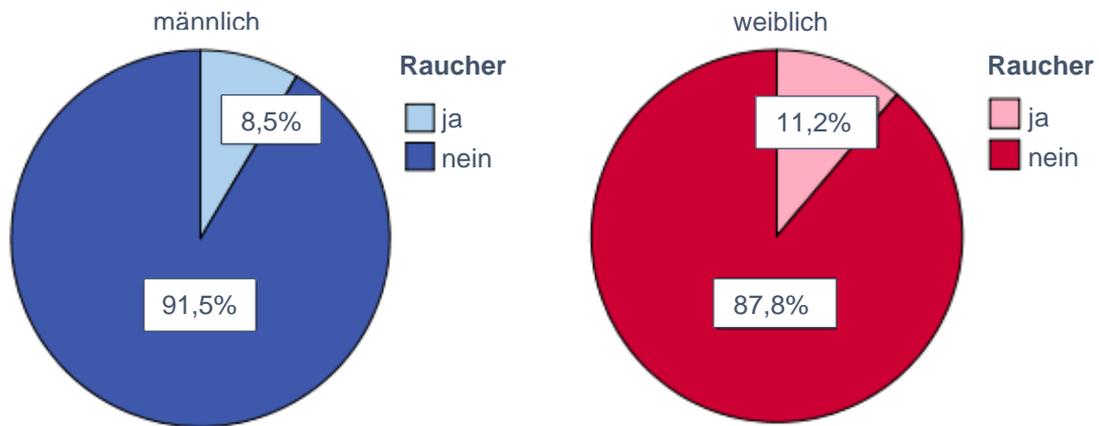


Abbildung 14: Anteil der Raucher bei Männern und Frauen

Unter allen Teilnehmern rauchen 21 Personen (9,9%), darunter 9 Männer (8,5%) und 12 Frauen (11,2%).

In der STRATEGY Studie wurden verschiedene Parameter abgefragt, die das kardiovaskuläre Risiko beeinflussen können. Einige dieser Faktoren fließen in die vorgestellten Risikoscores ein, andere stehen vermutlich auch im Zusammenhang mit kardiovaskulären Risiken und werden dahin gehend überprüft. Die Mittelwerte und die einfachen Standardabweichungen dieser Daten sind für Männer und Frauen in der Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Charakteristika der Studienpopulation bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren

	Männer (n = 106)	Frauen (n = 107)	Signifikanz (p-Wert)
Alter (Jahre) ¹	49,6 ± 11,3	49,4 ± 10,6	0,893
Raucher (%) ²	8,5 (n = 9)	11,2 (n = 12)	0,505
Systolischer Blutdruck (mmHg) ¹	129,2 ± 13,9	123,2 ± 17,9	0,007
Gesamtcholesterin (mg/dl) ¹	210,5 ± 35,7	207,1 ± 35,3	0,485
LDL-Cholesterin (mg/dl) ¹	124,1 ± 31,0	110,4 ± 32,2	0,002
HDL-Cholesterin (mg/dl) ¹	63,2 ± 15,8	80,4 ± 17,6	< 0,001
Gesamtcholesterin/HDL-Quotient ¹	3,5 ± 1,03	2,7 ± 0,72	< 0,001
Triglyzeride (mg/dl) ¹	116,6 ± 66,6	85,0 ± 36,6	< 0,001
Nüchtern-glucose (mg/dl) ¹	92,3 ± 9,5	87,5 ± 7,8	< 0,001
BMI (kg/m ²) ¹	26,2 ± 3,2	23,9 ± 3,3	< 0,001
Größe (cm) ¹	180,6 ± 7,2	166,6 ± 6,8	< 0,001
Gewicht (kg) ¹	85,6 ± 12,1	66,5 ± 10,0	< 0,001
Taillenumfang (cm) ¹	96,0 ± 10,6	81,6 ± 9,4	< 0,001
Alkohol (g/Tag) ¹	20,9 ± 21,4	14,1 ± 17,2	0,010
Obst + Gemüse (g/Tag) ¹	394,7 ± 171,0	442,3 ± 169,3	< 0,001
Fleisch + Wurstwaren (g/Tag) ¹	155,3 ± 76,2	72,8 ± 35,9	< 0,001
C-IMT (mm) ¹	0,70 ± 0,1	0,68 ± 0,09	0,103

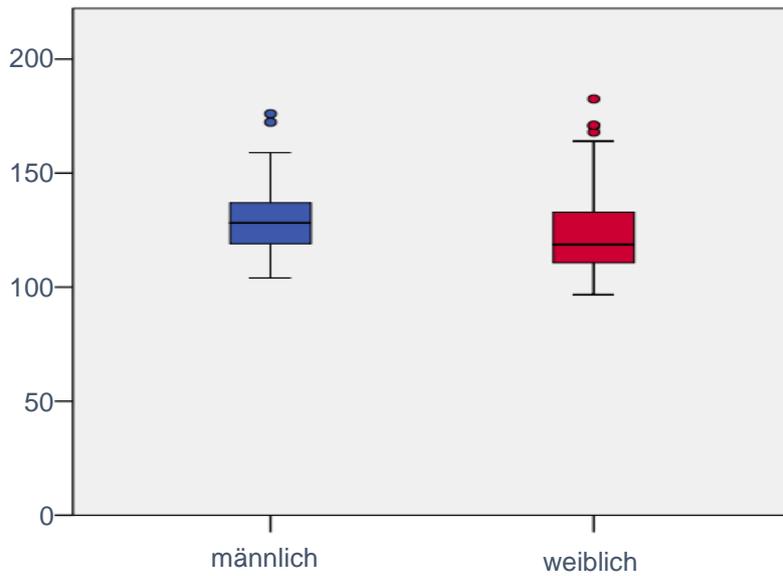
¹ Angegeben ist der Mittelwert ± einfache Standardabweichung. Die Signifikanz des Unterschiedes zwischen Männern und Frauen wurde durch einen ungepaarten t-Test berechnet.

² Angegeben ist der Prozentanteil und die absolute Probandenanzahl in Klammern. Die Signifikanz des Unterschiedes zwischen Männern und Frauen wurde durch einen Chi²-Test berechnet.

Insgesamt weisen die Frauen einen gesünderen Lebensstil auf. Bis auf das Gesamtcholesterin und den Anteil der Raucher sind alle kardiovaskulären Risikofaktoren signifikant niedriger als bei den Männern.

Aus den folgenden Boxplot-Diagrammen ist die Streuung und Lage der einzelnen Scoreparameter abzulesen. Neben dem Median gibt das Diagramm Aufschluss über die 75%- und 25%-Perzentilen und kennzeichnet Ausreißer (○) und Extremwerte (★).

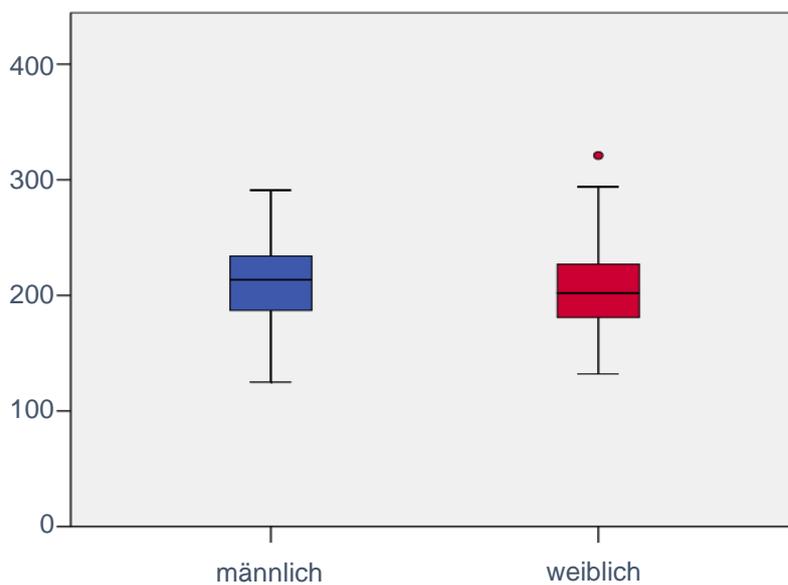
Systolischer Blutdruck (mmHg)



Der Unterschied zwischen Männern und Frauen hinsichtlich systolischen Blutdruckes ist gering. Der mediane Blutdruckwert ist bei den Frauen niedriger, die Streuung der Werte jedoch höher.

Abbildung 15: Systolischer Blutdruck bei Männern und Frauen

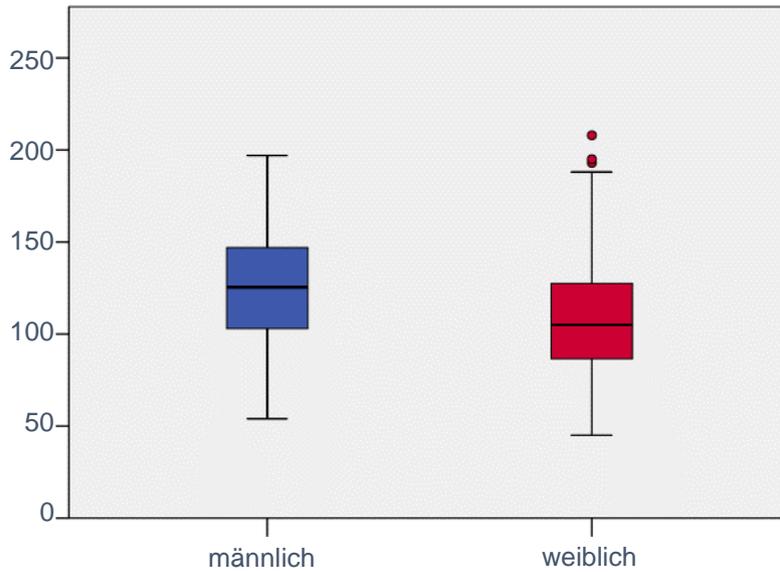
Gesamtcholesterin (mg/dl)



Beim Gesamtcholesterin ist bei Männern und Frauen kaum ein Unterschied zu verzeichnen. Bei beiden Geschlechtern liegen die Werte relativ gleichmäßig verteilt bei circa 200 mg/dl.

Abbildung 16: Gesamtcholesterin bei Männern und Frauen

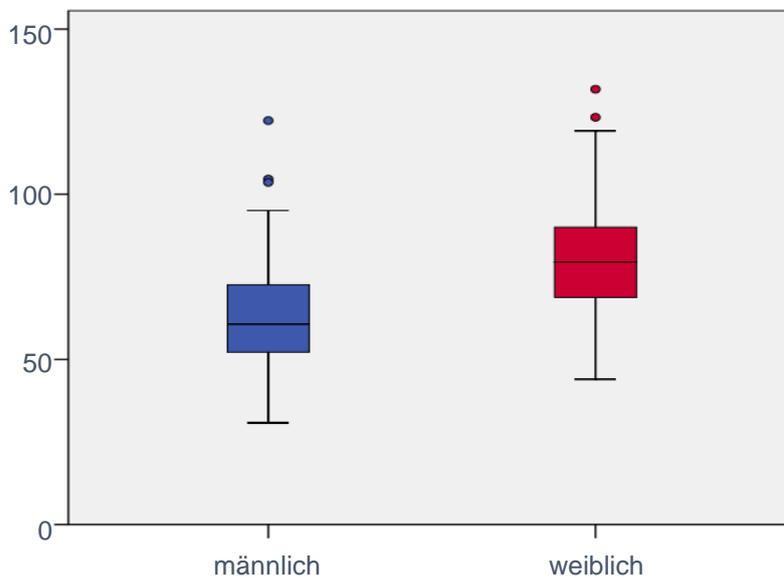
LDL-Cholesterin (mg/dl)



Das LDL-Cholesterin der Frauen ist insgesamt betrachtet niedriger als bei den Männern.

Abbildung 17: LDL-Cholesterin bei Männern und Frauen

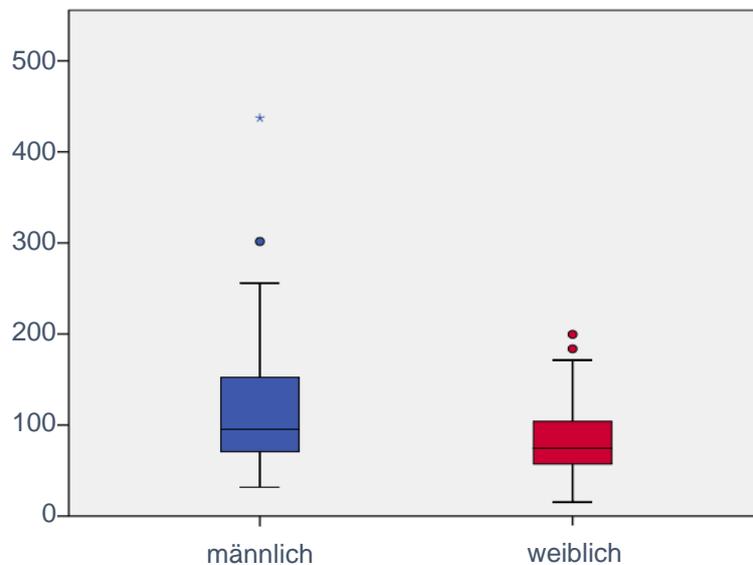
HDL-Cholesterin (mg/dl)



25% der Frauen weisen ein HDL-Cholesterinwert von über 84 mg/dl auf, eine Frau erreicht einen Wert von 132 mg/dl. Bei den Männern haben zwei Probanden einen HDL-Cholesterinwert größer als 100 mg/dl.

Abbildung 18: HDL-Cholesterin bei Männern und Frauen

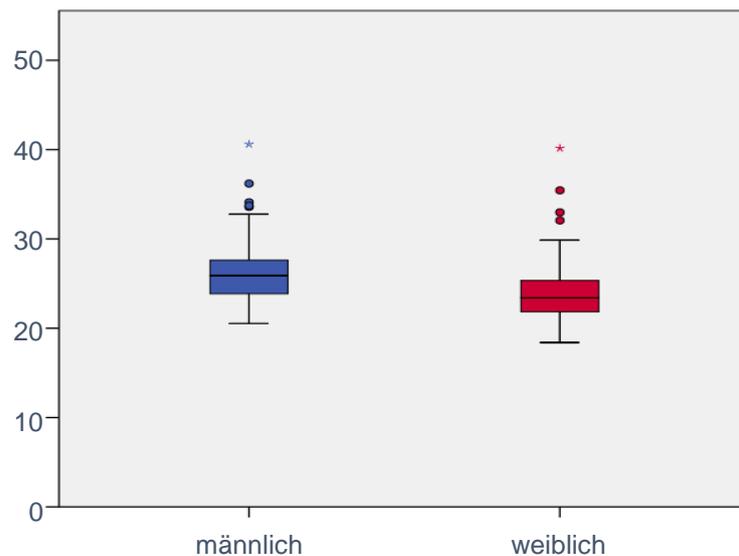
Triglyzeride (mg/dl)



50% der Frauen haben Triglyzeridwerte eng um den Median liegend, während die Triglyzeridwerte der Männer deutlich mehr schwanken. Auffällig sind die extrem hohen Triglyzeride eines männlichen Probanden (*).

Abbildung 19: Triglyzeride bei Männern und Frauen

BMI (kg/m²)

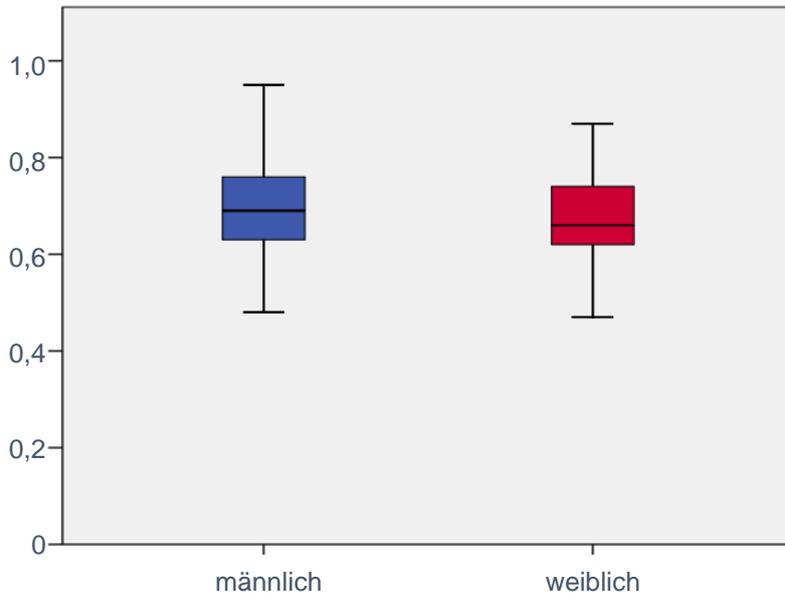


Der durchschnittliche BMI liegt bei den Frauen um 3 Einheiten unter dem der Männer (Tabelle 3). Die 75% Perzentile zeigt, dass 3/4 der Frauen normgewichtig (BMI < 25 kg/m²) sind. Bei den Männern ist der Anteil der übergewichtigen (BMI ≥ 25 kg/m²) Probanden größer. In beiden Geschlechtern weist jeweils ein Proband eine

Adipositas Grad 3 (BMI ≥ 40 kg/m²) auf (WHO 1995).

In der STRATEGY Studie wurden verschiedene Faktoren hinsichtlich des Einflusses auf die C-IMT untersucht. Der C-IMT-Wert liegt bei den Männern durchschnittlich bei 0,70 mm, bei den Frauen bei 0,68 mm (Tabelle 3). Der Unterschied zwischen den Geschlechtern ist nicht signifikant ($p > 0,05$).

C-IMT (mm)



Die C-IMT-Werte der Männer sind im Median etwas höher und streuen geringfügig mehr als die der Frauen.

Abbildung 21: C-IMT bei Männern und Frauen

Bei einer Aufteilung in Altersdekaden zeigt sich ein stetiger Zuwachs der C-IMT mit steigendem Alter (Abbildung 22).

Mittelwert der C-IMT (mm)

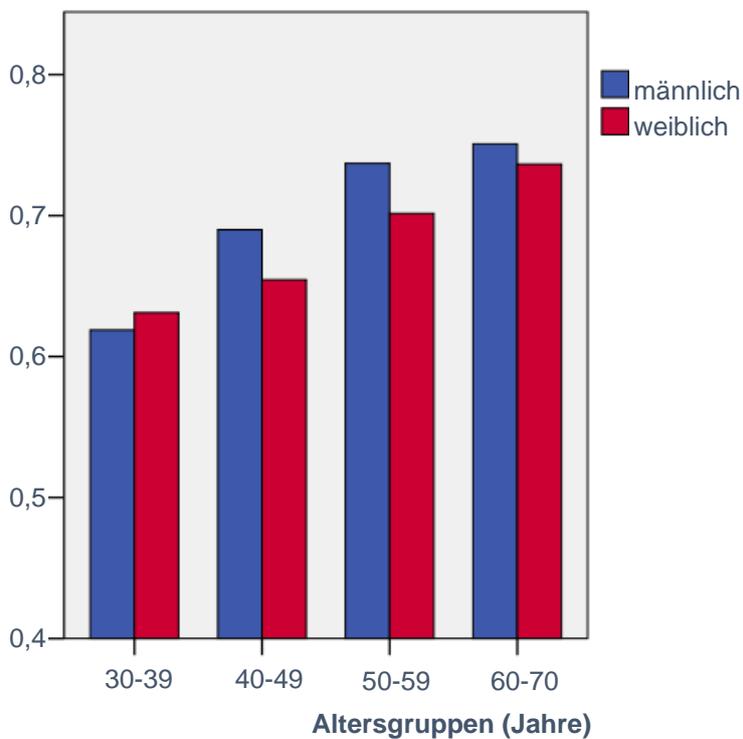


Abbildung 22: Mittelwerte der C-IMT in verschiedenen Altersgruppen

4.2 Kardiovaskuläre Risikoscores im Vergleich

Zur Bewertung der Scores ist es wichtig, die verschiedenen Endpunkte der Scores zu kennen (Tabelle 4).

Tabelle 4: Endpunkte der kardiovaskulären Risikoscores

	FRS	PROCAM	ESC-SCORE
Endpunkt	10-Jahres- Risiko für kardiovaskuläre Erkrankung , einschließlich tödlicher und nicht-tödlicher Herzinfarkt, Koronarinsuffizienz, Angina pectoris, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall, transiente ischämische Attacke, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder Herzinsuffizienz	10-Jahres- Risiko für Herzinfarkt	10-Jahres- Risiko für Tod an einer kardiovaskulären Erkrankung einschließlich Schlaganfall

Während sich die jeweiligen Scorevarianten der einzelnen Scores gut vergleichen lassen, ist ein direkter Vergleich zwischen den verschiedenen Scores aufgrund von verschiedenen Endpunktdefinitionen nur eingeschränkt möglich. So wird ein Risiko, das als Endpunkt u.a. Herzinfarkt, Angina pectoris, KHK und Herzinsuffizienz einschließt, höher sein als ein Risiko, das nur den Tod einer kardiovaskulären Erkrankung als Endpunkt angibt.

Die durchschnittlich erzielten Scorewerte sind in Tabelle 5 mit den einfachen Standardabweichungen für Männer und Frauen angegeben und in Abbildung 23 dargestellt. Aufgrund der Selektionsbias eines relativ gesunden Kollektivs, befinden sich auch die Scorewerte in einem relativ niedrigen Bereich, sodass die Scorewerte der STRATEGY Studienteilnehmer nicht normalverteilt sind (Histogramme der Scores nicht dargestellt).

Tabelle 5: Durchschnittliche Scorewerte der Studienpopulation

	Männer (n = 106)	Frauen (n = 107)	Signifikanz (p-Wert)
FRS (Lipide)	9,3 ± 7,4	4,3 ± 3,6	< 0,001
FRS (BMI)	12,0 ± 8,4	5,5 ± 4,6	< 0,001
PROCAM (Lipide)	3,0 ± 4,0	0,8 ± 1,4	< 0,001
PROCAM (BMI)	4,6 ± 4,6	1,2 ± 1,9	< 0,001
ESC-SCORE (2012-GC/HDL)	2 ± 2,7	0,91 ± 1,37	< 0,001
ESC-SCORE (2012-GC)	2,3 ± 2,7	0,85 ± 1,26	< 0,001
ESC-SCORE (2016-GC)	1,6 ± 1,9	0,7 ± 1,0	< 0,001

GC = Gesamtcholesterin, GC/HDL= Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient

Angegeben ist das 10-Jahres-Risiko (in %) als Mittelwert ± einfache Standardabweichung. Die Signifikanz der Unterschiede zwischen Männern und Frauen wurde durch einen Mann-Whitney-U-Test berechnet.

In allen Scores haben Frauen ein signifikant niedrigeres kardiovaskuläres Risiko als Männer.

Mittelwert des 10-Jahres-Risikos (%)

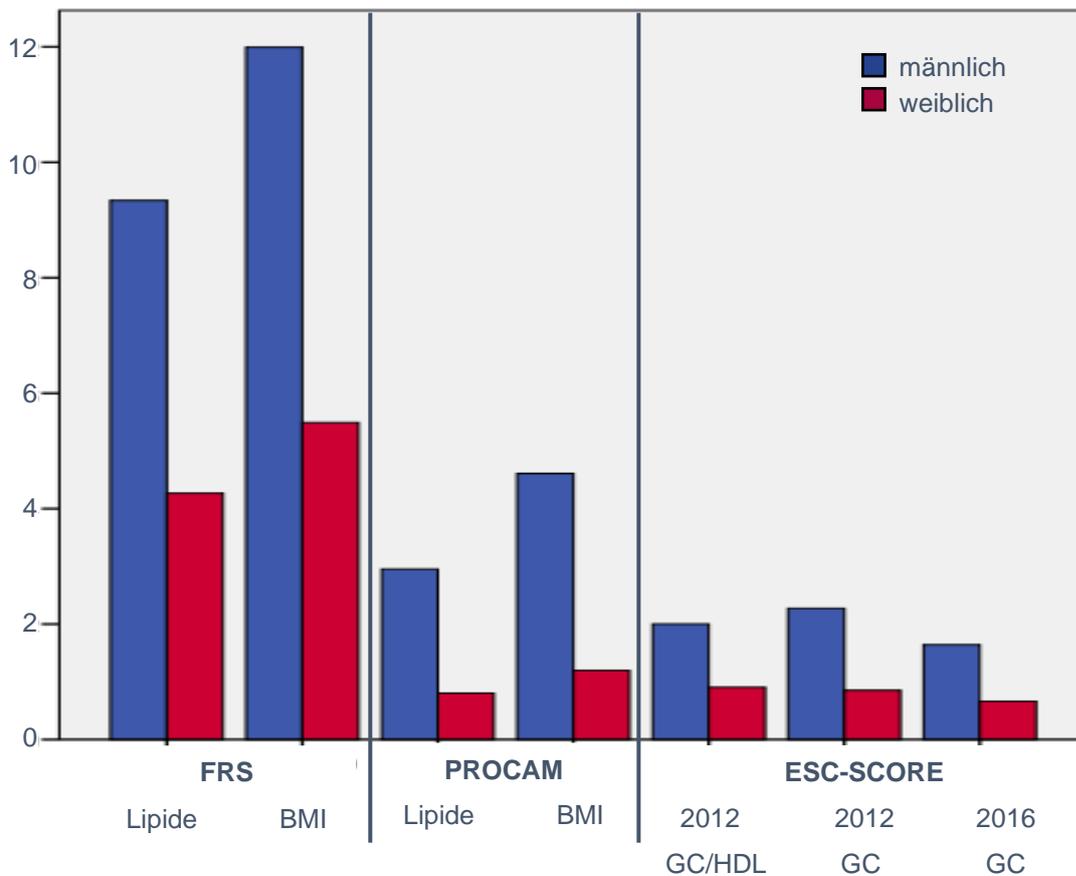


Abbildung 23: Mittelwerte der Scores bei Männern und Frauen

GC = Gesamtcholesterin, GC/HDL= Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient

Beim Vergleich der jeweiligen Scorevarianten des FRS und PROCAM zeigt sich, dass die Scores mit anthropometrischen Parametern (BMI bzw. Größe und Gewicht) das kardiovaskuläre Risiko höher einschätzen als die Varianten mit den Blutlipiden. Dieser Unterschied ist in beiden Scores bei beiden Geschlechtern signifikant ($p < 0,05$). Die ESC-SCORE Chart aus 2016 bestimmt bei beiden Geschlechtern ein signifikant niedrigeres kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko als die Risikocharts aus 2012. Nach den beiden ESC-SCORE-Varianten aus 2012 werden die Männer risikoärmer eingestuft, wenn HDL-Cholesterin mitberücksichtigt wird, während die Frauen risikoärmer eingestuft werden, wenn nur Gesamtcholesterin in die Berechnung einfließt. Bei den Frauen ist dieser Unterschied jedoch nicht signifikant.

In Tabelle 6 werden die Risikoeinstufungen nach den unterschiedlichen Scorevarianten miteinander verglichen. Es wird dargestellt, wie viele Männer und Frauen bzw. wie viel Prozent der Männer und Frauen durch die eine Version

risikoreicher eingeschätzt werden, wie viele durch die andere Version höher eingestuft werden und der Anteil derjenigen, die das exakt gleiche Ergebnis bei beiden Varianten erzielen.

Tabelle 6: Vergleich der Risikoeinschätzung zwischen den Scorevarianten

		Männer (n = 106)		Frauen (n = 107)	
		Anzahl (n)	(n) in %	Anzahl (n)	(n) in %
FRS	BMI < Lipide	15	14,2%	9	8,4%
	BMI > Lipide	91	85,8%	90	84,1%
	BMI = Lipide	0	0%	8	7,5%
PROCAM	BMI < Lipide	20	18,9%	16	15,0%
	BMI > Lipide	86	81,1%	86	80,3%
	BMI = Lipide	0	0%	5	4,7%
ESC- SCORE	2016-GC < 2012-GC/HDL	25	23,6%	24	22,4%
	2016-GC > 2012-GC/HDL	3	2,8%	0	0%
	2016-GC = 2012-GC/HDL	78	73,6%	83	77,6%
ESC- SCORE	2016-GC < 2012-GC	44	41,5%	19	17,8%
	2016-GC > 2012-GC	0	0%	1	0,9%
	2016-GC = 2012-GC	62	58,5%	87	81,3%
ESC- SCORE	2012-GC < 2012-GC/HDL	6	5,7%	11	10,3%
	2012-GC > 2012-GC/HDL	27	25,5%	4	3,7%
	2012-GC = 2012-GC/HDL	73	68,8%	92	86,0%

GC = Gesamtcholesterin, GC/HDL= Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient

Bei den Männern kommt es weder beim FRS noch beim PROCAM zu einer exakt übereinstimmenden Einstufung, wenn jeweils die anthropometrische und die laborchemische Variante errechnet werden. 86% der Männer weisen nach dem FRS in der BMI-Variante ein höheres kardiovaskuläres Risiko auf, nach dem PROCAM sind es 81%. Bei den Frauen wird ein kleiner Anteil gleich eingestuft, der Großteil aber auch hier durch die anthropometrischen Varianten risikoreicher eingeschätzt.

Auch die ESC-SCORE Charts werden untereinander verglichen. Zum einen wird die Risikoeinstufung nach der Chart aus 2012, die nur das Gesamtcholesterin berücksichtigt, der Chart aus 2012, die auch das HDL-Cholesterin miteinfließen lässt, gegenübergestellt, zum anderen wird die neuere Chart aus 2016, die die aktuellen Mortalitätsdaten berücksichtigt, mit den Varianten aus 2012 verglichen. Hierbei zeigt sich, dass der Großteil der Probanden insbesondere der Frauen gleich eingestuft wird, also unabhängig von der Jahresversion des Scores bzw. des HDL-Cholesterinwertes. Die Probanden, denen nicht der gleiche Prozentsatz zugeordnet wird, werden fast alle durch die neuere Version aus 2016 risikoärmer eingeschätzt. Die Abweichungen zwischen den 2012er Versionen zeigen sich weniger einheitlich, das heißt einige Probanden werden durch die HDL-Version risikoärmer eingeschätzt, andere durch die Gesamtcholesterin-Version. Die Frauen werden im Gegensatz zu den Männern eher durch Berücksichtigung von HDL-Cholesterin höher eingestuft.

Der Zusammenhang der Scorevarianten soll genauer untersucht werden. So wurde die Korrelation der Scorevarianten mit Hilfe des Spearman-Rho Korrelationskoeffizienten errechnet (Tabelle 7, Tabelle 8).

Tabelle 7: Korrelationskoeffizienten der FRS- und PROCAM-Varianten

	FRS (BMI)		PROCAM (Lipide)	
	Männer (n = 106)	Frauen (n = 107)	Männer (n = 106)	Frauen (n = 107)
FRS (Lipide)	0,950	0,973	0,952	0,943
PROCAM (BMI)	0,970	0,929	0,825	0,948

Angegeben ist der Spearman-Rho Korrelationskoeffizienten (r_s). Alle Korrelationskoeffizienten sind auf dem Niveau von 0,001 signifikant.

Hier zeigt sich sowohl zwischen den beiden FRS-Varianten als auch zwischen den PROCAM-Varianten eine sehr hohe positive Korrelation ($r_s \geq 0,9$, vgl. Tabelle 2), mit Ausnahme der weniger starken, aber dennoch hohen Korrelation ($0,7 < r_s < 0,9$) bei den Männern zwischen dem PROCAM (BMI) und dem PROCAM (Lipide). Auch die Korrelation der anthropometrischen Varianten der beiden Scores ist bei beiden Geschlechtern sehr hoch, ebenso die der laborchemischen Varianten. Die stärkste Korrelation bei den Frauen besteht zwischen dem FRS

(Lipide) und FRS (BMI), bei den Männern zwischen FRS (Lipide) und PROCAM (BMI).

Tabelle 8: Korrelationskoeffizienten der ESC-SCORE-Varianten

		Männer (n = 106)	Frauen (n = 107)
ESC-SCORE	2012(GC) - 2012(GC/HDL)	0,983	0,949
	2012(GC/HDL) – 2016 (GC)	0,966	0,938
	2012(GC) – 2016 (GC)	0,969	0,967

GC = Gesamtcholesterin, GC/HDL= Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient

Alle hier aufgelisteten Korrelationskoeffizienten (r_s) sind hoch signifikant ($p < 0,001$).

Ebenfalls korrelieren die ESC-SCORE-Varianten sehr stark miteinander. Der stärkste Zusammenhang bei den Männern ist zwischen den 2012er-Varianten und bei den Frauen bei den beiden Varianten zu verzeichnen, die das HDL-Cholesterin außer Acht lassen.

Im Folgenden sollen die Scorevarianten hinsichtlich des Zusammenhanges grafisch beurteilt werden.

FRS (BMI)

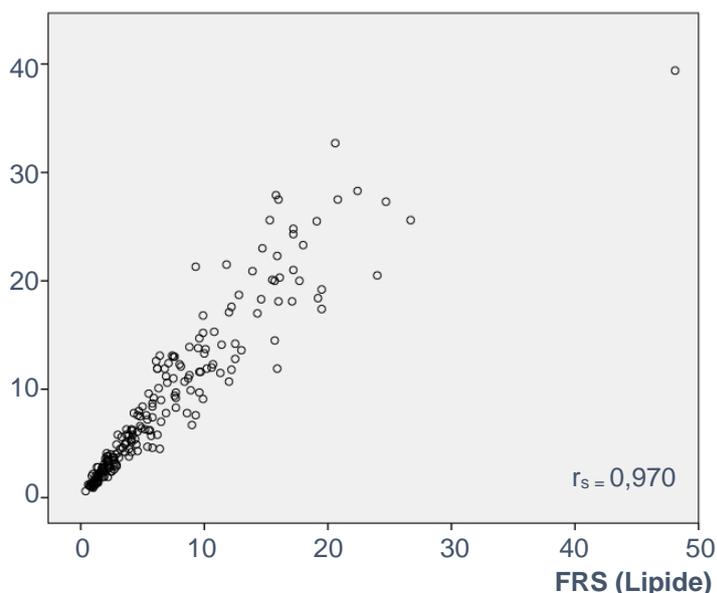


Abbildung 24: Korrelation der FRS-Varianten

Vergleicht man den FRS (Lipide) mit dem FRS (BMI), ist ein linearer Zusammenhang erkennbar, der jedoch bei höherem kardiovaskulären Risiko eine breitere Streuung aufweist. Auffällig ist der Ausreißer, der durch die Lipid-Version risikoreicher eingestuft wird. Dieser Ausreißer erklärt sich durch sein hohes kardiovaskuläres Risikoprofil

(Alter: 69 Jahre; systolischer Blutdruck: 172 mmHg; LDL-Cholesterin: 149 mg/dl;

HDL-Cholesterin: 35 mg/dl; Gesamtcholesterin: 229 mg/dl; Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient: 6,5; BMI: 27,9 kg/m²).

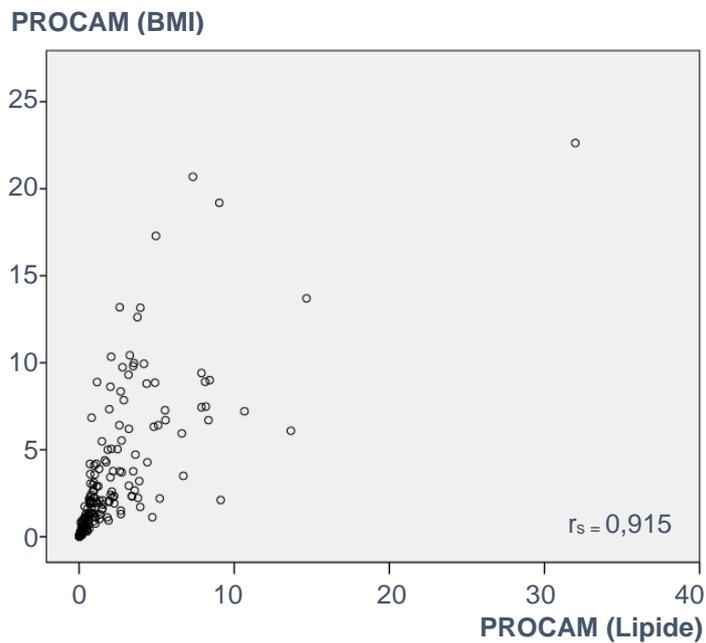


Abbildung 25: Korrelation der PROCAM-Varianten

Ausreißer in diesem Diagramm durch den Hochrisikoprobanden.

Auch bei den PROCAM-Varianten zeigt sich ein linearer Zusammenhang, der jedoch deutlich mehr Streuung aufweist im Vergleich zum FRS. Ebenso wie beim FRS geht ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko mit weniger übereinstimmenden Ergebnissen der Scorevarianten einher. Wie auch in der Abbildung 24 erklärt sich der

Auch die Zusammenhänge der ESC-SCORE-Varianten wurden untersucht. Der bereits erwähnte Ausreißer lässt sich auch in den folgenden Grafiken finden und wurde zur besseren Veranschaulichung der übrigen Werte in einem zusätzlichen Diagramm auf der rechten Seite entfernt.

ESC-SCORE (2012-GC)

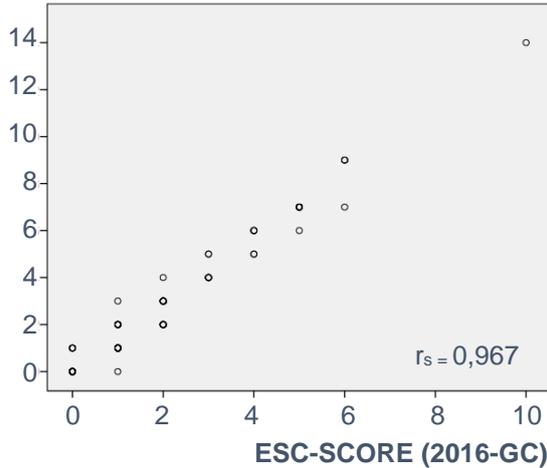


Abbildung 26: Korrelation der ESC-SCORE (Gesamtcholesterin)-Varianten

ESC-SCORE (2012-GC)

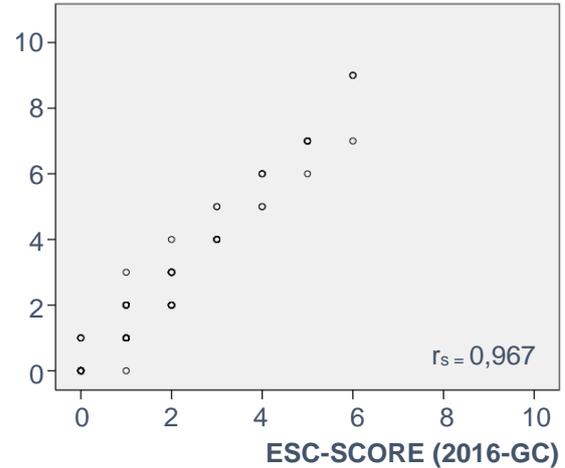


Abbildung 27: Korrelation der ESC-SCORE (Gesamtcholesterin)-Varianten ohne Ausreißer

ESC-SCORE (2012-GC)

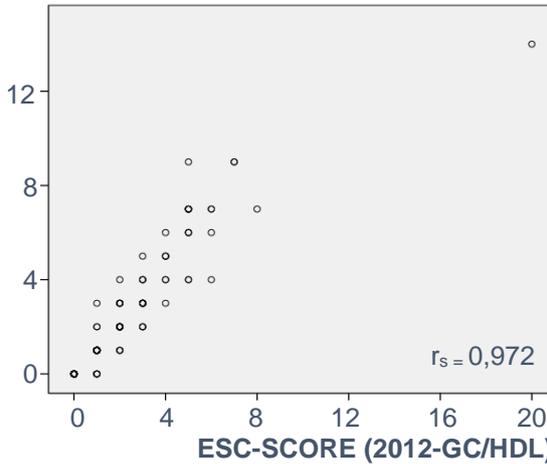


Abbildung 28: Korrelation der ESC-SCORE-Varianten (2012-Gesamtcholesterin) und (2012-Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient)

ESC-SCORE (2012-GC)

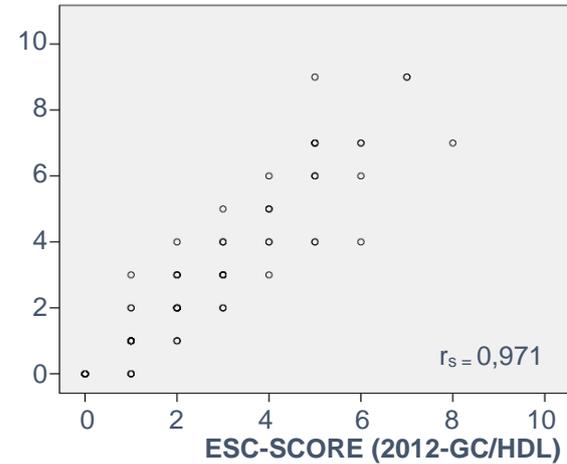


Abbildung 29: Korrelation der ESC-SCORE-Varianten (2012-Gesamtcholesterin) und (2012-Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient) ohne Ausreißer

ESC-SCORE (2012-GC/HDL)

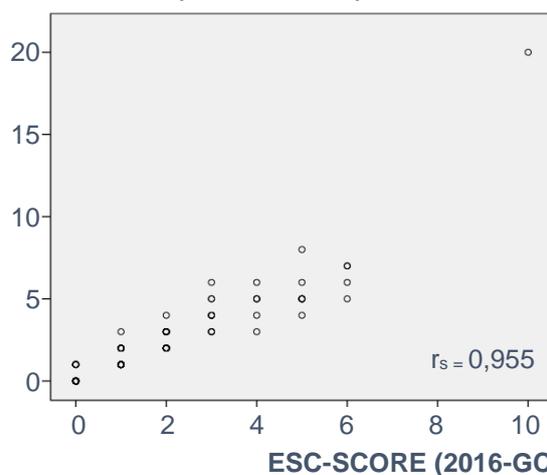


Abbildung 30: Korrelation der ESC-SCORE-Varianten (2012-Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient) und (2016-Gesamtcholesterin)

ESC-SCORE (2012-GC/HDL)

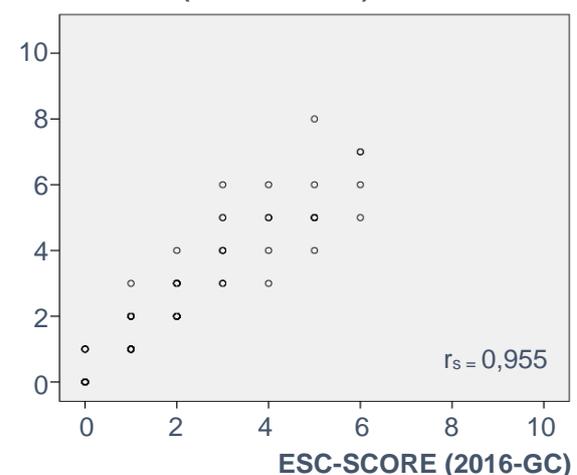


Abbildung 31: Korrelation der ESC-SCORE-Varianten (2012-Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient) und (2016-Gesamtcholesterin) ohne Ausreißer

Die ESC-SCORE-Varianten stimmen in hohem Maße überein. Insbesondere die ESC-SCORE-Varianten aus 2012 und 2016, die das Gesamtcholesterin berücksichtigen, verdeutlichen einen nahezu perfekt linearen Zusammenhang und nur wenig Streuung. In Abbildung 27 zeigt sich, dass ohne den bekannten Ausreißer die Punkte alle nah an einer Winkelhalbierenden liegen, was darauf hindeutet, dass die beiden Scoreversionen die Probanden fast identisch einordnen.

Die Abbildungen 32 und 33 vergleichen zum einen die laborchemischen Varianten des FRS und PROCAM, zum anderen die anthropometrischen Varianten dieser beiden Scores.

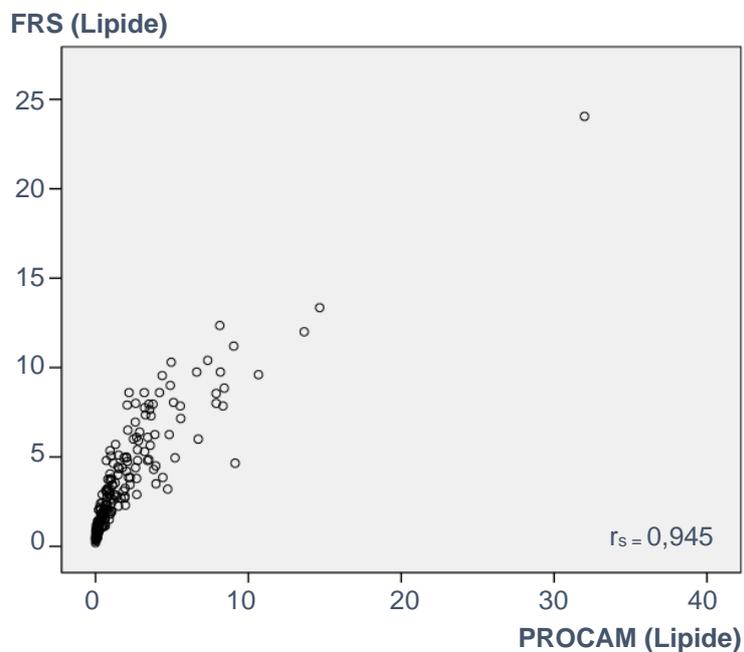


Abbildung 32: Korrelation der laborchemischen Scorevarianten des FRS und PROCAM

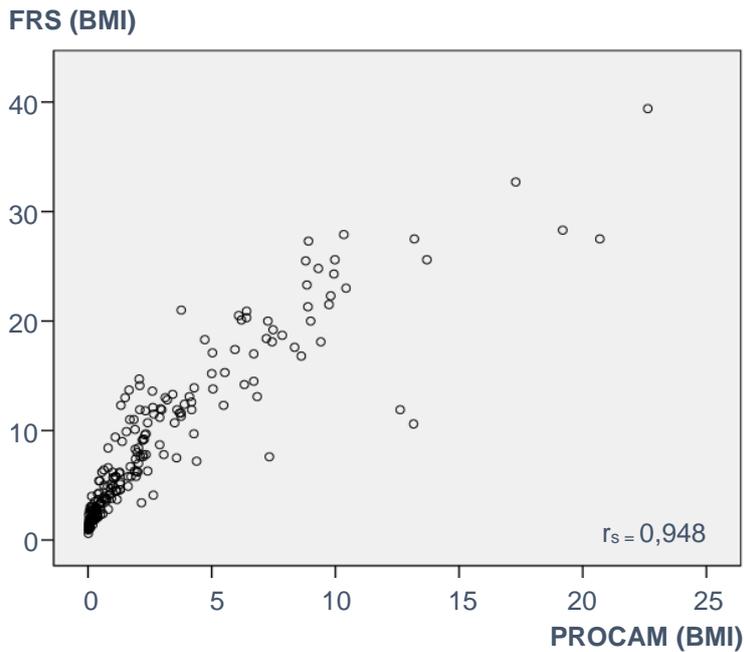


Abbildung 33: Korrelation der anthropometrischen Scorevarianten des FRS und PROCAM

Sowohl die Scorevarianten mit den Lipidparametern FRS (Lipide) und PROCAM (Lipide), als auch die Varianten mit anthropometrischen Daten FRS (BMI) und PROCAM (BMI) belegen jeweils einen klar erkennbaren, linearen Zusammenhang, der ebenfalls mit zunehmendem kardiovaskulären Risiko mehr Streuung aufweist.

Wie bereits erwähnt ist der Vergleich zwischen den verschiedenen Scores aufgrund von unterschiedlichen Endpunkten (Tabelle 4) nur eingeschränkt möglich.

Es wurden u.a. in den Leitlinien zu jedem Score Kategorien zur Risikoeinschätzung publiziert, die die erzielten Prozentzahlen in die Kategorien niedriges, moderates, hohes und beim ESC-SCORE zusätzlich in sehr hohes kardiovaskuläres Risiko einordnen (Tabelle 9). Anhand dieser begrifflichen Einstufung können die Scores sehr wohl verglichen werden.

Tabelle 9: Kategorien der Risikoeinstufung der kardiovaskulären Risikoscores im Vergleich

		FRS ¹	PROCAM ²	ESC-SCORE ³
Risiko- einstufung	niedrig	< 10%	< 10%	< 1%
	mittel	10 - < 20%	10 – < 20%	1 - < 5%
	hoch	≥ 20%	≥ 20%	5 - < 10%
	sehr hoch	-	-	≥ 10%

¹ (Grundy et al. 2004, D'Agostino et al. 2008)

² (Assmann et al. 2005)

³ Aus den deutschen Leitlinien (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, European Society of Cardiology 2016)

Diese Risikoeinstufung in niedrig, moderat und hoch erfolgt sowohl beim FRS, als auch beim PROCAM durch die gleichen Prozentwerte. Durch den spezifischen Endpunkt des ESC-SCORE wird hier das kardiovaskuläre Risiko durch deutlich niedrigere Prozentzahlen klassifiziert. Ein niedriges Risiko haben nur die Menschen, die im ESC-SCORE 0% erreichen.

Die folgenden Abbildungen zeigen den Anteil der Studienteilnehmer in den genannten Kategorien der jeweiligen Scores.

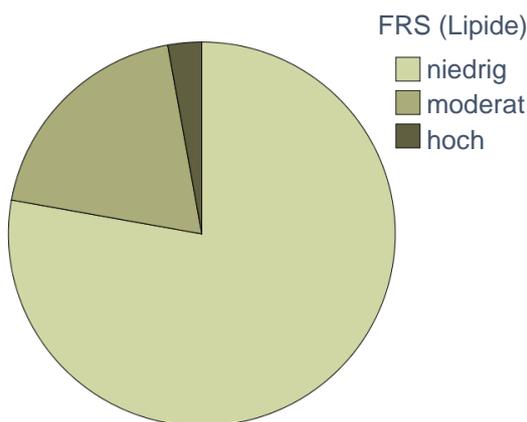


Abbildung 34: Risikoeinstufung durch den FRS (Lipide) in niedrig (< 10%), moderat (10 - < 20%) und hoch (≥ 20%)

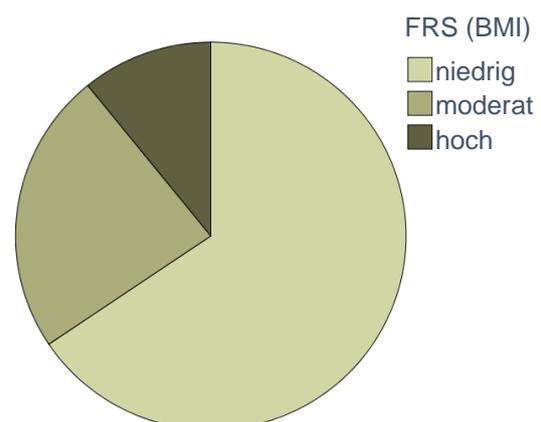


Abbildung 35: Risikoeinstufung durch den FRS (BMI) in niedrig (< 10%), moderat (10 - < 20%) und hoch (≥ 20%)

Der FRS stuft das kardiovaskuläre Risiko der meisten Studienprobanden niedrig ein, bei dem FRS (Lipide) sind es mehr als 3/4 der Gesamtpopulation, bei dem

FRS (BMI) ist der Anteil geringer und liegt eher bei 2/3. Im Vergleich der beiden FRS-Varianten bewertet der FRS (BMI) die Probanden risikoreicher, sodass der Anteil der Probanden mit einem kardiovaskulären Risiko $\geq 10\%$ deutlich größer ist.

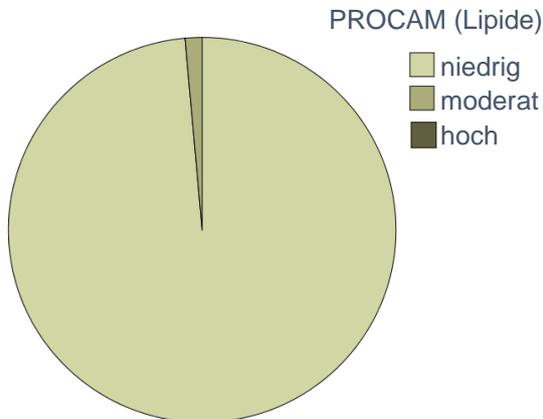


Abbildung 36: Risikoeinstufung durch den PROCAM (Lipide) in niedrig ($< 10\%$), moderat ($10 - < 20\%$) und hoch ($\geq 20\%$)

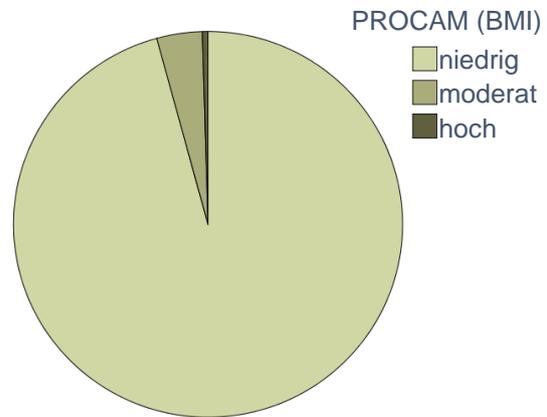


Abbildung 37: Risikoeinstufung durch den PROCAM (BMI) in niedrig ($< 10\%$), moderat ($10 - < 20\%$) und hoch ($\geq 20\%$)

Auch durch den PROCAM-Score wird der Großteil in die niedrigste Risikokategorie eingestuft. Im Vergleich zum FRS ist dieser Anteil mit über 90% deutlich größer. Keiner der Studienprobanden wird durch den PROCAM (Lipide) als Hochrisikopatient eingeordnet.

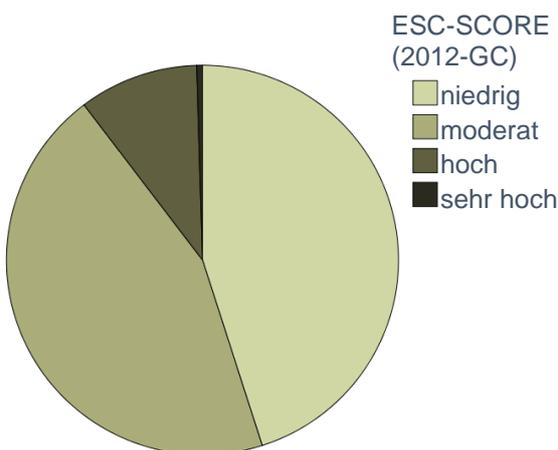


Abbildung 38: Risikoeinstufung durch den ESC-SCORE (2012-Gesamtcholesterin) in niedrig ($< 1\%$), moderat ($1 - < 5\%$), hoch ($5 - < 10\%$) und sehr hoch ($\geq 10\%$)

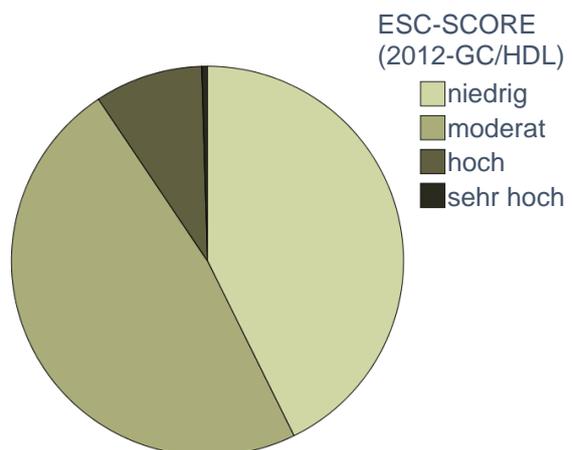


Abbildung 39: Risikoeinstufung durch den ESC-SCORE (2012-Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient) in niedrig ($< 1\%$), moderat ($1 - < 5\%$), hoch ($5 - < 10\%$) und sehr hoch ($\geq 10\%$)

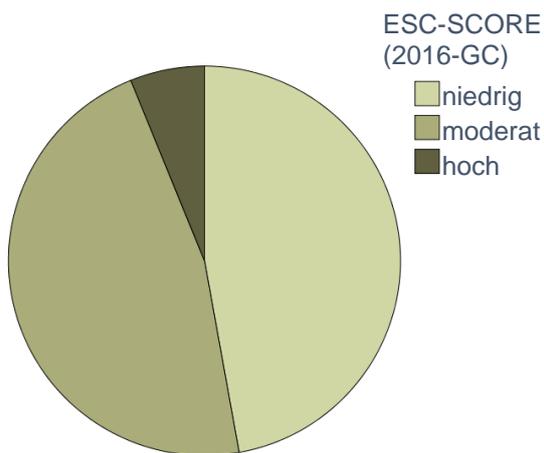


Abbildung 40: Risikoeinstufung durch den ESC-Score (2016-Gesamtcholesterin) in niedrig (< 1%), moderat (1 - < 5%), hoch (5 - < 10%) und sehr hoch ($\geq 10\%$)

Die deutschen Leitlinien unterteilen das kardiovaskuläre Risiko errechnet durch den ESC-Score in vier Kategorien.

Vergleicht man den Anteil der Kategorie „niedriges Risiko“ der verschiedenen Scores miteinander, so ist der Unterschied zwischen ESC-Score und den anderen beiden Scores FRS und PROCAM auffällig groß. Der ESC-Score stuft weniger als die Hälfte der Probanden mit

niedrigem kardiovaskulären Risiko ein. Ein ähnlich großer Probandenanteil weist ein moderates kardiovaskuläres Risiko auf. Zusammen genommen entsprechen diese beiden Kategorien in etwa der niedrigsten Kategorie im FRS bzw. PROCAM.

4.3 Kardiovaskuläre Risikoscores und C-IMT

4.3.1 Korrelationen zwischen kardiovaskulären Risikoscores und C-IMT

Um zu erfassen, welcher der kardiovaskulären Risikoscores am stärksten mit der C-IMT-Messung korreliert, wurde zunächst eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Die errechneten Spearman Korrelationskoeffizienten beschreiben die Stärke und Richtung des Zusammenhanges.

Tabelle 10: Korrelationen: C-IMT und kardiovaskuläre Risikoscores

	C-IMT (mm)		
	Gesamt (n = 213)	Männer (n = 106)	Frauen (n = 107)
FRS (Lipide)	0,513	0,564	0,444
FRS (BMI)	0,530	0,589	0,466
PROCAM (Lipide)	0,464	0,509	0,437
PROCAM (BMI)	0,479	0,543	0,447
ESC-SCORE (2012 GC/HDL)	0,527	0,547	0,462
ESC-SCORE (2012 GC)	0,515	0,567	0,415
ESC-SCORE (2016 GC)	0,507	0,561	0,410

GC = Gesamtcholesterin, GC/HDL= Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient
 Angegeben sind die Korrelationskoeffizienten (r_s) nach Spearman. Alle hier aufgelisteten
 Koeffizienten sind hoch signifikant ($p < 0,001$).

Da alle Koeffizienten größer als 0 sind, liegt bei allen Scores ein positiver Zusammenhang zur C-IMT vor. Insgesamt korreliert der FRS und der ESC-SCORE moderat ($0,5 < r_s < 0,7$) mit der C-IMT, während der PROCAM nur in einem niedrigen ($0,3 < r_s < 0,5$) Zusammenhang mit der C-IMT steht (vgl. Tabelle 2). Bei den Männern ist bei allen Scores von einem moderaten Zusammenhang zu sprechen, bei den Frauen liegt lediglich ein niedriger Zusammenhang vor. Den stärksten Zusammenhang mit der C-IMT weist der FRS (BMI) auf, sowohl in der Gesamtpopulation als auch für beide Geschlechter getrennt.

Ob sich die Korrelationen der Scores signifikant voneinander unterscheiden, wurde mithilfe der Fisher's-Z-Transformation bei einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ geprüft. Die erforderlichen Z-Werte wurden anhand der Formel 1 (S. 28) errechnet und in der Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Korrelationen: C-IMT und kardiovaskuläre Risikoscores + Fisher's-Z-Transformation

		C-IMT (mm)		
		Gesamt (n = 213)	Männer (n = 106)	Frauen (n = 107)
FRS (Lipide)	r_s	0,513	0,564	0,444
	$Z(r_s)$	0,567	0,639	0,477
FRS (BMI)	r_s	0,530	0,589	0,466
	$Z(r_s)$	0,590	0,676	0,505
PROCAM (Lipide)	r_s	0,464	0,509	0,437
	$Z(r_s)$	0,502	0,561	0,469
PROCAM (BMI)	r_s	0,479	0,543	0,447
	$Z(r_s)$	0,522	0,608	0,481
ESC-SCORE (2012 GC/HDL)	r_s	0,527	0,547	0,462
	$Z(r_s)$	0,586	0,614	0,500
ESC-SCORE (2012 GC)	r_s	0,515	0,567	0,415
	$Z(r_s)$	0,570	0,643	0,442
ESC-SCORE (2016 GC)	r_s	0,507	0,561	0,410
	$Z(r_s)$	0,559	0,634	0,436

GC = Gesamtcholesterin, GC/HDL= Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient

Angegeben sind die Korrelationskoeffizienten (r_s) nach Spearman und die entsprechenden Z-Werte.

Anhand dieser Z-Werte, die Maßzahlen einer Verhältnisskala darstellen, kann mit Formel 2 (S. 28) ein Test auf Unterschied durchgeführt werden. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 12 aufgeführt. Zum Vergleich der FRS- und PROCAM-Varianten mit dem ESC-SCORE wurde die aktuellste Version (2016-Gesamtcholesterin) genutzt.

Tabelle 12: Test auf Unterschied der Fisher's Z-Werte der Korrelationen zwischen C-IMT und Scores

	Gesamt (n=213)	Männer (n=106)	Frauen (n=107)
FRS: Lipide vs. BMI	-0,24	-0,27	-0,20
PROCAM: Lipide vs. BMI	-0,20	-0,34	-0,09
ESC-SCORE: 2012-GC/HDL vs. 2012-GC	0,19	-0,21	0,42
ESC-SCORE: 2012-GC/HDL vs. 2016-GC	0,28	-0,14	0,46
ESC-SCORE: 2012-GC vs. 2016-GC	0,09	0,06	0,04
FRS (Lipide) vs. PROCAM (Lipide)	0,67	0,56	0,06
FRS (BMI) vs. PROCAM (BMI)	0,70	0,49	0,17
FRS (Lipide) vs. PROCAM (BMI)	0,05	0,22	-0,03
PROCAM (Lipide) vs. FRS (BMI)	-0,90	-0,83	-0,26
FRS (Lipide) vs. ESC-SCORE (2016-GC)	0,08	0,04	0,29
FRS (BMI) vs. ESC-SCORE (2016-GC)	0,32	0,30	0,50
PROCAM (Lipide) vs. ESC-SCORE (2016-GC)	-0,58	-0,53	0,24
PROCAM (BMI) vs. ESC-SCORE (2016-GC)	-0,38	-0,19	0,32
Männer vs. Frauen: FRS (Lipide)	-	1,17	
Männer vs. Frauen: FRS (BMI)	-	1,23	
Männer vs. Frauen: PROCAM (Lipide)	-	0,66	
Männer vs. Frauen: PROCAM (BMI)	-	0,91	
Männer vs. Frauen: ESC-SCORE (2012-GC/HDL)	-	0,82	
Männer vs. Frauen: ESC-SCORE (2012-GC)	-	1,45	
Männer vs. Frauen: ESC-SCORE (2016-GC)	-	1,42	

GC = Gesamtcholesterin, GC/HDL= Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient

Angegeben sind die Ergebnisse des Tests auf Unterschied (z) nach Myers und Sirois (2006) mit den Werten aus Tabelle 11.

Die Nullhypothese, dass beide Korrelationen gleich sind, wird bei $|z| > 1,96$ verworfen. Da jedoch keiner der Werte im Betrag größer als 1,96 ist, unterscheidet sich kein Korrelationskoeffizient signifikant von einem anderen.

Insgesamt betrachtet korrelieren alle Scores mit der C-IMT, dieser Zusammenhang ist niedrig bis moderat. Allerdings gibt es keinen Score der heraussticht und deutlicher als alle anderen mit der C-IMT korreliert. Dennoch zeigt sich ein Trend, dass Scorevarianten, die die anthropometrischen Daten berücksichtigen, enger mit der C-IMT korrelieren als die Versionen mit laborchemischen Parametern.

4.3.2 Einfache lineare Regressionen mit Risikoscores und C-IMT

Um die errechneten Korrelationen genauer zu differenzieren, soll im Folgenden geprüft werden, ob die Zusammenhänge zwischen der C-IMT und den Scores linear sind. Die folgenden Abbildungen veranschaulichen die Abhängigkeit der C-IMT von den Scores mittels linearer Regressionsanalysen. Die Streuung der Punkte um die eingezeichnete Regressionsgerade gibt Information über die Stärke eines linearen Zusammenhanges.

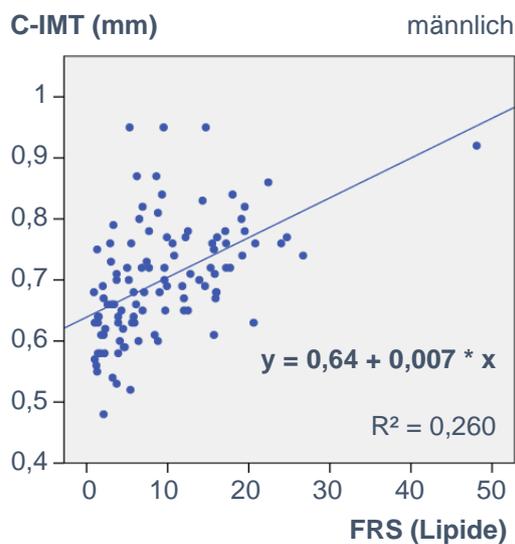


Abbildung 41: Lineare Regression: FRS (Lipide) und C-IMT bei Männern

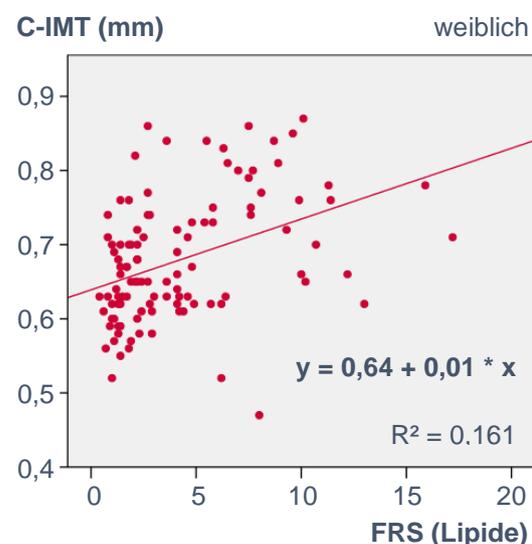
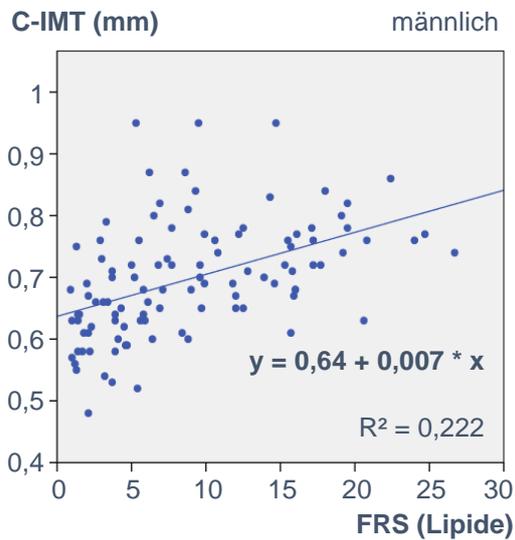


Abbildung 42: Lineare Regression: FRS (Lipide) und C-IMT bei Frauen

Beim FRS (Lipide) gilt für Männer, dass jeder zusätzliche Punkt im Score auf eine um 0,007 mm verdickte C-IMT hindeuten würde (Abbildung 41). Dies gilt jedoch nur für die Annahme eines linearen Modells, das davon ausgeht, die C-IMT anhand der Scorewerte vorherzusagen. Die Güte der Regressionsgleichung (R^2) wird zur Beurteilung dieser Annahme herangezogen und gibt Auskunft über die

beobachtete Varianz, die durch die Gleichung erklärt wird. So kann bei den Männern 26% der Varianz der C-IMT durch den FRS (Lipide) erklärt werden. Anders ausgedrückt werden 74% der C-IMT-Varianz nicht durch diesen Score erklärt. Für die Frauen ist dieses lineare Regressionsmodell weniger gut geeignet, nur 16,1% der C-IMT Varianz werden durch den FRS (Lipide) erklärt.



Um auszuschließen, dass der lineare Zusammenhang in Abbildung 41 zu einem zu großen Teil auf den bekannten Ausreißer zurückzuführen ist, wurde das entsprechende Diagramm erneut ohne den Ausreißer dargestellt (Abbildung 43). Ein linearer Zusammenhang ist weiterhin zu erkennen, auch wenn die Güte dieses Regressionsmodell um fast 0,04 abgenommen hat.

Abbildung 43: Lineare Regression: FRS (Lipide) und C-IMT bei Männern ohne Ausreißer

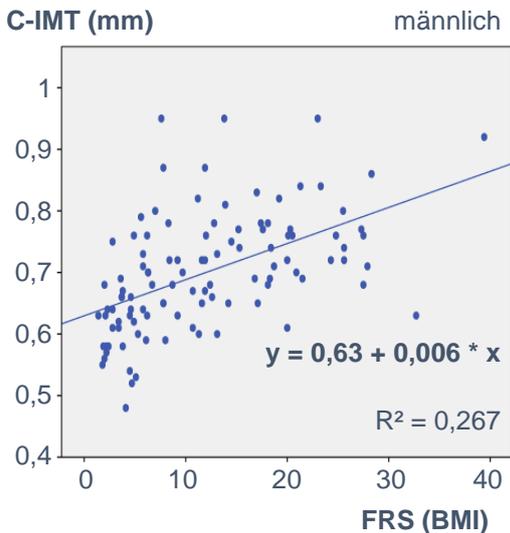


Abbildung 44: Lineare Regression: FRS (BMI) und C-IMT bei Männern

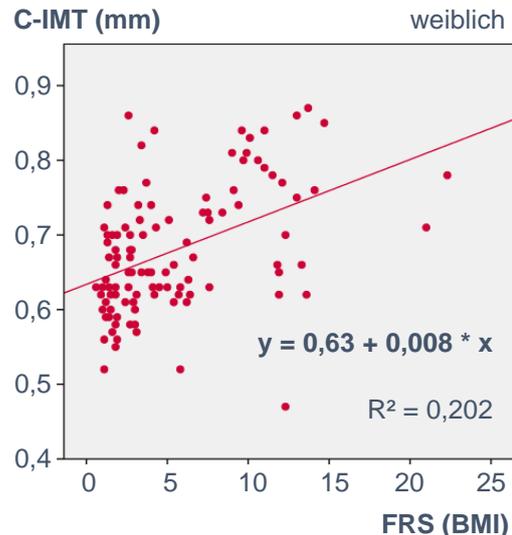


Abbildung 45: Lineare Regression: FRS (BMI) und C-IMT bei Frauen

Auch beim FRS (BMI) zeigt sich insbesondere bei den Männern ein klarer, linearer Zusammenhang. 26,7% der Varianz der C-IMT der Männer lässt sich durch den FRS (BMI) erklären.

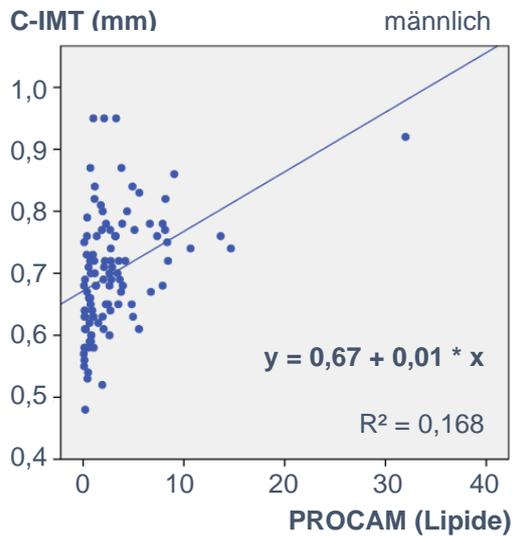


Abbildung 46: Lineare Regression: PROCAM (Lipide) und C-IMT bei Männern

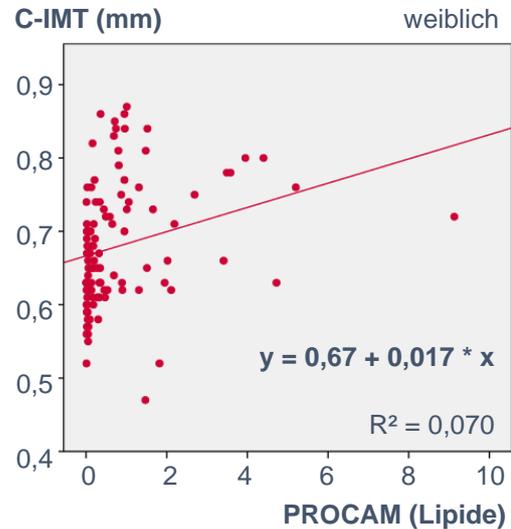


Abbildung 47: Lineare Regression: PROCAM (Lipide) und C-IMT bei Frauen

Gemessen an der Güte bezüglich C-IMT schätzt der PROCAM (Lipide) die Männer besser ein als die Frauen. Diesmal wird die Beurteilung der Punkte nicht nur bei den Männern durch einen Ausreißer erschwert, sondern auch bei den Frauen wird die Skalierung der Scorewerte durch einen erhöhten Wert zu groß. Zur besseren Beurteilung der anderen Werte, wurden beide Diagramme ohne den jeweiligen Ausreißer erneut dargestellt (Abbildung 48, Abbildung 49).

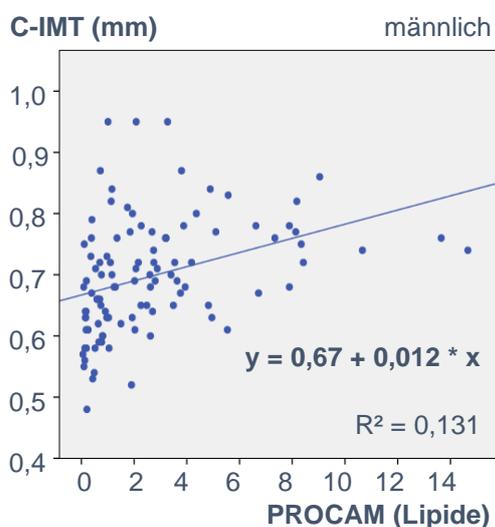


Abbildung 48: Lineare Regression: PROCAM (Lipide) und C-IMT bei Männern ohne Ausreißer

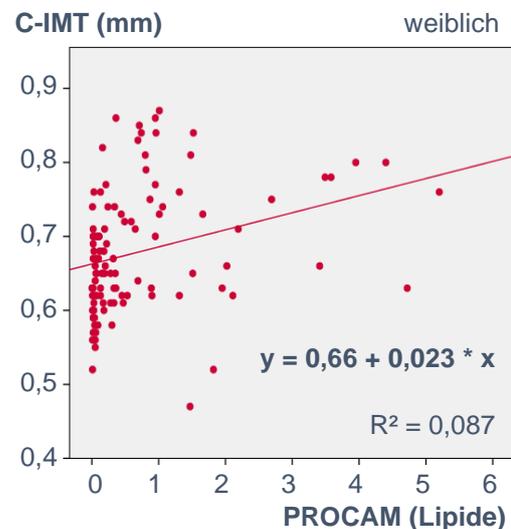


Abbildung 49: Lineare Regression: PROCAM (Lipide) und C-IMT bei Frauen ohne Ausreißer

Die Streuung der Punkte im niedrigeren Scorebereich ist so besser zu beurteilen und bestätigt den linearen Zusammenhang. Durch Außerachtlassen des Ausreißers wird die Güte des Modells bei den Männern geringer, bei den Frauen größer. Außerdem zeigt sich, je niedriger der Scorewert, desto breiter die Streuung der C-IMT-Werte. Der lineare Zusammenhang fällt besonders bei PROCAM-Werten ab 2 auf.

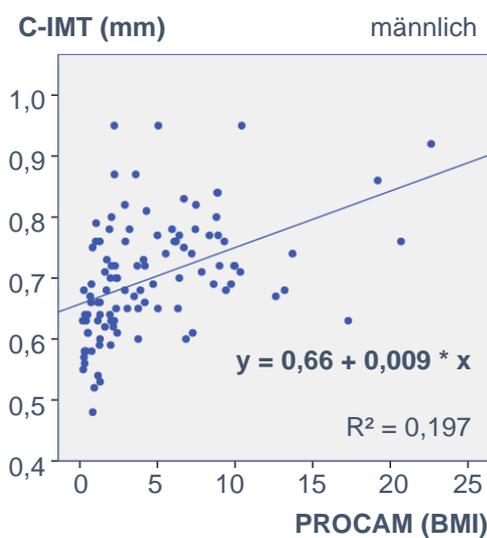


Abbildung 50: Lineare Regression: PROCAM (BMI) und C-IMT bei Männern

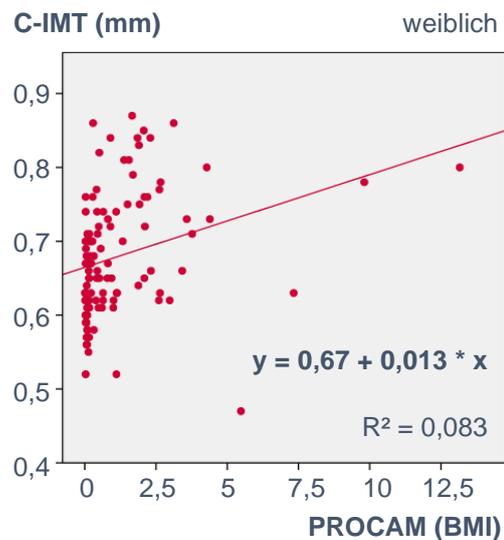


Abbildung 51: Lineare Regression: PROCAM (BMI) und C-IMT bei Frauen

Wie bei bisher allen Scores, ist der Zusammenhang des PROCAM (BMI) zur C-IMT bei den Männern deutlicher. Bei den Frauen führt zwar jeder zusätzliche Punkt im PROCAM (BMI) zu einer Zunahme der C-IMT von 0,013 mm, während es bei den Männern lediglich zu einer Verdickung um 0,009 mm kommt, allerdings ist die Güte des Modells der Frauen geringer und somit die These weniger aussagekräftig.

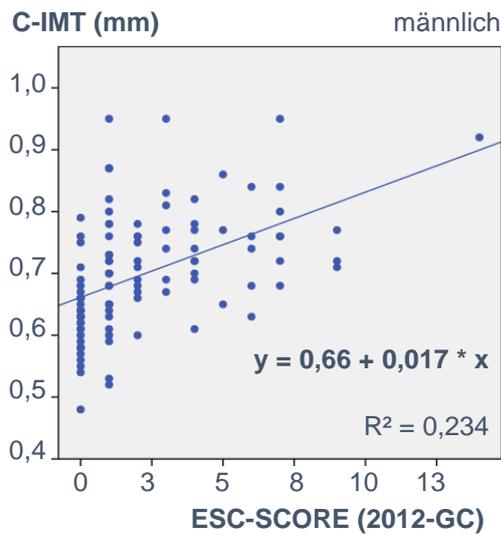


Abbildung 52: Lineare Regression:
ESC-Score (2012-Gesamtcholesterin)
und C-IMT bei Männern

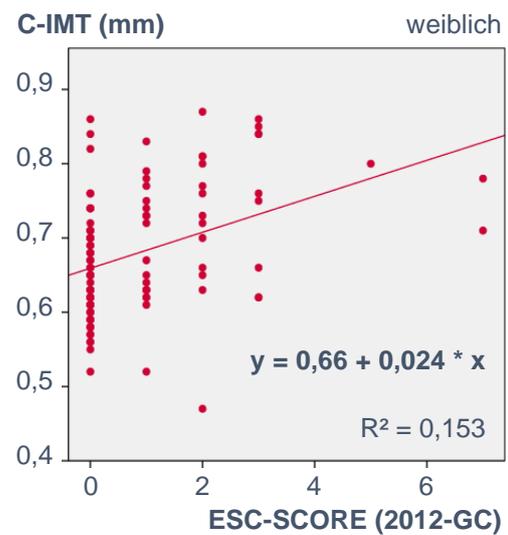


Abbildung 53: Lineare Regression:
ESC-Score (2012-Gesamtcholesterin)
und C-IMT bei Frauen

Beim ESC-Score (2012-Gesamtcholesterin) ist bei beiden Geschlechtern der lineare Trend ersichtlich. Die Streuung der Punkte ist unabhängig von dem kardiovaskulären Scorerisiko. Sowohl bei hohen als auch niedrigen Scorewerten streuen die Werte in ähnlichem Ausmaß um die Gerade.

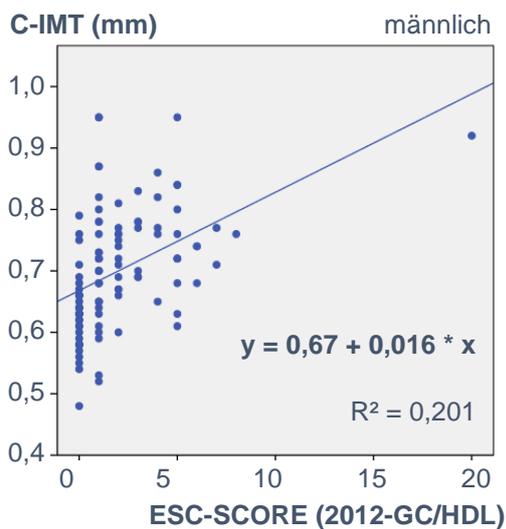


Abbildung 54: Lineare Regression:
ESC-Score (2012-
Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-
Quotient) und C-IMT bei Männern

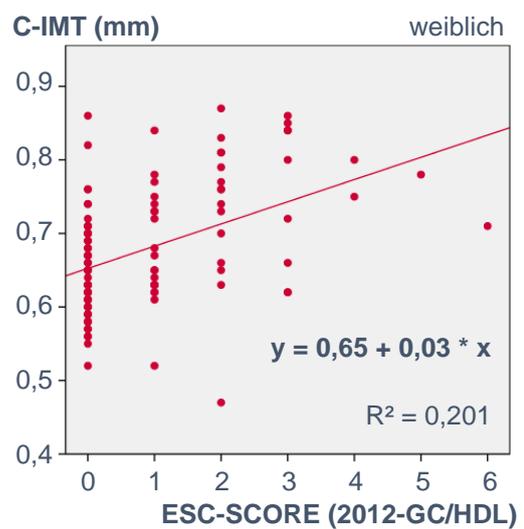


Abbildung 55: Lineare Regression:
ESC-Score (2012-
Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-
Quotient) und C-IMT bei Frauen

Die ESC-SCORE (2012-Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient)-Modelle der Männer und Frauen ergeben die gleiche Güte, sodass sich ihre Steigungen gut vergleichen lassen. Bei den Frauen ist diese deutlich stärker, jeder Scorewert führt zur C-IMT Zunahme von 0,03 mm, bei den Männern zu einer Zunahme von 0,016 mm.

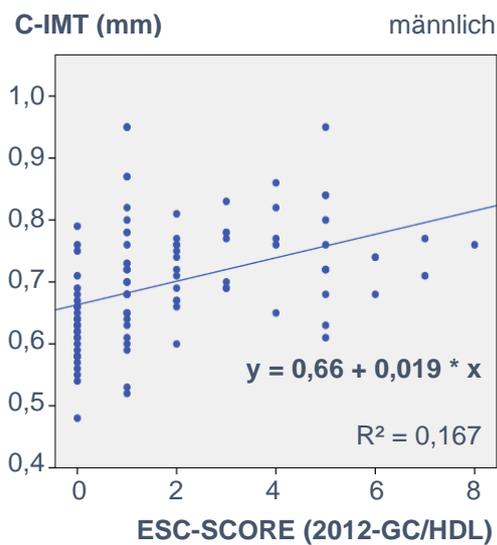


Abbildung 56: Lineare Regression: ESC-SCORE (2012- Gesamtcholesterin/ HDL-Cholesterin-Quotient) und C-IMT bei Männern ohne Ausreißer

Zu bedenken ist, dass der Ausreißer bei den Männern die Regressionsgleichung möglicherweise stark beeinflusst. Daher wurde auch hier die gleiche Grafik ohne diesen Ausreißer erneut dargestellt (Abbildung 56). Die neue Regressionsgleichung zeigt eine steilere Steigung, bei einer jedoch deutlich niedrigeren Güte. Der Trend, dass mit steigendem Scorewert ebenfalls die C-IMT zunimmt, ist aus diesem Diagramm ersichtlich.

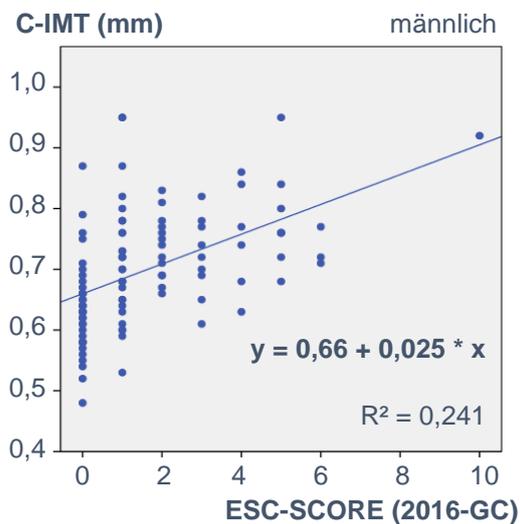


Abbildung 57: Lineare Regression: ESC-SCORE (2016-Gesamtcholesterin) und C-IMT bei Männern

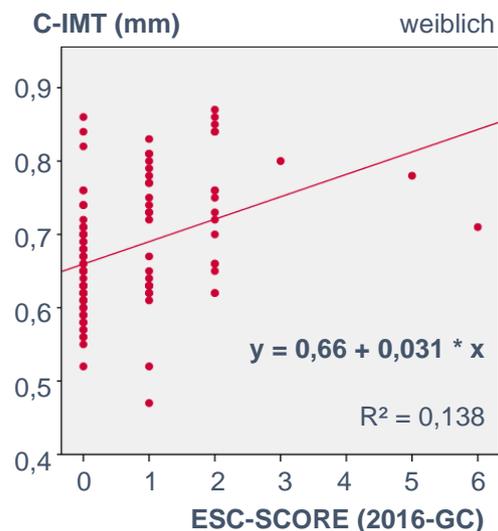


Abbildung 58: Lineare Regression: ESC-SCORE (2016-Gesamtcholesterin) und C-IMT bei Frauen

In Abbildung 57 wird der lineare Zusammenhang bei den Männern zwischen ESC-SCORE (2016-Gesamtcholesterin) und C-IMT deutlich. Die Streuung scheint mit

zunehmendem kardiovaskulären Risiko abzunehmen. Bei den Frauen ist der Zusammenhang weniger nachvollziehbar. Da nur drei Frauen einen Scorewert von über 2 aufweisen, ist die Aussage über einen Zusammenhang nur eingeschränkt verwertbar.

Zusammenfassend ist in allen Scores sowohl bei Frauen als auch bei Männern zumindest ein Trend eines linearen Zusammenhanges festzustellen. Bei den Männern ist der Zusammenhang jedoch deutlicher zu erkennen. Die höchste Güte des Regressionsmodells weist mit 26,7% der FRS (BMI) bei den Männern auf.

4.4 Kardiovaskuläre Risikoparameter und C-IMT

Ein positiver Zusammenhang zwischen den Scores und der C-IMT wurde bereits festgestellt. Welche der Scoreparameter dafür verantwortlich sind und welche der Parameter eher nicht mit der C-IMT in Verbindung stehen, soll im Folgenden genauer untersucht werden. Zunächst wurden die Korrelationen der einzelnen Parameter mit der C-IMT untersucht, danach eine multiple Regressionsanalyse durchgeführt, um auch Interdependenzen zu berücksichtigen.

4.4.1 Korrelationen zwischen einzelnen Risikoparametern und C-IMT

In der Tabelle 13 sind alle Parameter aufgeführt, die in die Risikoscores einfließen. Die Korrelationskoeffizienten nach Pearson wurden für alle Parameter errechnet, um so den Zusammenhang mit der C-IMT bewerten zu können.

Tabelle 13: Korrelationen zwischen Risikoparametern und C-IMT

	C-IMT (mm)		
	Gesamt (n = 213)	Männer (n = 106)	Frauen (n = 107)
Geschlecht (1 = ♂, 2 = ♀)	-0,112	-	-
Signifikanz	p = 0,103	-	-
Alter (Jahre)	0,510	0,531	0,489
Signifikanz	p = < 0,001	p = < 0,001	p = < 0,001
Raucher (1 = ja, 2 = nein)	0,017	-0,050	0,073
Signifikanz	p = 0,806	p = 0,610	p = 0,455
Syst. Blutdruck (mmHg)	0,318	0,298	0,319
Signifikanz	p = < 0,001	p = 0,002	p = 0,001
Gesamtcholesterin (mg/dl)	0,205	0,279	0,114
Signifikanz	p = 0,003	p = 0,004	p = 0,242
LDL-Cholesterin (mg/dl)	0,154	0,186	0,080
Signifikanz	p = 0,024	p = 0,056	p = 0,412
HDL-Cholesterin (mg/dl)	0,026	0,126	0,050
Signifikanz	p = 0,709	p = 0,197	p = 0,614
GC/HDL-C-Quotient	0,116	0,098	0,040
Signifikanz	p = 0,092	p = 0,315	p = 0,682
Triglyzeride (mg/dl)	0,127	0,167	-0,030
Signifikanz	p = 0,065	p = 0,086	p = 0,757
BMI (kg/m ²)	0,075	0,024	0,060
Signifikanz	p = 0,274	p = 0,808	p = 0,539
Größe (cm)	-0,014	-0,140	-0,124
Signifikanz	p = 0,841	p = 0,152	p = 0,202
Gewicht (kg)	0,048	-0,053	-0,009
Signifikanz	p = 0,489	p = 0,592	p = 0,926

GC/HDL-C-Quotient = Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient

Angegeben sind die Korrelationskoeffizienten nach Pearson und die zweiseitig getestete Signifikanz. Fett hervorgehoben sind die signifikanten Werte.

Es zeigt sich, dass Alter, systolischer Blutdruck, Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin in der Gesamtpopulation signifikant positiv mit der C-IMT korrelieren. Je größer der entsprechende Parameter, desto dicker auch die C-IMT. Alter weist hierbei den stärksten Zusammenhang auf. Insgesamt sind die Korrelationen aber eher niedrig bis gering (vgl. Tabelle 2), bis auf den moderaten Zusammenhang zwischen Alter und C-IMT in der Gesamtpopulation und bei den Männern. Vergleicht man die Cholesterinparameter in der Gesamtpopulation, erweist sich

der stärkste Zusammenhang zwischen C-IMT und Gesamtcholesterin, gefolgt vom LDL-Cholesterin, dem Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Quotienten und schließlich dem HDL-Cholesterin mit einer kaum nachweisbaren Korrelation. Da sich das Gesamtcholesterin im Wesentlichen aus LDL-Cholesterin, VLDL-Cholesterin (Very Low Density Lipoprotein Cholesterin) und HDL-Cholesterin zusammensetzt, ist es interessant, auch das Non-HDL-Cholesterin auf Korrelation zur C-IMT zu untersuchen, um eine Aussage über das VLDL-Cholesterin treffen zu können. Hierbei zeigt sich ein Korrelationskoeffizient in der Gesamtpopulation von 0,182 bei einem Signifikanzniveau von 0,008 (in der Tabelle nicht dargestellt). Folglich korreliert die Summe aus VLDL-Cholesterin und LDL-Cholesterin weniger stark mit der C-IMT als das Gesamtcholesterin, jedoch stärker als LDL-Cholesterin allein. VLDL-Cholesterin scheint also auch positiv mit der C-IMT zu korrelieren und verstärkt die Korrelation des LDL-Cholesterin, wenn es mitberücksichtigt wird. Triglyzeride scheinen ebenfalls positiv mit der C-IMT in Verbindung zu stehen, wenn auch in dieser Studie nicht signifikant.

Betrachtet man die Geschlechter getrennt voneinander, fällt auf, dass bei den Frauen nur das Alter und der systolische Blutdruck signifikant mit der C-IMT korrelieren und bei den Männern zusätzlich das Gesamtcholesterin.

In der STRATEGY Studie wurden weitere Daten erhoben, die durchaus als Risikoparameter bewertet werden können, allerdings nicht explizit in die Risikoscores mit einfließen. So werden in der Tabelle 14 Nüchternblutzucker, Taillenumfang und Ernährungsfaktoren aufgeführt. Auch diese Parameter werden auf eine Korrelation hinsichtlich C-IMT überprüft.

Tabelle 14: Korrelationen zwischen weiteren möglichen Risikoparametern und C-IMT

	C-IMT (mm)		
	Gesamt (n = 213)	Männer (n = 106)	Frauen (n = 107)
Nüchternglucose (mg/dl)	0,249	0,287	0,150
Signifikanz	p = < 0,001	p = 0,003	p = 0,124
Taillenumfang (cm)	0,148	0,162	0,028
Signifikanz	p = 0,031	p = 0,096	p = 0,774
Obst + Gemüse (g/Tag)	0,047	0,072	0,054
Signifikanz	p = 0,498	p = 0,465	p = 0,580
Fleisch + Wurstwaren (g/Tag)	0,061	0,060	-0,155
Signifikanz	p = 0,377	p = 0,541	p = 0,111
Alkohol (g/Tag)	0,282	0,397	0,092
Signifikanz	p = < 0,001	p = < 0,001	p = 0,347

Angegeben sind die Korrelationskoeffizienten nach Pearson und die zweiseitig getestete Signifikanz. Fett hervorgehoben sind die signifikanten Werte.

In der Gesamtpopulation korrelieren sowohl Nüchternglucose und Taillenumfang als auch Alkoholkonsum signifikant positiv mit der C-IMT. Bei den Frauen besteht keine signifikante Korrelation zwischen diesen Parametern und der C-IMT, während bei den Männern sowohl Nüchternblutzucker als auch Alkohol signifikant mit der C-IMT korrelieren.

4.4.2 Einfache lineare Regressionen mit Risikoparametern und C-IMT

Die Korrelationsanalyse in einer Beobachtungsstudie erlaubt nur die Aussage, ob und wie stark zwei Variablen zusammenhängen. Sie klärt nicht die Frage der Kausalität, also welche der Variablen Ursache und welche Wirkung repräsentieren (Pedhazur 1982). Biologisch plausibel lässt sich die Kausalität jedoch dadurch erklären, dass die Risikofaktoren wie z.B. ein erhöhter Blutdruck zu einer erhöhten C-IMT führen (Al-Shali et al. 2005). Damit wird die Einflussrichtung der Variablen für die folgende lineare Regressionsanalyse festgelegt. Alle im Score einfließenden Parameter stellen eine sehr wahrscheinliche Einflussgröße auf atherosklerotische Veränderungen und damit auch auf die C-IMT dar.

Dieser Zusammenhang soll zunächst für die einzelnen Parameter grafisch untersucht werden (Abbildung 59 - Abbildung 66). Es wurden Punktwolken für die einzelnen kontinuierlichen Parameter erstellt und das Geschlecht farblich gekennzeichnet. Neben dem Diagramm ist jeweils für Männer und Frauen getrennt die Gleichung der eingezeichneten Regressionsgeraden und die Güte des Modells angegeben. Stellvertretend für die anthropometrischen Daten wurde der BMI auf Zusammenhang zur C-IMT untersucht.

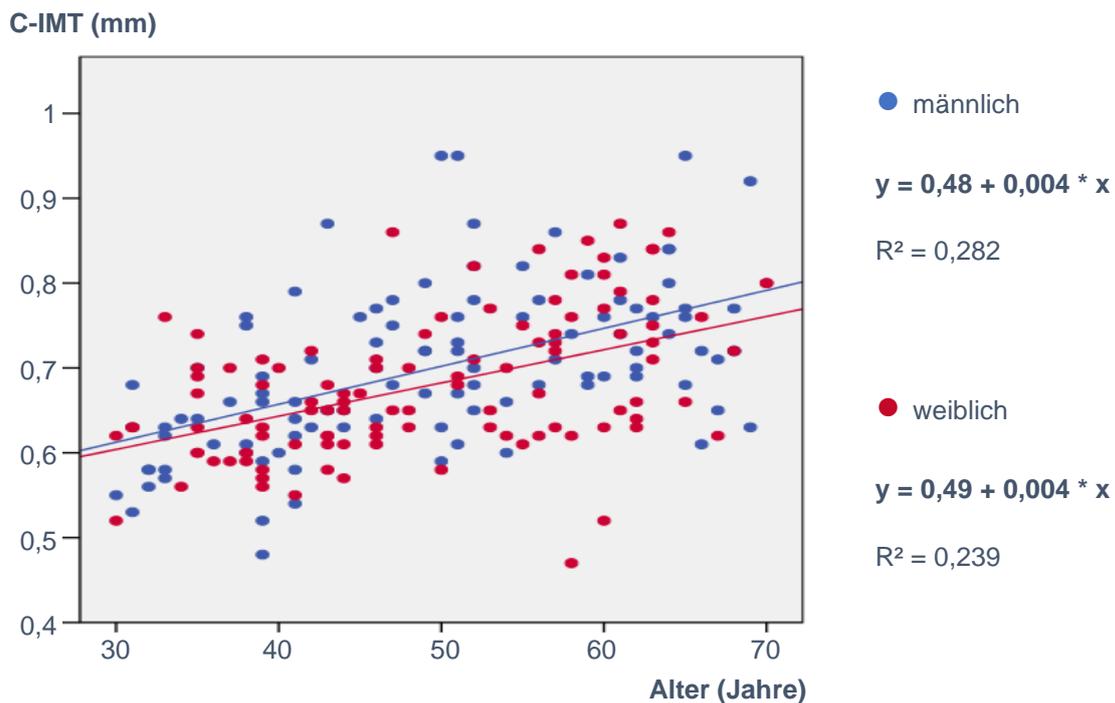


Abbildung 59: Lineare Regression: Alter und C-IMT

Betrachtet man nur das Alter und die C-IMT, kann man einen linearen, positiven Zusammenhang erkennen. In der Gleichung lässt sich ablesen, dass mit jedem Lebensjahr die C-IMT um 0,004 mm zunimmt.

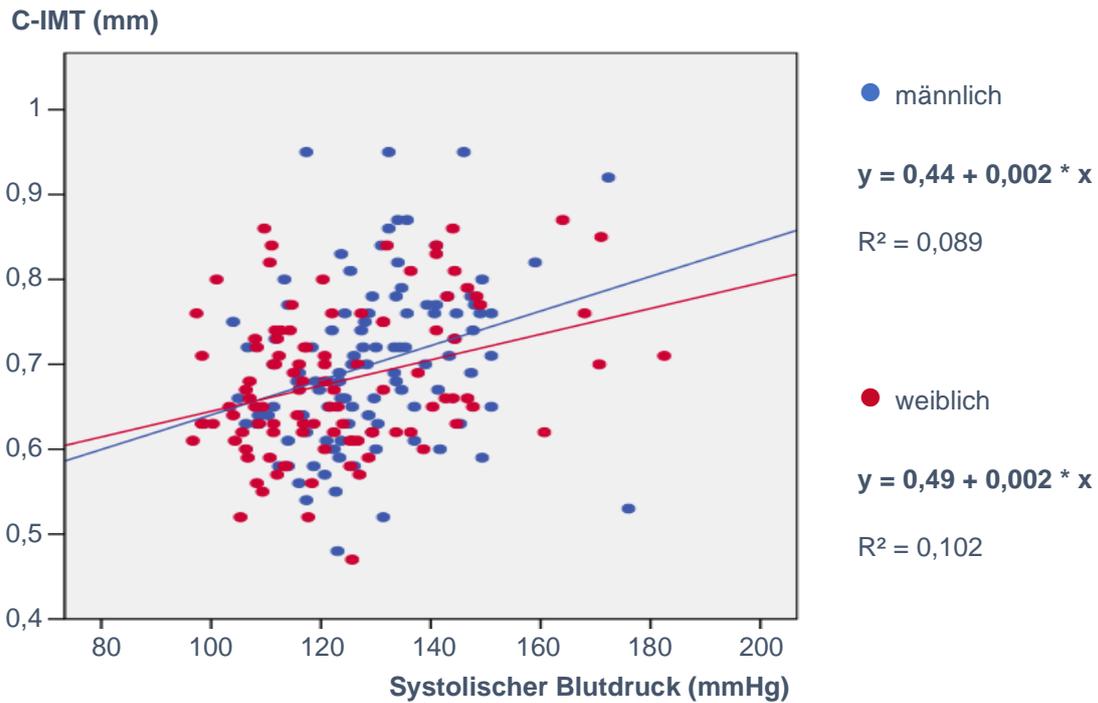


Abbildung 60: Lineare Regression: Systolischer Blutdruck und C-IMT

Auch bei dem systolischen Blutdruck lässt sich ein leicht linearer, positiver Trend feststellen, auch wenn die Streuung der Punkte eher diffus ist. Pro 1 mmHg Anstieg des systolischen Blutdruckes nimmt die C-IMT um 0,002 mm zu.

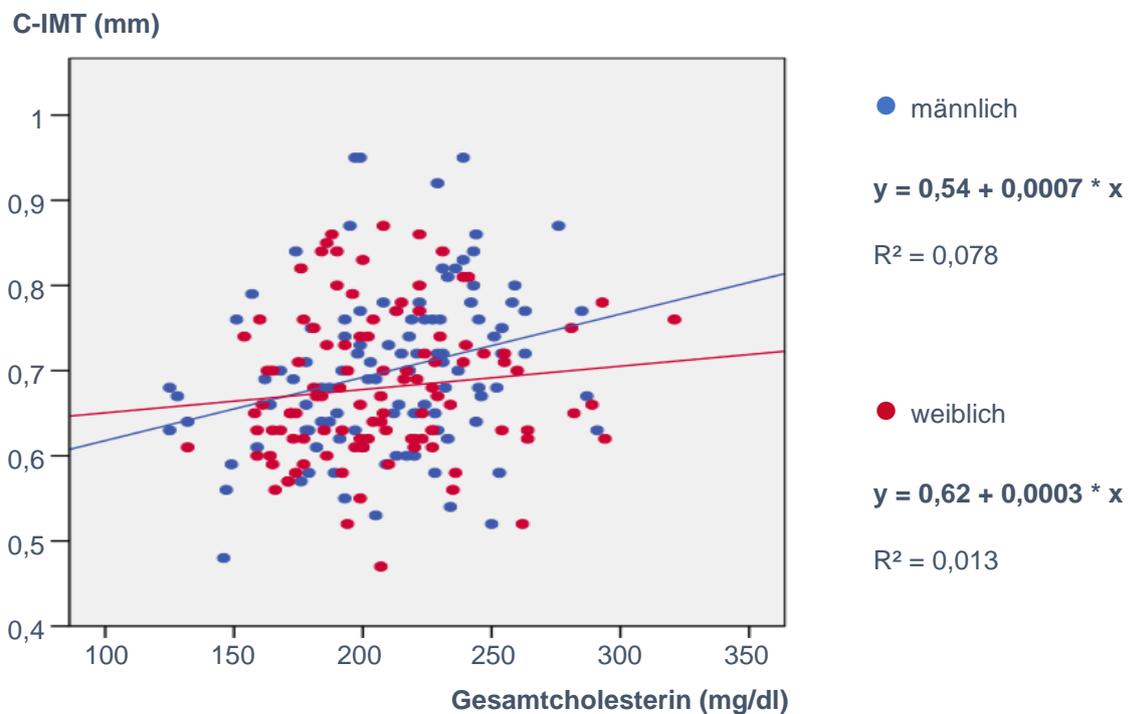


Abbildung 61: Lineare Regression: Gesamtcholesterin und C-IMT

Die starke Streuung der Punkte im Gesamtcholesterin-Diagramm lässt einen positiven, leichten, linearen Zusammenhang zur C-IMT lediglich für die Männer mutmaßen. Eine Zunahme des Gesamtcholesterins um 10 mg/dl, ist mit einer Verdickung der C-IMT um 0,007 mm assoziiert. Die Varianz der C-IMT lässt sich bei den Männern zu 7,8% durch das Gesamtcholesterin erklären, bei den Frauen zu 1,3%.

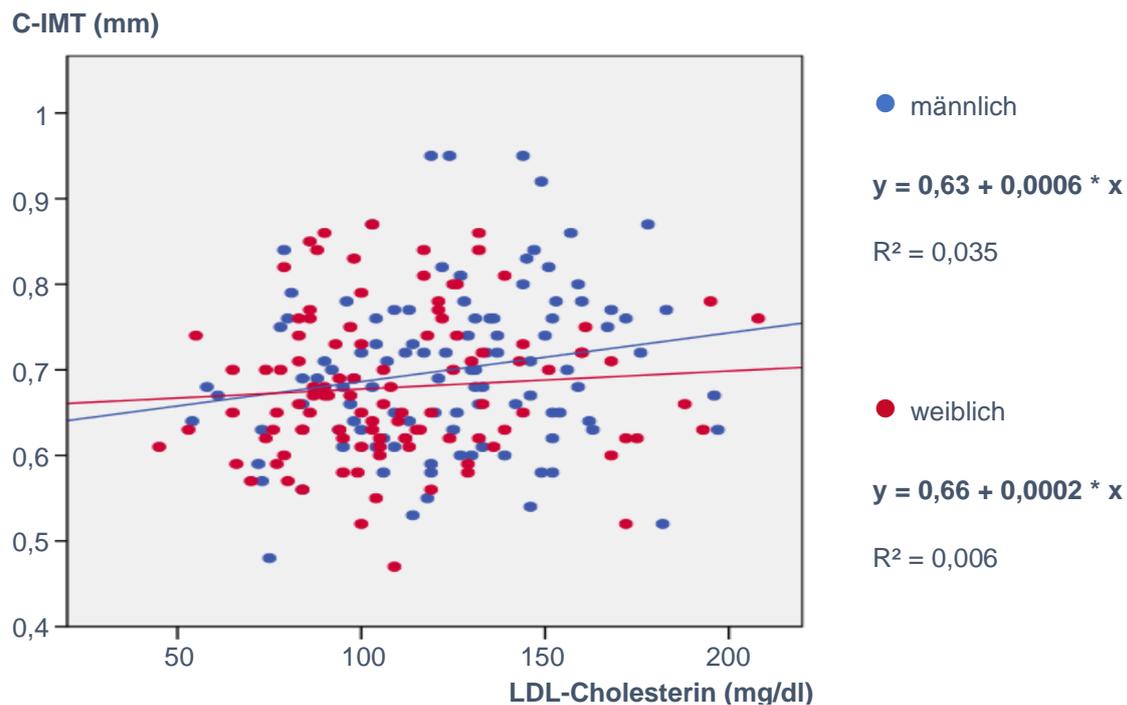


Abbildung 62: Lineare Regression: LDL-Cholesterin und C-IMT

Der Zusammenhang zwischen LDL-Cholesterin und C-IMT ist kaum gerichtet. Bei den Männern lässt sich ein leichter, positiver, linearer Zusammenhang vermuten.

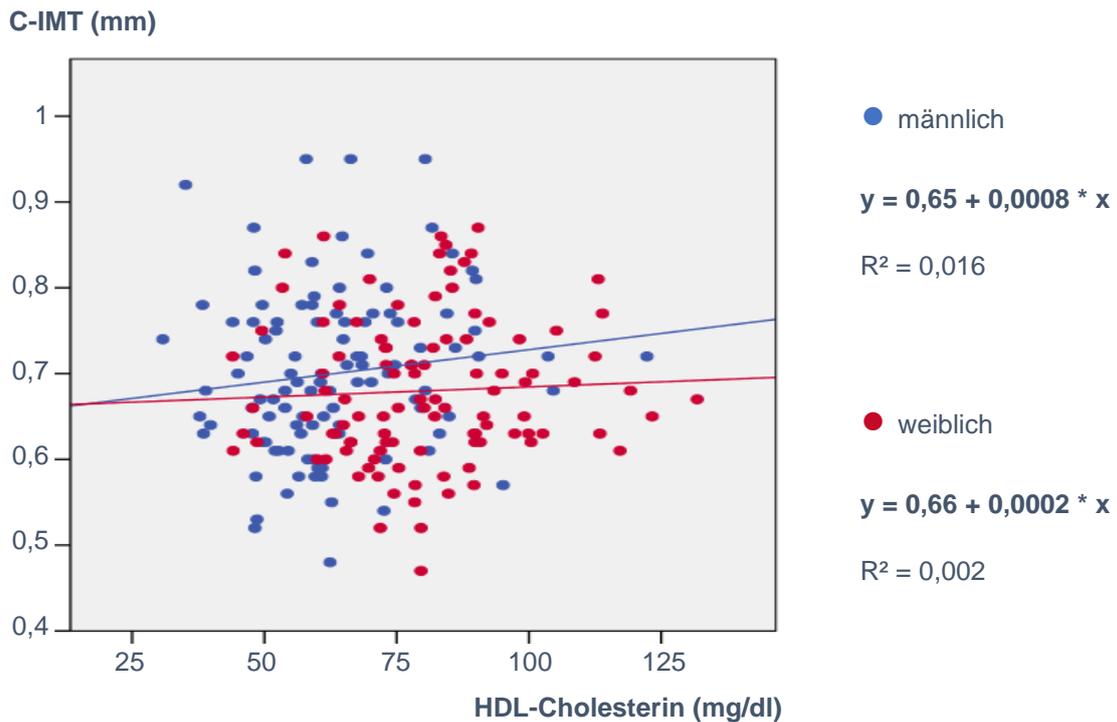


Abbildung 63: Lineare Regression: HDL-Cholesterin und C-IMT

Ebenso korreliert das HDL-Cholesterin lediglich minimal positiv mit der C-IMT, der Zusammenhang zur C-IMT ist auch hier bei den Männern stärker. Dennoch gleicht dieses Diagramm eher einer diffusen Punktwolke als einer richtungsweisenden Geraden.

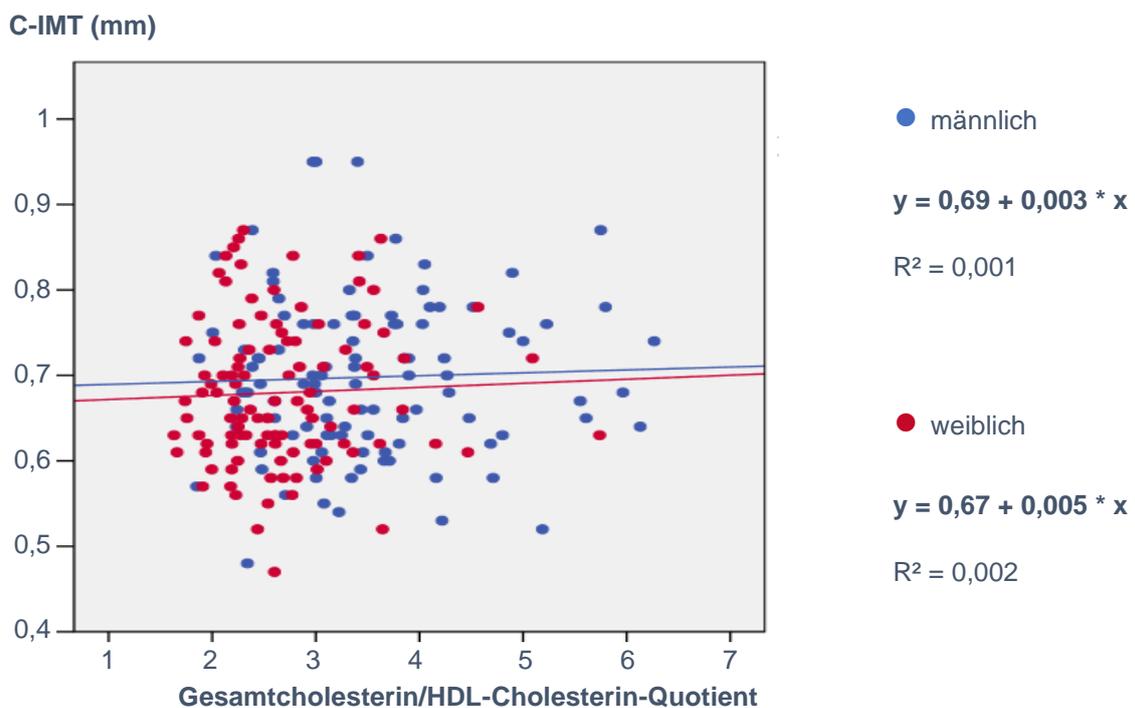


Abbildung 64 : Lineare Regression: Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient und C-IMT

Werden Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin im Verhältnis betrachtet und der C-IMT gegenübergestellt, ist ein monotoner Zusammenhang schwer zu erkennen.

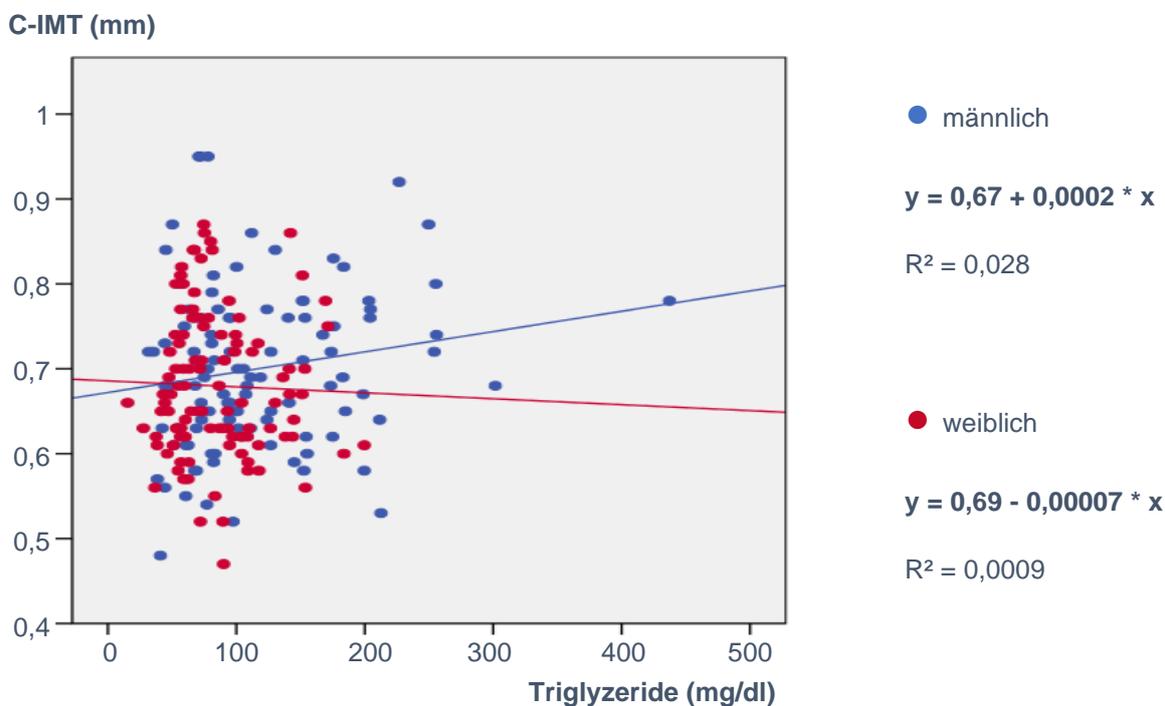


Abbildung 65: Lineare Regression: Triglyzeride und C-IMT

Die Triglyzeride scheinen die Varianz der C-IMT kaum zu erklären, vor allem nicht bei den Frauen. Auffällig ist der gegenläufige Zusammenhang zur C-IMT der beiden Geschlechter. Laut diesem Diagramm steigt die Dicke der Intima-Media bei den Männern um 0,002 mm bei Zunahme des Triglyzeridspiegels um 10 mg/dl, bei den Frauen geht eine Zunahme der Triglyzeride mit einer C-IMT Abnahme einher. Diese These ist aufgrund der geringen Güte des Modells jedoch nicht aussagekräftig.

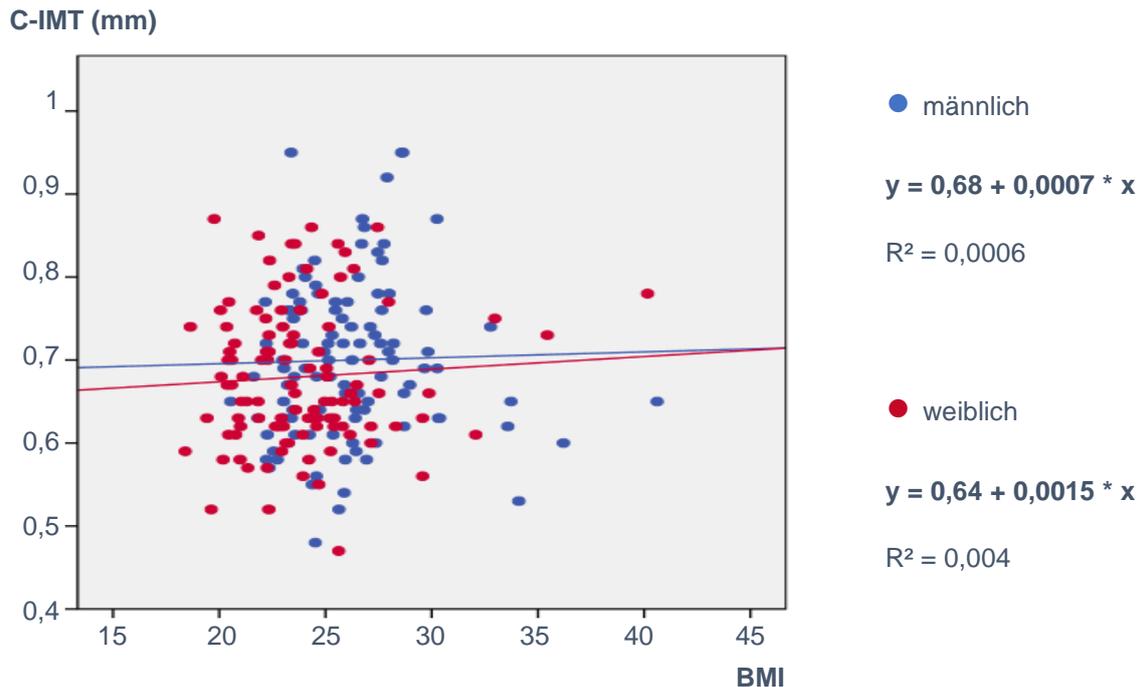


Abbildung 66: Lineare Regression: BMI und C-IMT

Die Wertepaare C-IMT und BMI bilden sich ebenfalls in einer breit gestreuten Punktwolke ab. Ein schwacher, linearer Trend ist nur bei den Frauen erkennbar, sodass pro BMI Punkt die C-IMT um 0,0015 mm ansteigt. Bei den Männern ist das vorliegende Regressionsmodell aufgrund der geringen Güte noch weniger geeignet.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der Einfluss des Alters auf die C-IMT am eindeutigsten ist, gefolgt von den Auswirkungen des systolischen Blutdruckes. Alle weiteren Parameter erscheinen in den Streudiagrammen eher als diffuse Punktwolken ohne klar gerichteten Zusammenhang mit der C-IMT, bis auf einen erkennbaren Trend bei beiden Geschlechtern beim Gesamtcholesterin und bei den Männern zusätzlich beim LDL-Cholesterin und bei den Triglyzeriden. Diese Ergebnisse stimmen mit der Korrelationsanalyse aus 4.4.1 überein.

4.4.3 Multiple lineare Regression mit Risikoparametern und C-IMT

Um alle Faktoren in einem Modell zu betrachten und die Wechselwirkungen zwischen den Faktoren berücksichtigen zu können, wird eine multiple lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Hierbei fließen alle Risikoparameter in die Analyse ein, um dann herauszufiltern, welche Parameter einen klaren Einfluss auf die C-IMT haben. So kann der Zusammenhang zwischen den Scores und der C-IMT kausal erklärt werden. Auch wenn, wie in 4.4.2 gezeigt, nicht alle Risikofaktoren einen deutlichen linearen Zusammenhang zur C-IMT aufweisen, werden zunächst alle als mögliche Prädiktoren in der folgenden multiplen linearen Regressionsanalyse untersucht. Neben diesen Scoreparametern werden auch die Parameter in die Analyse mit aufgenommen, die in der STRATEGY Studie als potentielle kardiovaskuläre Risikofaktoren erfasst wurden (Tabelle 14).

Ziel dieser Analyse ist es, eine Gleichung aufzustellen, die die Änderung der abhängigen Variable (C-IMT) durch die jeweiligen unabhängigen Variablen anhand ihrer Regressionskoeffizienten beschreibt, während alle anderen Prädiktoren konstant gehalten werden (Schendera 2014). Um die Prädiktoren konstant halten zu können, dürfen die unabhängigen Variablen in dem Modell nicht untereinander korrelieren. Daher wurde stellvertretend für die anthropometrischen Daten lediglich der BMI mit in die Analyse eingeschlossen und Größe, Gewicht und Taillenumfang außer Acht gelassen. Um auch eine Interkorrelation zwischen den Cholesterinwerten zu vermeiden, wurde lediglich LDL- und HDL-Cholesterin berücksichtigt und Gesamtcholesterin und Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient ausgeschlossen.

In der folgenden Tabelle sind die verbleibenden kardiovaskulären Risikoparameter in einem Regressionsmodell hinsichtlich des Einflusses auf C-IMT untersucht worden. Alle Faktoren weisen VIF-Werte unter 10 auf, sodass von keiner Multikollinearität auszugehen ist (Schendera 2014). Der nicht standardisierte Regressionskoeffizient beschreibt, wie stark sich die C-IMT bei Zunahme des jeweiligen Parameters um einen Punkt ändert, wenn alle anderen Prädiktoren konstant gehalten werden.

Tabelle 15: Multiple lineare Regressionsanalyse

Modellparameter	Nicht standardisierte Regressionskoeffizienten	Standardisierte Regressionskoeffizienten	Signifikanz (p-Wert)	Kollinearitätsdiagnose (VIF)
(Konstante)	0,425	-	< 0,001	-
Geschlecht (1 = ♂, 2 = ♀)	-0,013	-0,070	0,389	1,931
Alter (Jahre)	0,004	0,438	< 0,001*	1,516
Raucher (1 = ja, 2 = nein)	< 0,001	< 0,001	0,994	1,025
Syst. Blutdruck (mmHg)	0,001	0,138	0,043*	1,343
LDL-Cholesterin (mg/dl)	< -0,001	-0,083	0,231	1,414
HDL-Cholesterin (mg/dl)	< 0,001	0,015	0,842	1,717
Triglyzeride (mg/dl)	< 0,001	0,086	0,238	1,553
Nüchtern-glucose (mg/dl)	< 0,001	0,027	0,695	1,391
BMI (kg/m ²)	-0,001	-0,046	0,508	1,395
Alkohol (g/Tag)	0,001	0,145	0,022*	1,154
Obst+Gemüse (g/Tag)	< 0,001	0,042	0,490	1,107
Fleisch+Wurstwaren (g/Tag)	< 0,001	0,002	0,981	1,612

* Dieser Regressionskoeffizient ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant.
Hervorgehoben sind die signifikanten Werte und der entsprechende Parameter.

Es zeigt sich, dass Alter, systolischer Blutdruck und der Alkoholkonsum in diesem Modell einen kleinen Teil der Varianz der C-IMT signifikant erklären. Pro Lebensjahr steigt die C-IMT um 0,004 mm, wenn gleichzeitig die anderen Faktoren konstant gehalten werden. Eine Erhöhung des systolischen Blutdruckes um 1 mmHg geht ebenso, wie durchschnittlich jedes Gramm Alkohol pro Tag, mit einer C-IMT Zunahme von 0,001 mm einher. Bei allen anderen Parametern ist der Einfluss auf die C-IMT sehr gering und nicht signifikant.

In Abbildung 67 sind die standardisierten Koeffizienten dargestellt, die zum Vergleich der Koeffizienten besser geeignet sind. Die nicht standardisierten Regressionskoeffizienten beschreiben den Einfluss der einzelnen unabhängigen Variablen auf die abhängige Variable, sie lassen sich jedoch aufgrund unterschiedlicher Einheiten der Prädiktoren nicht vergleichen. Die standardisierten

Koeffizienten sind anhand der Skalen der Faktoren normiert und daher untereinander vergleichbar (Loy 2015).

Standardisierte Koeffizienten

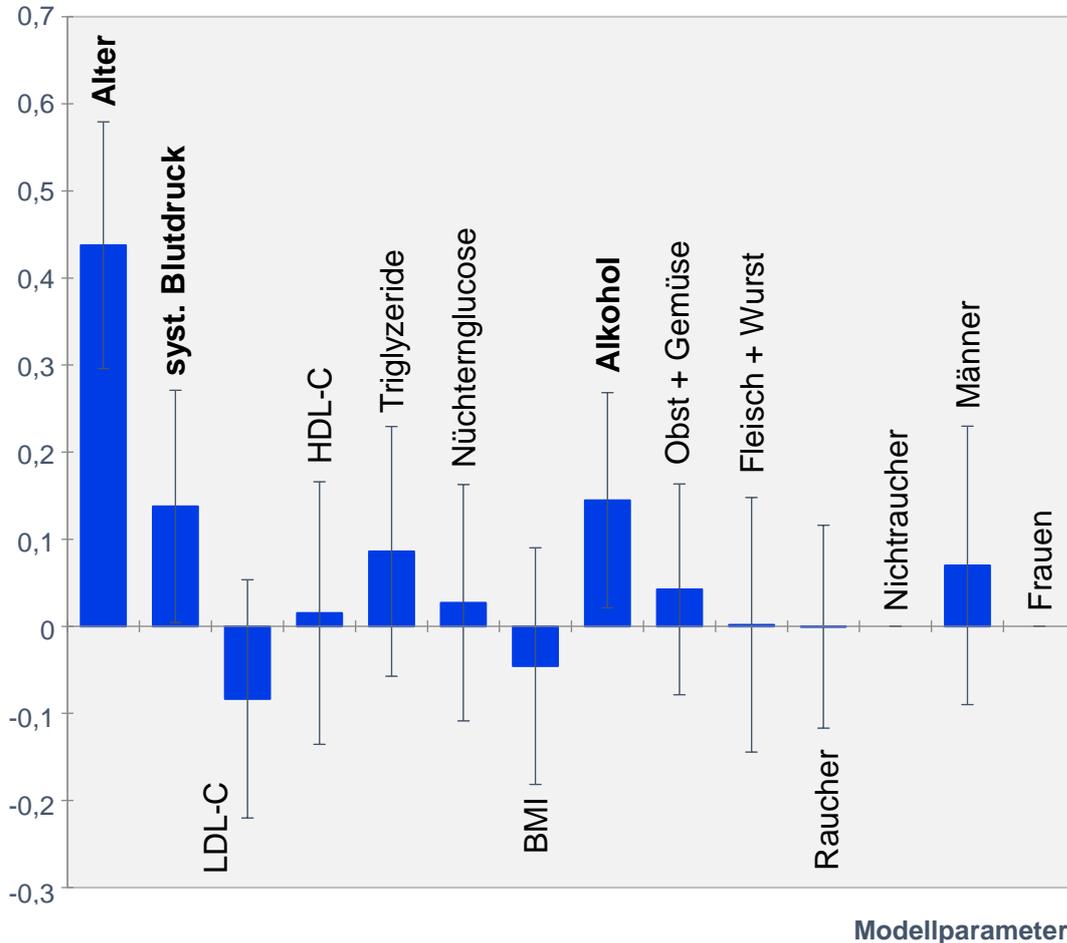


Abbildung 67: Standardisierte Koeffizienten der multiplen Regressionsanalyse

Angegeben sind die standardisierten Koeffizienten und die entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle. Die Parameter mit signifikanten Regressionskoeffizienten sind fett hervorgehoben.

Diese Abbildung verdeutlicht den bedeutsamen Effekt des Alters auf die C-IMT. Systolischer Blutdruck und Alkoholkonsum haben einen vergleichbar starken Einfluss auf die C-IMT. Auch bei den Triglyzeriden und beim männlichen Geschlecht ist ein positiver Zusammenhang zur C-IMT angedeutet. LDL-Cholesterin und BMI sind anders als die Ergebnisse der Korrelationsanalyse in diesem Modell negativ mit der C-IMT korreliert. Je höher diese Werte, desto niedriger die C-IMT. Beim HDL-Cholesterin besteht zur C-IMT ein positiver Zusammenhang, je höher also das HDL-Cholesterin, desto dicker auch die C-IMT. Dieser Zusammenhang ist jedoch gering und nicht signifikant.

Zur Analyse der altersabhängigen Zunahme von kardiovaskulären Risikofaktoren wurden stellvertretend der systolische Blutdruck und das LDL-Cholesterin überprüft (Abbildung 68, Abbildung 69).

Systolischer Blutdruck (mmHg)



Abbildung 68: Alter und systolischer Blutdruck

LDL-Cholesterin (mg/dl)

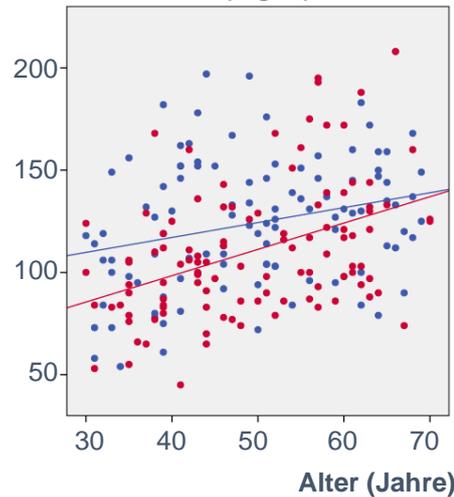


Abbildung 69: Alter und LDL-Cholesterin

Bei beiden Parametern ist ein Anstieg mit zunehmendem Alter ersichtlich. Diese Korrelationen spiegeln sich jedoch nicht in den VIF-Werten (vgl. Tabelle 15) wider, sodass keine Multikollinearität zwischen diesen Faktoren und dem Alter angenommen wird. Trotzdem wurde diese multiple lineare Regressionsanalyse erneut ohne den Prädiktor Alter durchgeführt (Tabelle 16, Abbildung 70), um den möglicherweise verzerrenden Effekt des Alters zu verhindern.

Tabelle 16: Multiple lineare Regressionsanalyse ohne Alter

Modellparameter	Nicht standardisierte Regressionskoeffizienten	Standardisierte Regressionskoeffizienten	Signifikanz (p-Wert)	Kollinearitätsdiagnose (VIF)
(Konstante)	0,364	-	< 0,001	-
Geschlecht (1 = ♂, 2 = ♀)	-0,013	-0,072	0,416	1,931
Raucher (1 = ja, 2 = nein)	-0,001	-0,003	0,959	1,025
Syst. Blutdruck (mmHg)	0,001	0,257	< 0,001*	1,231
LDL-Cholesterin (mg/dl)	<0,001	0,051	0,478	1,271
HDL-Cholesterin (mg/dl)	0,001	0,109	0,182	1,648
Triglyzeride (mg/dl)	<0,001	0,056	0,480	1,545
Nüchtern-glucose (mg/dl)	0,001	0,130	0,074	1,307
BMI (kg/m ²)	-0,002	-0,070	0,350	1,390
Alkohol (g/Tag)	0,001	0,199	0,004*	1,130
Obst+Gemüse (g/Tag)	<0,001	0,094	0,158	1,086
Fleisch+Wurstwaren (g/Tag)	<0,001	-0,030	0,708	1,600

* Dieser Regressionskoeffizient ist auf dem Niveau von 0,05 signifikant.
Hervorgehoben sind die signifikanten Werte und der entsprechende Parameter.

Standardisierte Koeffizienten

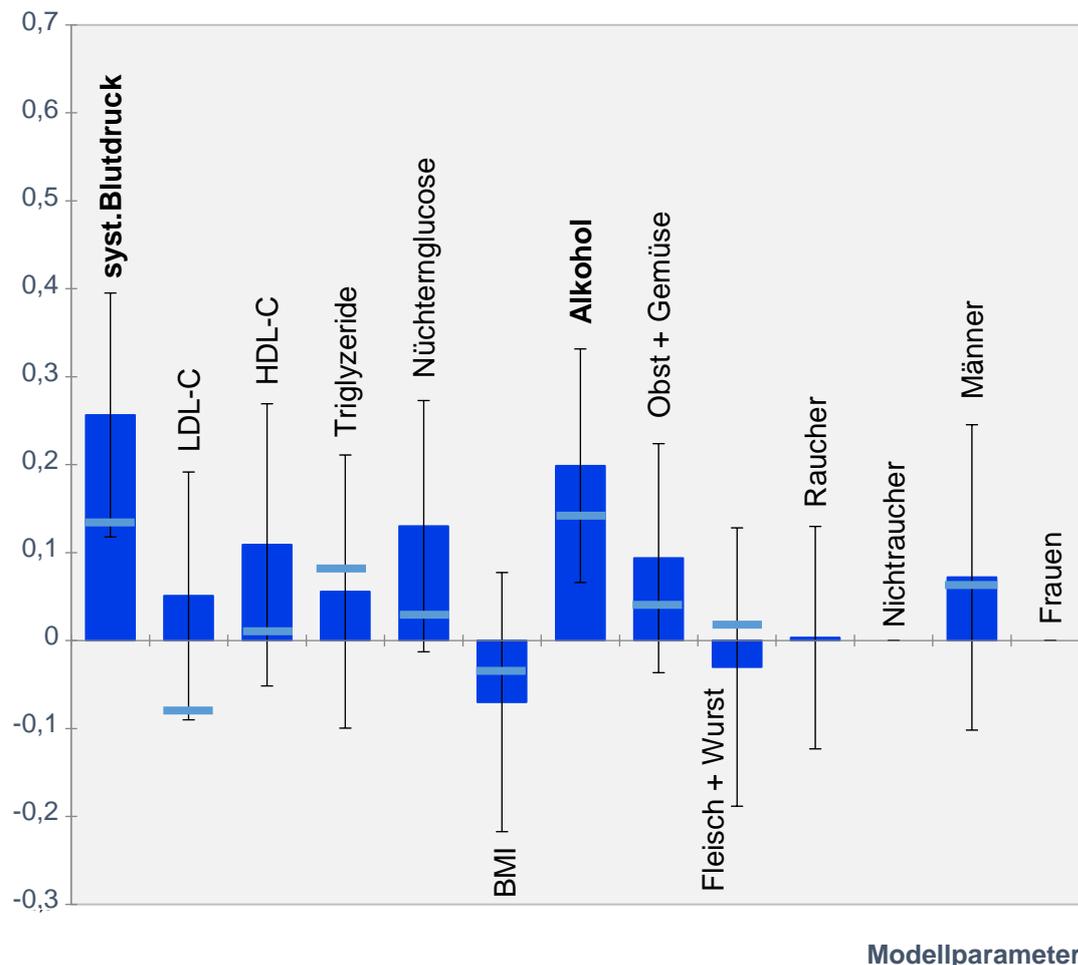


Abbildung 70: Standardisierte Koeffizienten der Regressionsanalyse ohne Alter

Angegeben sind die standardisierten Koeffizienten und die entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle. Die Parameter mit signifikanten Regressionskoeffizienten sind fett hervorgehoben. Zum Vergleich sind die Regressionskoeffizienten aus Abbildung 67 als hellblaue Querstriche dargestellt.

Fließt das Alter nicht in die Berechnung ein, differenziert sich der Einfluss von Blutdruck und Alkohol. Während diese beiden Parameter in der ersten Analyse (Tabelle 15) einen ähnlich starken Einfluss auf die C-IMT zeigen, ist in dieser Analyse der systolische Blutdruck bedeutsamer, der standardisierte Regressionskoeffizient steigt um 0,119. Zwar nimmt auch der Wert des Regressionskoeffizienten für Alkohol zu, jedoch mit 0,054 in geringerem Ausmaß. Auffällig ist, dass das LDL-Cholesterin nun nicht mehr negativ, sondern positiv mit der C-IMT korreliert. Das HDL-Cholesterin steht in diesem Modell im Vergleich zum vorherigen in einem stärkeren Zusammenhang zur C-IMT, allerdings

weiterhin nicht signifikant. Der Zusammenhang zwischen C-IMT und Nüchternnglucose wird auch in diesem Modell stärker und erreicht eine Signifikanz auf dem 0,01 Niveau. Die verbleibenden Parameter ändern sich wenig bis kaum und weisen weiterhin keine Signifikanz auf.

5 Diskussion

5.1 Ergebnisdiskussion

5.1.1 Charakteristika des Kollektivs

Im Rahmen der STRATEGY Studie (Stress Atherosclerosis and ECG Study) wurden in einem gesunden Kollektiv aus Hamburg und Umgebung verschiedene Parameter erhoben. Personen mit Erkrankungen oder Medikamenteneinnahmen wurden ausgeschlossen, sodass sich die Probandengruppe auf explizit gesunde Freiwillige beschränkt, gekennzeichnet durch einen günstigen Lebensstil und ein niedriges Risikoprofil.

Die gleiche Altersverteilung bei beiden Geschlechtern (Abbildung 12, Abbildung 13) erlaubt einen Vergleich der gemessenen Parameter zwischen männlichen und weiblichen Probanden im mittleren Erwachsenenalter. Die erhobenen Lebensstilparameter und Blutwerte (Tabelle 3) bestätigen das gesunde Kollektiv und verdeutlichen einen gesünderen Lebensstil der Frauen, der bei den meisten Risikoparametern signifikant nachweisbar ist. Der Unterschied beim Gesamtcholesterin ist nicht signifikant, allerdings wird bei Aufteilung in LDL- und HDL-Cholesterin eine signifikante Abweichung zwischen den Geschlechtern deutlich (Abbildung 16 - Abbildung 18).

Zur Objektivierung des Gesundheitszustandes werden die Präventionskriterien der deutschen Leitlinien für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zugrunde gelegt. Einige der Empfehlungen dieser Leitlinien für einen gesunden Lebensstil hinsichtlich Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen sind in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Empfehlungen der ESC-Leitlinien 2016 (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, European Society of Cardiology 2016)

	Männer	Frauen
Rauchen	keine Tabakwaren jeglicher Art	
Blutdruck (mmHg)	< 140/90	
LDL-Cholesterin (mg/dl) ¹	< 115	
HDL-Cholesterin (mg/dl) ²	> 40	> 45
Triglyzeride (mg/dl) ²	< 150	
BMI (kg/m ²)	20 - 25	
Taillenumfang (cm)	< 94	< 80
Früchte (g/Tag)	≥ 200	
Gemüse (g/Tag)	≥ 200	
Alkoholkonsum (g/Tag)	≤ 20	≤ 10

¹ Dieser Wert ist Zielwert bei Personen mit niedrigem kardiovaskulären Risiko.

² Dieser Wert ist kein Zielparameter, aber ein Hinweis auf ein niedriges Risiko.

Wird die STRATEGY Studienpopulation mit diesen Empfehlungen verglichen, befinden sich die Frauen häufiger im gewünschten Zielbereich als die Männer. Das LDL-Cholesterin der Frauen liegt im Durchschnitt unterhalb des empfohlenen Maximalwertes, das HDL-Cholesterin liegt deutlich darüber und auch die Triglyzeride sind weit unterhalb des Grenzwertes, der auf ein erhöhtes Risiko hindeutet. Die durchschnittlichen LDL-Cholesterinwerte der Männer liegen oberhalb des Empfehlungsniveaus, HDL-Cholesterin und Triglyzeride befinden sich jedoch innerhalb des empfohlenen Bereiches. Im Durchschnitt sind die Männer leicht übergewichtig, während die Frauen im Mittel normale BMI-Werte aufzeigen. Der von den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Kardiologie empfohlene tägliche Obst- und Gemüsekonsum von insgesamt mindestens 400 g, wird von den meisten Frauen erreicht, während die Männer mit ihrem durchschnittlichen Obst- und Gemüsekonsum knapp unterhalb dieser Empfehlung liegen. Hierbei ist zu bedenken, dass Männer grundsätzlich mehr essen als Frauen, sodass auch ein erhöhter Obst- und Gemüsekonsum bei den Männern zu erwarten wäre. Da die Leitlinienempfehlungen jedoch keine geschlechtsspezifische Unterscheidung bei den Empfehlungswerten machen, wurde der Obst- und Gemüsekonsum nicht um die Energiezufuhr adjustiert.

Beim Alkoholkonsum überschreiten die Frauen größtenteils die empfohlene Menge von 10 g pro Tag, derweil die Männer den empfohlenen Maximalwert von 20 g pro Tag überwiegend einhalten und nur geringfügig abweichen.

Insgesamt kann dieser Studienpopulation laut Empfehlungen der Leitlinien für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen eine gesunde Lebensstilführung bescheinigt werden, wobei insbesondere die Frauen um einen gesunden Lebensstil bemüht sind. Wie diese Gruppe aber im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung dasteht, soll im Folgenden analysiert werden.

Die Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) hat dazu zwischen 2008 und 2011 bundesweit etwa 8000 Menschen zwischen 18 und 79 Jahren untersucht und anthropometrische und laborchemische Mittelwerte repräsentativ für Deutschland veröffentlicht (Lampert et al. 2013, Neuhauser et al. 2013, Scheidt-Nave et al. 2013, Mensink et al. 2013). Einige dieser Ergebnisse sind in der Tabelle 18 aufgelistet.

Tabelle 18: Mittelwerte aus der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)

	Männer	Frauen
Raucher (%) ¹	28,9	23,9
Syst. Blutdruck (mmHg) ²	127,6	120,7
Gesamtcholesterin (mg/dl) ³	207,3	203,3
HDL-Cholesterin (mg/dl) ³	49	61
BMI (kg/m ²) ⁴	27,8	25,5

¹ Angegeben ist der durchschnittliche Anteil der täglichen Raucher in den Altersgruppen 30-44 Jahre und 45-64 Jahre (Lampert et al. 2013).

² Angegeben ist der Durchschnittswert aus den mittleren systolischen Blutdrücken in den Altersgruppen 30-39 Jahre, 40-49 Jahre, 50-59 Jahre und 60-69 Jahre (Neuhauser et al. 2013).

³ Angegeben ist der Durchschnittswert aus den mittleren Gesamtcholesterin- und HDL-Cholesterinwerten in den Altersgruppen 30-44 Jahre und 45-64 Jahre. LDL-Cholesterin und Triglyzeride wurden in der DEGS1 Studie nicht berücksichtigt, da die Blutentnahmen nicht immer nüchtern erfolgten (Scheidt-Nave et al. 2013).

⁴ Angegeben ist der Durchschnittswert der Body-Maß-Indexe in den Altersgruppen 30-39 Jahre, 40-49 Jahre, 50-59 Jahre und 60-69 Jahre (Mensink et al. 2013).

Der Anteil der Zigarettenraucher ist in der STRATEGY Studie im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung deutlich geringer (vgl. Abbildung 14). Bei den Männern entspricht der Prozentsatz der Raucher mit 8,5% lediglich einem Drittel des bundesweiten Raucheranteils. Zwar rauchen in der STRATEGY Studie mehr

Frauen (11,2%) als Männer, im bundesweiten Vergleich ist der Anteil der Raucher unter den Frauen jedoch nur halb so groß. Durch die relativ kleine Studienpopulation ist die absolute Anzahl der Raucher in der STRATEGY Studie daher gering, sodass jegliche Aussage über ein kardiovaskuläres Risiko durch Zigarettenrauchen nicht repräsentativ ist.

Die Studienteilnehmer weisen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung leicht höhere systolische Blutdrücke auf (Differenz von ca. 2 mmHg). Auch die Gesamtcholesterinwerte liegen in der Studienpopulation in beiden Geschlechtern um etwa 3 mg/dl höher, allerdings lassen sich die höheren Werte auf die außergewöhnlich hohen HDL-Cholesterinwerte zurückführen. Letztere sind bei den Männern der STRATEGY Studie um fast 15 mg/dl und bei den Frauen um fast 20 mg/dl höher als in der Normalbevölkerung. Der durchschnittliche BMI ist bei beiden Geschlechtern in dieser Studie um ca. 1,5 kg/m² niedriger. Der Vergleich der Daten ist dadurch limitiert, dass die Daten der DEGS1 Studie in Tabelle 18 bei den Rauchern und bei den Lipidwerten die 64-70-Jährigen nicht berücksichtigen.

Erwartungsgemäß leben die Studienteilnehmer gesünder als die meisten Deutschen. Dieses, wenn auch diskrete Selektionsbias, muss bei allen weiteren durchgeführten Untersuchungen bedacht werden.

Die Boxplotdiagramme (Abbildung 15 - Abbildung 20) verdeutlichen, dass auch bei gesunden Probanden erkennbar höhere Werte für systolischen Blutdruck, Blutlipide und BMI vorkommen. Diese meist nicht bekannten, aber potentiell risikobehafteten Parameter sind größtenteils beeinflussbar und durch Prävention vermeidbar. Ein erhöhtes Risiko bei vermeintlich gesunden Menschen frühzeitig zu erkennen, ist Ziel der Primärprävention und im Fokus dieser Arbeit.

Der Boxplot der C-IMT (Abbildung 21) zeigt die benötigte Varianz der C-IMT-Werte in der Studie, da nur bei einer vorliegenden Varianz Aufschlüsse über Zusammenhänge zu anderen Variablen gezeigt werden können. Der Trend einer dickeren Intima-Media bei Männern im Vergleich zu Frauen deutet darauf hin, dass biologische und anthropometrische Unterschiede bestehen, könnte aber auch dem ungesünderen Lebensstil geschuldet sein.

Es existieren große Studien zur C-IMT-Messung, die Empfehlungen für altersabhängige Referenzwerte aussprechen (Engelen et al. 2013, Chambless et

al. 1997, Folsom et al. 2008). Diese Altersabhängigkeit ist auch in der STRATEGY Studie zu beobachten, mit zunehmendem Alter steigt die C-IMT an (Abbildung 22).

In Deutschland wird mit steigendem Alter auch ein Anstieg der kardiovaskulären Risikofaktoren wie Bluthochdruck, erhöhte Blutfette und Diabetes beobachtet (Robert Koch Institut 2015b). Ob die Verdickung der C-IMT auf ein erhöhtes Risikoprofil aufgrund der im Alter vermehrt vorliegenden Risikofaktoren zurückzuführen ist oder tatsächlich auf altersbedingte physiologische Veränderungen, kann in dieser Studie nicht geklärt werden.

Zur Diskussion der Frage inwiefern ein gesunder Lebensstil Risikofaktoren im Alter im Normbereich halten kann, sind die Untersuchungen über die Tarahumara Indianer aus Mexico interessant (Connor et al. 1978). Dieser Völkerstamm aus Mexico ist für eine gemüse- und getreidereiche Ernährung bekannt, konsumiert kaum Tierprodukte und ist berühmt für seine exzellenten Langstreckenläufer. In der 523 probandenstarken Studie von Connor et al. lagen das Gesamtcholesterin im Mittel bei 125 mg/dl, die Triglyzeride bei 120 mg/dl, das LDL-Cholesterin bei 87 mg/dl, das HDL-Cholesterin bei 25 mg/dl und das VLDL-Cholesterin bei 21 mg/dl. Bemerkenswert ist, dass mit zunehmendem Alter nahezu kein Hypertonus, keine Adipositas und kein Anstieg des Cholesterins nachgewiesen wurde und nur eine niedrige Inzidenz für eine Atherosklerose vorlag. Diese Untersuchungen unterstützen die Ansicht, dass das Alter per se kein Risikofaktor darstellt und lediglich als Summe vieler Risikofaktoren zu sehen ist.

In der Literatur ist das Alter jedoch als Risikofaktor für die Atherosklerose weit verbreitet. Diese Annahme ist auch nicht anzufechten, da die genaue Pathophysiologie noch nicht endgültig erforscht ist. Es gibt unterschiedliche Theorien, die die histopathologischen Veränderungen der Gefäße erklären. Faktoren wie oxidativer Stress, Produktion von freien Radikalen, neuroendokrine Veränderungen und genetische Prädisposition verändern die Myozyten und die arterielle Intima-Media und führen damit zu ventrikulärer und vaskulärer Versteifung (Mikael et al. 2017). Sawabe beschrieb 2010 zwei verschiedene Prozesse der Gefäßwandveränderung, zum einen die pathologischen Veränderungen der Tunica Intima durch Atherosklerose, die durch die bereits erwähnten Risikofaktoren entstehen, zum anderen die altersabhängige,

physiologische Degeneration und Sklerose der Tunica Media, die auf Degeneration der glatten Muskelzellen zurückzuführen ist (Sawabe 2010).

Letztlich ist es für die Gefäßwand unerheblich, ob das Alter an sich oder die kumulierten Risikofaktoren der gelebten Zeit zu atherosklerotischen Veränderungen führen. Ob und in welcher Weise allerdings Einfluss genommen werden kann, um pathologische Gefäßveränderungen nicht entstehen zu lassen oder sie zu verringern, ist von wesentlicher Bedeutung und wird in 5.1.4 weiter diskutiert.

5.1.2 Kardiovaskuläre Risikoscores im Vergleich

Die unterschiedlichen kardiovaskulären Risikoscores erfassen ähnliche Parameter, sodass bei einem Vergleich der verschiedenen Scores eine übereinstimmende Risikoeinschätzung zu erwarten wäre. Solche kardiovaskulären Risikoscores entstehen durch Analyse von Daten in großen Längsschnittstudien, in denen Probanden über einen langen Zeitraum bis zum Eintritt definierter Endpunkte beobachtet werden. Die Endpunkte des FRS und der Endpunkt des PROCAM stellen Folgeerkrankungen der Atherosklerose dar, wobei der PROCAM ausschließlich den Herzinfarkt als Endpunkt aufführt. Durch den Einschluss mehrerer Endpunkte in einen Score nimmt die Anzahl der beobachteten Fälle zu und daher erhöht sich auch das berechnete 10-Jahres-Risiko. So lässt sich die höhere Risikoeinstufung des FRS nicht nur auf die regionale Diversität zurückführen, sondern erklärt sich auch durch die umfassendere Endpunktdefinition. Beim ESC-SCORE ist die Fallzahl durch den spezifischen Endpunkt „Tod an kardiovaskulärer Erkrankung“ derart eingeschränkt, dass sich die Prozentzahlen der Risikoberechnung keineswegs mit denen des FRS und des PROCAM vergleichen lassen.

Erwartungsgemäß wird in dieser Arbeit, wie auch in vielen anderen Studien, das kardiovaskuläre Risiko durch den FRS am höchsten eingeschätzt (Empana et al. 2003, Hense 2003). In dieser Studie ist das durch den FRS errechnete kardiovaskuläre Risiko der Männer im Vergleich zur PROCAM Berechnung fast dreimal höher, bei den Frauen in etwa fünfmal so groß. Da der FRS in einer kleinen Region

in der USA entwickelt wurde (D'Agostino et al. 2008), bleibt die Übertragbarkeit auf Deutschland kritisch zu bewerten.

Laut dem Deutschen Ärzteblatt, erfolgt die beste Risikoeinschätzung für Deutschland anhand des ESC-SCORE, da hierbei die aktuellen Mortalitätsdaten zugrunde liegen (Keil et al. 2005). Die insgesamt leicht gesunkene Myokardinfarktmortalität in Deutschland (Abbildung 71) wurde in den aktuellen Leitlinien berücksichtigt und erklärt daher auch die niedrigere Risikoeinschätzung des ESC-SCORE von 2016 im Vergleich zu den Varianten aus 2012.

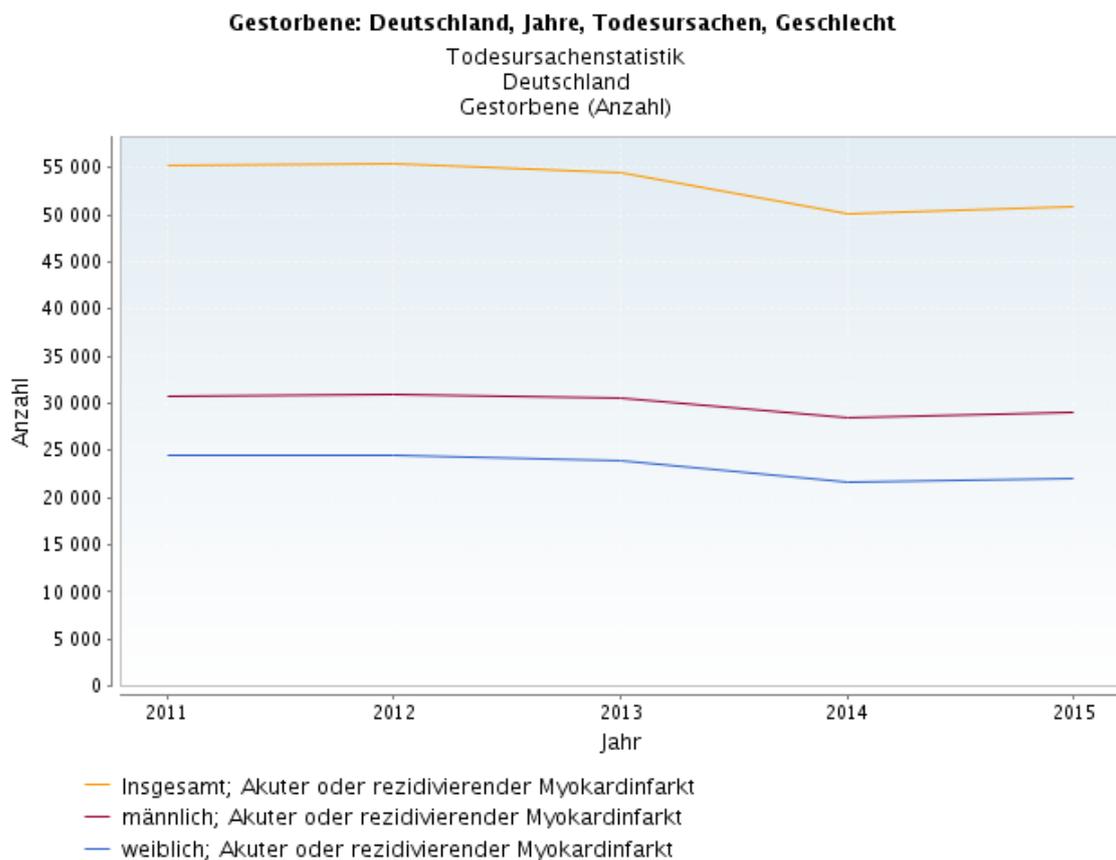


Abbildung 71: Myokardinfarktmortalität in Deutschland zwischen 2011 und 2015 (Statistisches Bundesamt 2016a)

Auch wenn sowohl der PROCAM als auch der ESC-SCORE auf Deutschland anwendbar sind (Assmann et al. 2002, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, European Society of Cardiology 2016), bleibt zu bedenken, dass auch bundesweit noch regionale Unterschiede in der Mortalität bestehen. Eine Studie aus 2004 zeigte, dass im Osten von Deutschland mehr Leute an ischämischen Herzerkrankungen versterben als im Westen (Muller-Nordhorn 2004).

Den bundesweiten Daten zufolge ist die Morbidität der kardiovaskulären Erkrankungen bei Männern weitaus größer als bei den Frauen. Auch die Mortalität infolge von ischämischen Herzerkrankungen und Herzinfarkt ist bei Männern höher (Statistisches Bundesamt 2015, 2016). Erwartungsgemäß ist in dieser Studie das errechnete Risiko bei allen Scores in der Gruppe der Frauen signifikant niedriger als bei den Männern. Gleiches wurde auch in der Kieler Adipositas-Präventionsstudie gezeigt, die ebenfalls die kardiovaskulären Risikoscores FRS, PROCAM und ESC-SCORE in einer Studienpopulation verglich (Postler et al. 2007).

In Tabelle 6 werden die Scorevarianten hinsichtlich exakter Übereinstimmung untersucht. Eine Scoredifferenz von 0,1 wird demnach als ungleich gewertet. Auch wenn solche Abweichungen unerheblich sind, zeigt sich insgesamt ein Trend einer höheren Risikoeinschätzung durch die BMI-Varianten. Dieses Ergebnis entspricht den Untersuchungen von Ghehi et al., die neben einer starken Korrelation zwischen den FRS-Varianten auch eine leicht höhere Risikoeinschätzung durch die BMI-Variante zeigen konnten (Ghehi et al. 2017). Ob die BMI-Variante das kardiovaskuläre Risiko jedoch korrekter vorhersagt als die Lipid-Variante, lässt sich mit der STRATEGY Studie nicht belegen, da es sich um eine Querschnittsstudie handelt und die entsprechenden Endpunkte der Scores nicht erfasst wurden.

Die hohen Korrelationskoeffizienten zwischen den Scorevarianten bestätigen, dass vor allem beim FRS die Differenz zwischen Lipid- und BMI-Version keine große Bedeutung hat, während beim PROCAM bei den Männern die Korrelation geringer ist und daher auf einen bedeutsameren Unterschied der Varianten hindeutet. Diese Unstimmigkeit zwischen den PROCAM-Varianten ist auch in der Abbildung 25 zu erkennen. Beim FRS (Abbildung 24) scheinen die Risikoeinschätzungen der beiden Varianten FRS (Lipide) und FRS (BMI) zu ähnlichen Ergebnissen zu kommen, sodass es irrelevant ist, welche Variante zur Risikoermittlung herangezogen wird. Die BMI-Variante des FRS stellt somit eine kostengünstige und schnelle Alternative zur Lipid-Variante dar, wenn z.B. die finanziellen Mittel zur Labormessung nicht zur Verfügung stehen. Beim PROCAM sind die Varianten insbesondere bei Männern weniger deckungsgleich und verdeutlichen den Bedarf einer Messmethode, die sowohl anthropometrische als

auch laborchemische Daten erfasst, um so besser die komplexe Pathogenese der kardiovaskulären Erkrankungen und der Risikofaktoren abzudecken.

Die ESC-SCORE-Varianten korrelieren erwartungsgemäß stark untereinander, da die Varianten inhaltlich nur unerheblich voneinander abweichen. Wie bereits gezeigt, hat sich die Mortalitätsrate an Herzinfarkt zwischen 2012 und 2016 kaum verändert und auch der Ein- oder Ausschluss von HDL-Cholesterin verändert den ESC-SCORE nur gering.

Wie eingangs erwähnt, entsprechen die Endpunkte des FRS und PROCAM den Folgeerkrankungen der Atherosklerose. Daher beruhen die Risikoberechnungen der beiden Scores auf einem sehr ähnlichen Algorithmus. Diese Tatsache spiegelt sich in den hohen Korrelationen zwischen den Scores in dieser Studie wider. Auch Abbildung 32 und Abbildung 33 zeigen, dass die BMI-Varianten des FRS und PROCAM zu ähnlichen Ergebnissen führen, ebenso die Lipid-Varianten der beiden Scores. Relativ gesehen stimmen die Varianten gut überein, auch wenn die Skalierung eine andere ist und die absoluten Zahlen nicht vergleichbar sind.

Sowohl im FRS als auch im PROCAM zeigt sich, dass mit zunehmendem kardiovaskulären Risiko die Scorevarianten weniger übereinstimmende Ergebnisse erzielen (Abbildung 24, Abbildung 25). Wenn die Einstufung im oberen Risikobereich so variiert, kann es zu einer Fehleinschätzung des Risikoprofils eines Probanden kommen. Die Gefahr besteht, dass Menschen ihr Risiko mittels eines Scores abschätzen, welches durch einen anderen Score jedoch höher und exakter eingeschätzt würde. Ebenso kann eine Therapie begonnen werden, die bei Berechnung des Risikos mittels eines anderen, möglicherweise besseren Scores, nicht indiziert ist. Da bei dem hier durchgeführten Vergleich nur Risikoprofile in einer Querschnittsstudie verglichen werden und die Endpunkte der Scores bei den Probanden nicht erfasst werden, ist die objektive und qualitative Beurteilung der verschiedenen Scores problematisch. Daher ist auch keine Aussage darüber möglich, welcher Test das Risiko besser oder schlechter einschätzt.

Dennoch ist ein klarer, linearer Zusammenhang zwischen den verschiedenen Einstufungen ersichtlich. Lediglich geringfügige Abweichungen von wenigen Prozentpunkten sind irrelevant, sofern die richtigen Maßnahmen daraus ergriffen

werden. Häufig werden solche Scores in Kategorien eingeteilt, die sich in den Empfehlungen zum weiteren Vorgehen wiederfinden. Für jeden der drei Scores wurden solche Risikostufen definiert (Tabelle 9) und der Anteil der Studienteilnehmer in diesen Kategorien in Abbildung 34 bis Abbildung 40 dargestellt.

Im Folgenden sollen diese Risikoeinstufung und die daraus resultierenden Maßnahmen für die deutsche Population diskutiert werden, sodass ausschließlich der PROCAM und der ESC-SCORE berücksichtigt werden.

In Deutschland stehen verschiedene Empfehlungen für asymptomatische Patienten zur kardiovaskulären Prävention zur Verfügung. Gerd Assmann, der Gründer der Assmann Stiftung, ist nicht nur Initiator der PROCAM Studie und damit des PROCAM-Scores, sondern auch Gründungsmitglied der internationalen Taskforce für Prävention von koronarer Herzkrankheit. Diese Stiftung liefert basierend auf dem PROCAM-Score vier Risikoklassen, die mit entsprechenden Beratungsempfehlungen einhergehen (Assmann et al. 2005, Tabelle 19). Ferner definieren die ESC-Leitlinien anhand des ESC-SCORE vier Risikokategorien, die ebenfalls Referenzen für die weitere Vorgehensweise darbieten (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, European Society of Cardiology 2016, Tabelle 19). Bei beiden Empfehlungen ist das LDL-Cholesterin primärer Zielparameter, der insbesondere bei sehr hohem kardiovaskulären Risiko mit Hilfe eines Statins erreicht werden soll.

Tabelle 19: Kardiovaskuläres Gesamtrisiko und Empfehlungen der Taskforce und ESC-Leitlinien

	Risikostratifizierung und Behandlungsziele nach der internationalen Taskforce für Prävention von koronarer Herzkrankheit ¹	Risikostratifizierung und Behandlungsziele nach den ESC- Leitlinien ²
niedrig	PROCAM < 10%	ESC-SCORE < 1%
LDL-C Empfehlung	< 160 mg/dl	< 115 mg/dl
mittel	PROCAM 10 - 20%	ESC-SCORE 1 - < 5%
LDL-C Empfehlung	< 130 mg/dl,	< 115 mg/dl
hoch	PROCAM 10 - 20% + nachgeordnete Risikofaktoren³ oder PROCAM > 20%	ESC-SCORE ≥ 5 - < 10%
LDL-C Empfehlung	< 100 mg/dl	< 100 mg/dl
sehr hoch	PROCAM > 20% + nachgeordnete Risikofaktoren³	ESC-SCORE ≥ 10%
LDL-C Empfehlung	< 70 mg/dl	< 70 mg/dl

LDL-C = LDL-Cholesterin

¹ Empfehlungen der International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease (Assmann et al. 2005)

² Aus den deutschen ESC-Leitlinien für Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, European Society of Cardiology 2016)

³ Nachgeordnete Risikofaktoren: Nachweis einer Atherosklerose mittels koronaren Kalkscores oder Intima-Media-Dicke, Lipoprotein (a) ≥ 30 mg/dl, C-reaktives Protein > 3 mg/l, Homocystein ≥ 12 µmol/l, ≥ 4 von 10 genetischen Risikofaktoren (nähere Informationen dazu in Tabelle 20 im Anhang, Assmann et al. 2005)

Auffällig ist die unterschiedliche LDL-Cholesterin Empfehlung bei völlig gesunden Personen ohne jegliches Risikoprofil (Risikokategorie: niedrig), die ESC-Leitlinien propagieren einen LDL-Cholesterinwert von unter 115 mg/dl, die internationale Taskforce von unter 160 mg/dl. Diese Werte sollen nach beiden Empfehlungen vor allem durch Lebensstilveränderungen erreicht werden (Assmann et al. 2005,

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, European Society of Cardiology 2016). Mit zunehmendem kardiovaskulären Risiko nähern sich die Empfehlungswerte an, gleichzeitig steigt auch die Wahrscheinlichkeit einer Arzneimittelintervention.

Über 90% der STRATEGY Studienteilnehmer werden durch den PROCAM in die niedrigste Kategorie eingestuft (Abbildung 36, Abbildung 37), sodass nach der internationalen Taskforce für über 90% der Probanden die LDL-Cholesterin-Empfehlung von < 160 mg/dl gelten würde. Durch den ESC-SCORE würden auch knapp 90% der Studienteilnehmer die gleiche, allerdings strengere Empfehlung erhalten, da 90% der Teilnehmer in die beiden niedrigsten Kategorien fallen (Abbildung 38 - Abbildung 40) und die niedrige und mittlere Risikokategorie des ESC-SCORE mit dem gleichen LDL-Cholesterin-Zielwert von < 115 mg/dl einhergehen. Für diese große Gruppe gilt aber lediglich eine Lebensstilberatung und nur einzelnen Personen würde eine medikamentöse Cholesterinsenkung mittels eines Statins angeraten werden.

Während die internationale Taskforce weitere Risikofaktoren zur exakteren Bestimmung bereits in die Risikoeinstufung mit einschließt (Tabelle 20 im Anhang), ziehen die ESC-Leitlinien eine Risikomodifikation bei ESC-SCORE-Werten in der Nähe eines Schwellenwertes in Betracht. Die internationale Taskforce greift bei der Risikoeinstufung auf folgende Faktoren zurück: Nachweis einer Atherosklerose mittels koronarem Kalkscore oder Intima-Media-Dicke, Lipoprotein (a), C-reaktives Protein, Homocystein und genetische Risikofaktoren (Assmann et al. 2005). Die Modifikation laut den ESC-Leitlinien kann erfolgen durch: sozioökonomischer Status, soziale Isolierung und das Fehlen sozialer Unterstützung, Familienanamnese mit vorzeitiger CVD, BMI und zentrale Adipositas, koronarer Kalkscore, atherosklerotische Plaques in der Arteria carotis communis und der Knöchel-Arm-Index (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, European Society of Cardiology 2016). In den Leitlinien von 2012 zählte zu diesen Risikomodifikatoren auch noch die C-IMT-Messung (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, European Society of Cardiology 2012).

Die Bedeutung der C-IMT-Messung als weiterführende Maßnahme zur Risikoabschätzung ist offensichtlich umstritten. Inwiefern die C-IMT-Messung deckungsgleiche Ergebnisse wie die kardiovaskulären Risikoscores liefert oder vielmehr neue Aspekte veranschaulicht, soll im nächsten Punkt diskutiert werden.

5.1.3 Kardiovaskuläre Risikoscores und C-IMT

Die beiden Methoden zur kardiovaskulären Risikoeinschätzung Scores und C-IMT-Messung beurteilen letztendlich das Atheroskleroserisiko. So wäre eine hohe Korrelation zwischen den Scores und der C-IMT zu erwarten. Die untersuchten Korrelationen liegen allerdings im moderaten bis niedrigen Bereich (Tabelle 10), sodass das kardiovaskuläre Risiko durch die beiden Methoden nicht identisch beurteilt wird.

Die Ursache hierfür könnte in der komplexen Pathogenese der Intima-Media-Verdickung liegen. In mehreren Studien wurde belegt, dass die C-IMT nicht nur als Messinstrument der Folge von bekannten Risikofaktoren zu sehen ist, sondern auch als eigenständiger Risikoprädiktor, der unabhängig von diesen Faktoren mit kardiovaskulären Ereignissen korreliert (Lorenz et al. 2010, Bots et al. 1997, Hodis et al. 1998).

Die Scores FRS, PROCAM und ESC-SCORE errechnen das kardiovaskuläre Risiko mittels eines Algorithmus der verschiedene Parameter bewertet, welche die Hauptrisikofaktoren der Atherosklerose darstellen. Auch wenn der FRS deutlich mehr Endpunkte als nur den Herzinfarkt definiert, finden sich in der Risikoermittlung keine weiteren potentiellen Risikofaktoren für z.B. Schlaganfall oder Herzinsuffizienz, wie östrogenhaltige Kontrazeptiva oder Herzklappenersatz. Die Scores liefern folglich keine Informationen, die nicht auch in der C-IMT-Messung erfasst werden.

Die C-IMT-Untersuchung hingegen misst die pathohistologischen Veränderungen einer anatomischen Struktur und kann so durch weitere Risikofaktoren beeinflusst werden, die die Entstehung der Atherosklerose fördern. Beispiele hierfür sind genetische Prädisposition, körperliche Inaktivität und allgemeine Entzündungszustände. Hierauf wird im Folgenden näher eingegangen.

Es wurden bereits viele Genregionen identifiziert, die mit einem erhöhten Herzinfarkttrisiko assoziiert sind, aber größtenteils keinen Zusammenhang mit den klassischen Risikofaktoren aufzeigen (Herold 2018). Es existieren genetische Risikoscores, basierend auf diversen risikobehafteten Single Nucleotide Polymorphism (SNP). Tada et al. zeigten, dass ein Score, der 50 SNP beinhaltet, die Vorhersage eines kardiovaskulären Ereignisses im Vergleich zu einem 27-

SNP-Genetikscore verbessert und dies auch unabhängig von einer Familienanamnese (Tada et al. 2016). Wenngleich im PROCAM-Score eine positive Familienanamnese registriert wird, kann dennoch eine genetische Risikobelastung vorliegen, die nicht durch die Scores erfasst wird. Die aktuellen ESC-Leitlinien stufen die genetischen Scores jedoch noch nicht eindeutig und replizierbar genug ein, sodass sie in der allgemeinen Empfehlung bislang keine Berücksichtigung finden (Hambrecht et al. 2017).

Ein weiterer in den Scores unberücksichtigter Faktor ist die körperliche Aktivität. Die Beeinflussbarkeit der Gefäßveränderungen durch gesunde Ernährung und sportliche Aktivität wird immer wieder beschrieben und auch in den allgemeinen Medien propagiert. In dem Buch von Prof. Martin Halle wird erklärt, dass durch körperliches Training das Endothel Stickstoffmonoxid bildet, das die Zellversorgung verbessert und die Ablagerung in den Gefäßen vermindert (Halle 2012).

Ebenso stehen entzündliche Erkrankungen, gezeichnet durch ein andauernd erhöhtes C-reaktives Protein (CRP), im Zusammenhang mit der Atherosklerose. CRP fördert die LDL-C-Aufnahme der Endothelzellen und damit direkt den Prozess der Atherosklerose (Bian et al. 2014). Stancel et al. beschrieben in einem Review eine positive Feedbackschleife zwischen LDL-C und CRP. Ein hoher LDL-C-Spiegel induziert die CRP-Produktion in den Endothelzellen. Das CRP wiederum führt zur vermehrten Bildung der LDL-C-Rezeptoren und folglich zur gesteigerten Aufnahme von LDL-C in die Endothelzellen (Stancel et al. 2016). Alpay et al. 2014 wiesen eine Korrelation zwischen CRP und C-IMT bei Patienten mit Psoriasis nach (Alpay et al. 2014). Auch Siegel et al. beschrieben den Zusammenhang zwischen dem Entzündungszustand bei Psoriasis und Atherosklerose. Die um fünf Jahre verkürzte Lebenserwartung bei Patienten mit Psoriasis ist zum größten Teil auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen. Hierfür ist der Zustand der chronischen Entzündung und der erhöhte Spiegel an CRP und inflammatorischen Zytokinen verantwortlich (Siegel et al. 2013). Ridker et al. beobachteten in einer großen amerikanischen Studie, dass der CRP-Spiegel das kardiovaskuläre Risiko besser vorhersagt als der LDL-C-Spiegel und zudem die kardiovaskuläre Risikoeinschätzung durch den FRS verbessert werden kann, wenn zusätzlich der CRP-Spiegel berücksichtigt wird (Ridker et al. 2002).

Basierend auf diesen Forschungserkenntnissen empfehlen die amerikanischen Leitlinien die Bestimmung des CRP-Spiegels zur exakteren Risikoberechnung, wenn nach der herkömmlichen quantitativen Risikoberechnung noch Unsicherheiten bezüglich weiterführender Therapien bestehen (Goff et al. 2014). In gleicher Weise empfiehlt auch die internationale Taskforce für Prävention von KHK die CRP-Bestimmung im Rahmen eines nachgeordneten Risikofaktors zur exakteren Risikoeinstufung (siehe 5.1.2, Assmann et al. 2005).

Diese beschriebenen Risikofaktoren genetische Prädisposition, körperliche Aktivität und CRP fließen neben anderen Faktoren in die C-IMT-Messung ein. So spiegelt die C-IMT das kardiovaskuläre Risiko durch mehr Faktoren wider als die Scores, sodass die C-IMT-Messung als genaueres Messverfahren eingestuft werden könnte. Ob die C-IMT-Messung das kardiovaskuläre Risiko aber tatsächlich besser als die Scores einschätzt, ist durch diese Studie nicht beurteilbar, da der Endpunkt Herzinfarkt nicht gemessen wurde.

In der Literatur sind beide Methoden zur kardiovaskulären Risikoeinschätzung in ihrer Anwendung und ihrem Vorhersagewert umstritten. Die DETECT Studie zeigte eine niedrige Übereinstimmung der kardiovaskulären Risikoeinschätzung durch die Scores (FRS, PROCAM und ESC-SCORE) und der subjektiven Arztbeurteilung in Deutschland (Silber et al. 2008). Eine Untersuchung aus 2002 zeigte, dass etwa 2/3 aller Herzinfarkte bei Probanden auftreten, für die im PROCAM-Score ein niedriges oder mittleres Risiko errechnet wurde (Abbildung 72, Assmann et al. 2002).

PROCAM Score und KHK-Prävalenz

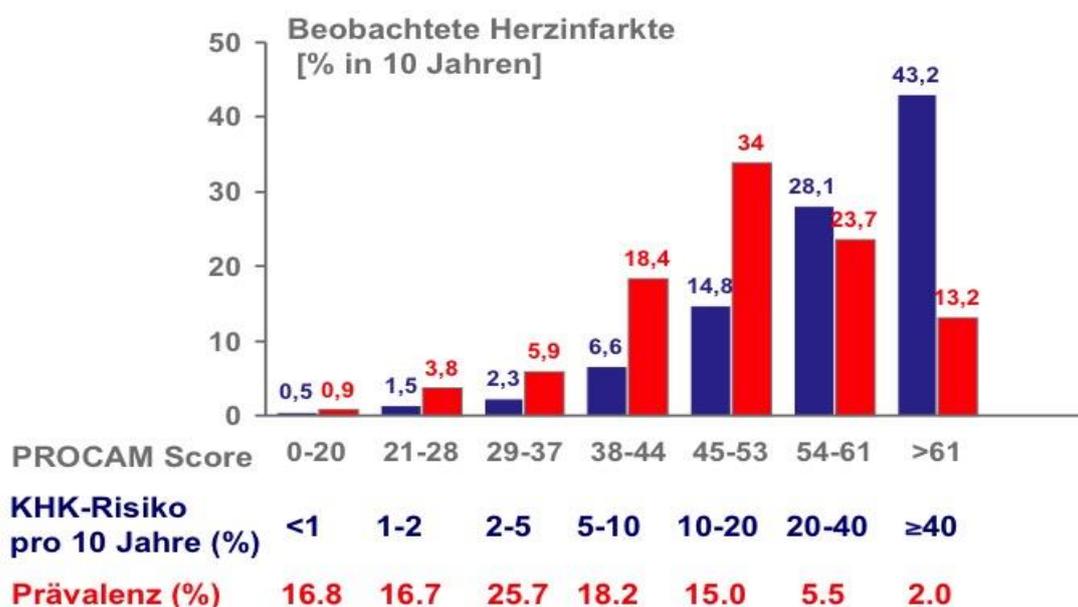


Abbildung 72: PROCAM-Score und KHK-Prävalenz nach Assmann (Assmann et al. 2002)

Die blauen Balken stellen die beobachtete Herzinfarktinzidenz in der jeweiligen Risikokategorie dar. Die roten Balken spiegeln den Anteil aller in der Studienpopulation aufgetretenen Herzinfarkte in der entsprechenden Kategorie wider.

Die Abbildung 72 verdeutlicht, dass sich lediglich 36,9% (13,2% + 23,7%) aller Herzinfarkte in der Hochrisikokategorie mit PROCAM-Werten über 20% ereignen.

Bei allen Risikoscores ist zu bedenken, dass sie letztendlich nur einen Teil des aktuellen Lebensstils repräsentieren, da lediglich speziell ausgewählte Parameter einmalig gemessen werden. Ein ehemaliger, übergewichtiger Raucher, der seit einigen Jahren durch eine Lebensstilveränderung sein Körpergewicht reduziert hat und nun auf gesunde Ernährung achtet, wird durch einen Risikoscore eher ein risikoarmes Ergebnis erzielen. Der jahrzehntelange, ungesunde Lebensstil hat sich vermutlich jedoch in den Gefäßen manifestiert, sodass diese anatomischen Veränderungen an den Gefäßwänden voraussichtlich noch mittels C-IMT-Messung nachweisbar wären. Den Untersuchungen von Gupta et al. zufolge, würde jedoch auch ein Rückgang der Intima-Media-Verdickung zu erwarten sein. Sie stellten fest, dass bei Patienten mit starker Adhärenz zu einer Lebensstilveränderung durch fettarme und ballaststoffreiche Ernährung, moderates aerobes Training und Stressbewältigung durch Rajyoga Meditation ein Rückgang der koronaren Atherosklerose nachzuweisen ist (Gupta et al. 2011).

Unklar bleibt allerdings, in welchem Ausmaß die Intima-Media-Dicke verbessert werden kann und welcher Zeitraum erforderlich ist, um einen positiven Effekt auf die Gefäßwand zu erreichen.

Die C-IMT-Messung war und ist Gegenstand vieler Studien und ist in ihrer Anwendung nach wie vor umstritten. 2007 wurde von Lorenzo et al. eine Metaanalyse zur Vorhersage von kardiovaskulären Ereignissen mittels C-IMT durchgeführt. Die Analyse der acht relevanten Studien zeigte, dass die C-IMT-Messung ein starker Prädiktor für vaskuläre Ereignisse wie Schlaganfall oder Herzinfarkt ist (Lorenz et al. 2007). In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Plaques als guter Prädiktor von kardiovaskulären Erkrankungen gilt (Inaba et al. 2012, Wyman et al. 2006). Ebenso führen IMT-Messungen von weiteren Segmenten, wie dem Bulbus und der Arteria carotis interna zu einer präziseren Risikovorhersage, jedoch sind diese Messungen schwieriger durchzuführen und damit weniger verlässlich als die Messung der Arteria carotis communis (Nambi et al. 2012). Daher ist laut Nambi et al. die Kombination aus Plaqueuntersuchung und C-IMT-Messung eine geeignete Methode zur KHK Vorhersage (Nambi et al. 2012). In der MESA Studie wurde festgestellt, dass die Verkalkung der Koronararterien kardiovaskuläre Erkrankungen besser vorhersagt, als das Vorhandensein einer Plaque oder eine Verdickung der IMT in den Carotisarterien (Won et al. 2008, Gepner et al. 2015). Zu dem gleichen Ergebnis einer weniger guten Vorhersage von kardiovaskulären Ereignissen durch C-IMT im Vergleich zur Verkalkung der Koronararterien kamen auch Folsom et al. (Folsom et al. 2008). Diese Untersuchung zur Erfassung der Verkalkung erfolgt allerdings mit Hilfe der Computertomografie, sodass die Strahlenbelastung bei der Nutzen-Risiko-Abwägung bedacht werden muss. Lau et al. beobachteten eine Verbesserung der KHK Risikovorhersage durch den FRS unter Hinzunahme einer Messung der flussvermittelten Dilatation der Armarterie oder einer Plaqueuntersuchung der Arteria carotis, nicht aber durch eine C-IMT-Messung (Lau et al. 2008). Eine weitere Metaanalyse untersuchte den Mehrwert der C-IMT-Messung zur Risikoeinschätzung durch den FRS. Hierbei zeigte sich eine geringe Verbesserung, die jedoch nicht von klinischer Relevanz war (Den Ruijter et al. 2012). Die Metaanalyse von Den Ruijter et al. führte dazu, dass die C-IMT-Messung zur exakteren Risikoeinschätzung in den neueren deutschen Leitlinien aus 2016 nicht weiter empfohlen wurde (Deutsche Gesellschaft für

Kardiologie, European Society of Cardiology 2012, 2016). Diese Forschungserkenntnisse finden sich auch in den amerikanischen Leitlinien wieder. Diese strichen ebenfalls in den neueren Leitlinien von 2013 die Empfehlung einer Intima-Media-Messung zur exakteren Risikoeinschätzung bei Personen mit mittlerem kardiovaskulären Risiko (Goff et al. 2014). In den Empfehlungen der internationalen Taskforce für Prävention von KHK wird zur genaueren Risikoeinstufung bei Hochrisikopatienten eine C-IMT-Messung jedoch empfohlen.

Eine klare Aussage über den Stellenwert dieser umstrittenen C-IMT-Messung kann auch in dieser vorliegenden Arbeit nicht getroffen werden. Die moderate Korrelation zu den Scores zeigt aber, dass insbesondere bei gesunden Menschen die Messung teilweise andere Ergebnisse liefert als durch die Scores zu erwarten wäre.

Beim Vergleich der Korrelationen zwischen den Scores und der C-IMT wird deutlich, dass kein Score signifikant stärker mit der C-IMT korreliert als ein anderer, sodass der Zusammenhang zwischen den Scores und der C-IMT für alle Scores in etwa gleich zu werten ist (Tabelle 10, Tabelle 12). Zu dem gleichen Ergebnis kamen auch Raiko et al. bei einer Untersuchung, die die Vorhersage der mittels C-IMT gemessenen subklinischen Atherosklerose durch verschiedene Risikoscores verglich. Hierbei schätzten FRS, PROCAM und ESC-SCORE die subklinische Atherosklerose in etwa gleich ein (Raiko et al. 2010).

In dieser Arbeit lassen sich verschiedene Trends beobachten. Zum einen scheinen FRS und ESC-SCORE besser mit der C-IMT zu korrelieren als der PROCAM. Zum anderen korrelieren die Scores bei Männern besser mit der C-IMT als bei den Frauen, jedoch ist auch diese Beobachtung nicht signifikant. Ein weiterer Trend ist beim Vergleich der Varianten des FRS und PROCAM zu beobachten. Die BMI-Varianten korrelieren besser mit der C-IMT als die Lipid-Varianten (Tabelle 10, Tabelle 12). Der Trend, dass anthropometrische Daten stärker mit der C-IMT zusammenhängen als Blutlipide, könnte auf einen deutlichen Einfluss des BMI auf die Entstehung der Atherosklerose hindeuten. Aufgrund des Stellenwertes des LDL-Cholesterins bei der Pathogenese der Atherosklerose, ist dieses Ergebnis leicht verwunderlich, da durch Einschluss des LDL-Cholesterins eine stärkere Korrelation zu erwarten wäre. Aus diesem Grunde wurde in 4.4.1 eine Korrelationsanalyse der einzelnen Parameter durchgeführt.

In einigen Diagrammen, die die lineare Regression der Scores und C-IMT darstellen, lässt sich ein Trend erkennen (insbesondere Abbildung 48 und Abbildung 49), dass bei höherem kardiovaskulären Risiko die Scores und die C-IMT stärker korrelieren. Diese Annahme zugrunde gelegt, ist die insgesamt niedrige Korrelation in der gesunden Studienpopulation darin begründet, dass wenige pathologische Werte vorliegen, die eine Korrelation verstärken würden. Genau darin besteht allerdings auch die Limitation dieser Annahme, da nicht genug Probanden ein erhöhtes Risiko aufweisen, um eine qualifizierte Aussage treffen zu können. Allerdings könnte die These auch die stärkere Korrelation bei den Männern im Vergleich zu den Frauen erklären, da diese mehr risikobehaftete Werte aufzeigen. Auf die gleiche Weise könnte auch die erhöhte Korrelation der BMI-Varianten erklärt werden. Wie in 4.2 gezeigt werden konnte, wird das kardiovaskuläre Risiko durch die BMI-Varianten höher eingestuft. Möglicherweise sind die BMI-Werte der Probanden verhältnismäßig höher als die entsprechenden Lipidwerte. Diese vermehrt pathologischen Werte bei den BMI-Varianten bilden so die Grundlage der zuvor genannten These. Da diese Vermutungen jedoch auf nicht eindeutig erkennbaren Trends beruhen, ist die Aussagekraft dieser These sehr gering und erfordert weitere Untersuchungen in größeren Studien, deren Population nicht nur auf ein gesundes Kollektiv beschränkt ist.

Aus den Abbildungen wird ebenso ersichtlich, dass ein hohes Risiko im Score recht zuverlässig mit einer erhöhten C-IMT einhergeht, während ein niedriges Scoreergebnis nicht automatisch mit niedrigen C-IMT-Werten assoziiert ist (insbesondere Abbildungen 42, 46, 47, 50, 51, 53 und 58). Ein Proband mit einer C-IMT unter 0,6 mm wird fast immer auch durch die Scores mit einem niedrigen Risiko eingeschätzt, allerdings werden Probanden mit hohen C-IMT-Werten häufig durch die Scores risikoarm eingeschätzt. Diese Feststellung führt vor Augen, dass sich die größte Divergenz in den Diagrammen im oberen linken Quadranten widerspiegelt, demnach bei niedrigem Scoreergebnis und gleichzeitig hohen C-IMT-Werten. Geht man davon aus, dass die C-IMT die kardiovaskulären Ereignisse zuverlässig vorhersagt, ist diese Beobachtung als Warnung anzunehmen. Ein niedriger Score kann ein doch erhöhtes kardiovaskuläres Risiko fälschlicherweise verbergen. Gleichzeitig spricht diese C-IMT Divergenz im niedrigen Scorebereich dafür, dass die C-IMT weitere Faktoren berücksichtigt, die

insbesondere an der frühen Entstehung der Atherosklerose mitwirken und in den Risikoscores jedoch nicht beachtet werden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass alle Scores höchstens moderat mit der C-IMT korrelieren. Die eine Risikoeinschätzungsmethode kann folglich nicht durch die andere ersetzt werden. Bei relativ gesund erscheinenden Menschen könnte eine ergänzende Modifikation der Risikoscores durch weiterführende Maßnahmen relevant sein, da zum Teil stark divergierende Risikoabschätzungen erfolgen. Diese Divergenzen fallen vor allem im unteren Risikobereich auf, in denen ein geringer Risikoscore mit einer durchaus erhöhten C-IMT vergesellschaftet sein kann. Bereits im niedrigen Scorebereich könnte eine Präzisierung durch weitere Modifikationen dazu führen, diesen Menschen frühzeitig eine Lebensstilveränderung nahe zu legen. In Anbetracht vieler weiterer Forschungsergebnissen ist es fraglich, ob die C-IMT-Messung die beste Methode einer Modifikation darstellt, sodass möglicherweise andere Methoden das Risiko noch präziser einschätzen.

5.1.4 Kardiovaskuläre Risikoparameter und C-IMT

Nach der Korrelationsanalyse zwischen den kardiovaskulären Risikoscores und der C-IMT ist es von Interesse, den Stellenwert der einzelnen Parameter genauer zu untersuchen, um zu erfahren, welche Scoreparameter für die Korrelationen zwischen Scores und C-IMT verantwortlich sind.

Die in 4.4.1 durchgeführte Korrelationsanalyse zwischen den einzelnen Risikoparametern und der C-IMT verdeutlicht den besonderen Einfluss des Alters auf die C-IMT. Häufig ist in der Literatur eine natürliche, mit dem Alter zusammenhängende Intima-Media-Verdickung an den Carotisarterien von 0,01 mm pro Jahr angegeben (O'Leary et al. 1992, Howard et al. 1993, Allan et al. 1997, Polak et al. 2011). Eine Studie von Groot et al. zeigte eine Zunahme von 0,004 mm pro Jahr bei der Kontrollgruppe im Vergleich zu Probanden mit familiärer Hypercholesterinämie (Groot et al. 2004). Zu dem gleichen Ergebnis kommen auch diese Daten der STRATEGY Studie. Aus allen Messungen geht ein Anstieg der Gefäßwanddicke von 0,004 mm pro Lebensjahr hervor. Hierbei ist zu bedenken, dass die C-IMT bei jedem Teilnehmer an nur einem Tag bestimmt wurde, sodass sich die

altersabhängige Veränderung nicht durch die einzelnen Individuen errechnet, sondern durch den Vergleich unterschiedlich alter Probanden. Außerdem ist dieser Wert lediglich für relativ gesunde Menschen repräsentativ und erklärt daher auch, warum die jährliche Gefäßwandverdickung in dieser Studie niedriger ist als in den meisten anderen Publikationen. Auch wenn der Einfluss des Alters geringer ist als in einigen anderen Studien, ist in dieser Studie von allen untersuchten Parametern das Alter der stärkste Prädiktor der C-IMT. Ein ähnliches Ergebnis erzielte eine iranische Studie, die ebenfalls die Beziehung zwischen anthropometrischen, biochemischen und Ernährungsdaten und C-IMT untersuchte. Hierbei stellten sich nur Alter und männliches Geschlecht als signifikante, unabhängige Prädiktoren von C-IMT heraus (Azarpazhooch et al. 2014). Anders als in der iranischen Studie ist der Zusammenhang zwischen C-IMT und männlichem Geschlecht in dieser Arbeit nicht signifikant, ein derartiger Trend wird jedoch bei Betrachtung der standardisierten Koeffizienten für Frauen und Männer ersichtlich (Abbildung 67, Abbildung 70).

In dieser Arbeit wird unter Einschluss aller Teilnehmer darüber hinaus ein signifikanter Zusammenhang des systolischen Blutdruckes, Gesamtcholesterins und LDL-Cholesterins zur C-IMT ersichtlich (Tabelle 13). Die signifikante Korrelation zwischen C-IMT und systolischem Blutdruck ist aufgrund der zuvor erwähnten Pathogenese der Atherosklerose nachvollziehbar. Ein erhöhter Blutdruck fördert durch die physikalischen Kräfte die Entstehung der Atherosklerose der Tunica Intima und ist Hauptrisikofaktor für die Mediahypertrophie (Bae et al. 2006, Won et al. 2008). Ebenso ist die signifikante Korrelation des Gesamtcholesterins und des LDL-Cholesterins eingängig. Das LDL-Cholesterin, als Hauptbestandteil des Gesamtcholesterins, ist ein zentrales Element der Atherogenese (Bergheanu et al. 2017). Auffällig ist, dass die Korrelationen des Gesamt- und des LDL-Cholesterins mit der C-IMT bei den Frauen nicht signifikant ist. Die Ursache hierfür könnte in einer vielfältigeren Atherogenese bei Frauen liegen, die unter anderem durch hormonelle Veränderungen bedingt ist (Noel Bairey Merz et al. 2003, Maas und Appelman 2010, Hodis et al. 2001). Der protektive Effekt der Östrogene ist hauptsächlich auf die Veränderung des Lipidprofils zurückzuführen, wobei auch andere lipidunabhängige Mechanismen diskutiert werden (Windler 2000, Hanke et al. 2002). Das erhöhte postmenopausale kardiovaskuläre Risiko kann durch eine

Hormonersatztherapie in einigen Fällen ausgeglichen werden (Whayne und Mukherjee 2015, Sood et al. 2014). In der STRATEGY Studie nehmen 22% der über 50-jährigen Frauen Hormonersatzpräparate. So könnten die prämenopausale Hormonsituation und auch die postmenopausale Hormonersatztherapie zu der insgesamt niedrigeren Risikoeinschätzung bei Frauen beitragen.

Das HDL-Cholesterin weist insbesondere bei den Frauen keine signifikante Korrelation zur C-IMT auf. Aus Abbildung 63 wird ersichtlich, dass kein klar gerichteter Zusammenhang vorliegt. Sowohl in dieser Abbildung als auch in der Korrelationstabelle (Tabelle 13) wird bei den Männern jedoch ein widererwartend positiver Zusammenhang angedeutet. Mit zunehmendem HDL-Cholesterinspiegel steigt folglich die C-IMT. Die bislang weitverbreitete Annahme, dass ein hohes HDL-Cholesterin stets mit einem geringen kardiovaskulären Risiko einhergeht (Gordon et al. 1989, Di Angelantonio et al. 2009, Barkowski und Frishman 2008) ist aktuell, zumindest für sehr hohe HDL-Cholesterinwerte, umstritten. Wilkins et al. konnten keine weitere kardiovaskuläre Risikoreduktion bei HDL-Cholesterinwerten über 90 mg/dl bei Männern und über 75 mg/dl bei den Frauen nachweisen. Den Untersuchungen von Qiu et al. zufolge ist die HDL vermittelte Cholesterin-Efflux-Kapazität invers mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert und ist unabhängig von der HDL-Cholesterin Konzentration (Qiu et al. 2017). Das Ausmaß des Benefits des HDL-Cholesterin ist somit nicht analog zur HDL-Cholesterin Konzentration zu werten.

Der ungerichtete Zusammenhang des HDL-Cholesterin zur C-IMT erklärt den ebenfalls nicht signifikanten Zusammenhang des Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Quotienten zur C-IMT.

Das Gesamtcholesterin korreliert stärker mit der C-IMT als das Non-HDL-Cholesterin. Dies erklärt sich durch die positive Korrelation zwischen HDL-Cholesterin und C-IMT. Die stärkere Korrelation des Non-HDL-Cholesterins zur C-IMT im Vergleich zum LDL-Cholesterin könnte darauf hindeuten, dass die Berücksichtigung von VLDL-Cholesterin zusätzlich zum LDL-Cholesterin für die Vorhersage einer subklinischen Atherosklerose von Bedeutung ist. In den Untersuchungen von Orakzai et al. war das Non-HDL-Cholesterin sogar stärker

mit einer subklinischer Atherosklerose assoziiert als alle anderen Lipidwerte (Orakzai et al. 2009).

Der annähernd signifikante Zusammenhang zwischen C-IMT und Triglyzeriden in der Gesamtpopulation unterstreicht die Bedeutung der Triglyzeride. Zugleich fällt auf, dass die Zusammenhänge bei Aufteilung in Männer und Frauen gegenläufig verlaufen. Bei den Frauen ist die negative Korrelation jedoch so gering und keineswegs signifikant, sodass dieser Zusammenhang kaum gerichtet zu beschreiben ist. Auch Lorbeer et al. konnten nur bei den Männern eine positive Korrelation zwischen Triglyzeriden und Aortenwandverdickung feststellen (Lorbeer et al. 2015).

Riccioni et al. zeigten, dass bei asymptomatischen Probanden mit C-IMT $\geq 0,8$ mm, BMI, Blutdruck, Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeride, Harnsäure, C-reaktives Protein und Fibrinogen signifikant höher waren als bei Probanden mit C-IMT $< 0,8$ mm (Riccioni et al. 2009). Diese Ergebnisse des Blutdruckes und der Blutlipide stimmen wie zuvor beschrieben mit denen der STRATEGY Studie überein. Für den BMI als Einzelparameter wird in dieser Arbeit jedoch kein Zusammenhang deutlich (Tabelle 13). Fließt er allerdings in die Scores mit ein, korrelieren diese Scorevarianten stärker mit der C-IMT als die laborchemischen Versionen (siehe 4.3.1). So ist dieses Ergebnis eines ungerichteten Zusammenhanges zwischen C-IMT und den anthropometrischen Daten BMI, Größe und Gewicht überraschend.

Die signifikante Korrelation des Taillenumfanges mit der C-IMT in der Gesamtpopulation zeigt allerdings, dass die C-IMT nicht ganz unabhängig von anthropometrischen Daten ist (Tabelle 14). Der BMI ist möglicherweise kein optimaler Marker für ungesunde Lebensweise, schließlich kann ein erhöhter BMI auch durch eine ausgeprägte Muskulatur zustande kommen. Außerdem ist die Fettverteilung im Körper entscheidend, so ist subkutane Fettspeicherung weniger risikobehaftet als viszerales Fett (Sironi et al. 2012). Daher stellt die Taillenumfangmessung, insbesondere bei gesunden Sportlern, wie sie auch unter den STRATEGY Teilnehmern vorkommen, möglicherweise einen besseren anthropometrischen Parameter zur kardiovaskulären Risikoeinstufung dar.

Bei der Korrelationsanalyse weiterer möglicher Risikofaktoren fällt der signifikante Zusammenhang der Nüchternnglucose mit der C-IMT auf. Bereits Unterschiede des Blutzuckerspiegels im Normalbereich bei gesunden Erwachsenen spiegeln sich in der C-IMT wider. Auch Thomas et al. wiesen eine signifikante Assoziation zwischen der Nüchternnglucose im oberen Normalbereich und der C-IMT nach (Thomas et al. 2004). Die Korrelation zwischen C-IMT und Nüchternnglucose in der STRATEGY Studie ist sogar stärker als die zwischen C-IMT und Gesamt- und LDL-Cholesterin. Folglich könnte eine präzisere Risikoeinschätzung erfolgen, wenn statt der dichotomen Erfragung einer Diabeteserkrankung, die Nüchternnglucose als kontinuierliche Variable in den Scores erfasst würde.

Die beiden Ernährungsparameter Obst + Gemüse und Fleisch + Wurstwaren scheinen in keinem Zusammenhang mit der C-IMT zu stehen. Der Alkohol hingegen ist bei den Männern signifikant mit der C-IMT korreliert. Diese Erkenntnis der STATEGY Studie wurde bereits publiziert (Zyriax et al. 2010).

In dem Regressionsmodell, in dem alle Parameter berücksichtigt werden, sind lediglich der Einfluss des Alters, des systolischen Blutdruckes und des Alkoholkonsums signifikant (Tabelle 15). Alle anderen Faktoren scheinen kaum die C-IMT vorhersagen zu können.

Durch den Ausschluss von Alter in dem Modell verändert sich der Einfluss einiger Parameter, die dadurch an Bedeutung gewinnen (Abbildung 70). Der zuvor vergleichbare Stellenwert von Blutdruck und Alkohol verändert sich zu Gunsten des Blutdruckes, der in diesem Modell für die C-IMT der stärkste Prädiktor ist. Verwunderlich ist, dass das LDL-Cholesterin in dem Modell mit Alter als Variable in einem negativen Zusammenhang mit der C-IMT steht (Abbildung 67), ohne die Variable Alter ist dieser Zusammenhang jedoch positiv (Abbildung 70). Diese Variation spricht für eine starke Interkorrelation zwischen Alter und LDL-Cholesterin, wie auch schon in Abbildung 69 veranschaulicht. Auffällig sind auch die Divergenzen zwischen den beiden Regressionsmodellen bei der Nüchternnglucose und dem HDL-Cholesterin, die ebenfalls auf Interdependenzen zum Alter und damit auch auf die altersabhängige Zunahme der Risikofaktoren hindeuten.

Die bekannte Zunahme an Risikofaktoren im Alter könnte hierbei eine Rolle spielen. In 5.1.1 wurde der Stellenwert des Alters als eigenständiger Risikofaktor bereits diskutiert. Auch diese Ergebnisse zeigen, dass die These, dass das Alter vielmehr als kumulierte Summe vieler Risikofaktoren gesehen werden kann, durchaus plausibel ist. Die altersabhängige C-IMT-Zunahme in dieser Studienpopulation ist geringer als in den meisten anderen Untersuchungen. Ein gesunder Lebensstil, wie ihn die meisten STRATEGY Studienteilnehmer befolgen, hat somit möglicherweise Einfluss auf die bislang dem Alter zugeschriebene Gefäßwandverdickung.

5.2 Methodische Diskussion und Limitationen

Die STRATEGY Studie weist verschiedene Limitationen auf und ist aus diversen Gründen nicht ohne Weiteres bundesweit übertragbar. Die Rekrutierung der Probanden erfolgte speziell im Großraum Hamburg, sodass diese Ergebnisse streng genommen lediglich auf eine großstädtische Bevölkerung übertragbar sind. Hinzu kommt die bereits erwähnte Selektionsbias des im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung gesünder lebenden Kollektivs mit den beschriebenen Ausschlusskriterien. Ein weiterer Kritikpunkt ist die binäre Aufteilung des Raucherstatus in Raucher und aktuell Nichtraucher, sodass Probanden, die noch nie geraucht haben mit den Exrauchern gleichgesetzt werden. Darüber hinaus basieren die Daten zur Ernährung und zum Alkoholkonsum auf Selbsteinschätzungen, wodurch die Objektivität eingeschränkt wird, sodass es auch hierbei zur Verzerrung kommen kann. Eine weitere Limitation besteht in der Stichprobengröße, die sicherlich oft zu klein ist, um signifikante Ergebnisse liefern zu können. Eine fehlende Signifikanz ist daher keineswegs immer mit einem fehlenden Zusammenhang gleichzusetzen.

Ferner sind bei der Scoreberechnung einige Limitationen zu verzeichnen. Manche Probanden sind aufgrund ihres Alters nicht für den ESC-SCORE geeignet, da dieser nur für 40- bis 65-Jährige zutrifft. Hinzu kommt, dass durch die Kategorieneinteilung im ESC-SCORE das Risiko eines Probanden möglicherweise zu hoch oder zu niedrig eingestuft wird, je nachdem ob sein Wert näher an der höheren oder niedrigeren Kategorie liegt. Zudem fallen einige Werte

der Probanden außerhalb des Wertebereiches der Scores, sodass das Risiko manchmal nicht adäquat berechnet werden kann.

Auch wenn für die Korrelationsanalyse von Scores und C-IMT einige pathologische Werte interessant wären, ist die Limitation des gesunden Kollektivs maßgeblich, damit die Scores errechnet werden können. Für Probanden mit kardiovaskulären Erkrankungen sind die Scores ungeeignet. Das Studiendesign der STRATEGY Studie erlaubt trotz nachgewiesener Korrelation zwischen Scores und C-IMT keine Aussage über Ursache und Wirkung.

Die multiple lineare Regression beruht auf Annahmen, die zum Teil nicht vollständig erfüllt wurden. Einige unabhängige Variablen zeigen keinen linearen Zusammenhang mit der abhängigen Variablen, dennoch wurden sie in die Regressionsanalyse mit eingeschlossen. Dadurch ist die Genauigkeit der Vorhersage gemindert.

5.3 Schlussfolgerung und Ausblick

Kardiovaskuläre Risikoscores, als einfache Methode einer Erfassung von Risikofaktoren und die C-IMT-Messung, als Maß anatomischer Veränderung durch den Einfluss von Risikoparametern, sind in ihren Aussagen nicht identisch. Die kardiovaskuläre Risikoeinschätzung ist durchaus etwas unterschiedlich, sodass eine Kombination der beiden Methoden als sinnvoll erachtet werden kann.

Alle drei Scores korrelieren in ähnlichem Maß mit der C-IMT, was unter anderem auf kausale Risikofaktoren der Atherosklerose, wie LDL-Cholesterin und Bluthochdruck zurückzuführen ist. Dennoch kommt es zu Divergenzen zwischen Scores und C-IMT vor allem im Bereich der geringen Risikoeinstufungen der Scores, sodass durch eine Fehleinschätzung eines vermeintlich gesunden und risikoarmen Probanden ein Hochrisikopatient übersehen werden kann. Gerade in der Gruppe des niedrigen Risikos könnte die Kombination der Methoden erfolgsversprechend sein.

Abgesehen von den nachweisbaren inhaltlichen Divergenzen, unterscheiden sich die beiden Risikoeinschätzungsmethoden auch in ihren Nutzen zur Primärprävention. Die Scores verdeutlichen sehr anschaulich welcher Parameter

verbessert werden sollten. Die C-IMT-Messung, die bereits anatomisch nachweisbare Veränderungen misst, zeigt dem Probanden das Resultat seiner Lebensstilführung. Ein pathologischer Gefäßzustand könnte als warnendes Signal dem Probanden die Dringlichkeit einer Lebensstiländerung demonstrieren. Des Weiteren kann die C-IMT-Messung durch ihre Objektivität als Entscheidungshilfe dienen, wenn es um Fragen der medikamentösen Intervention geht.

Zu überlegen ist, ob ein Screening Verfahren, ähnlich dem Mammografie-screening, das über das Einwohnermeldeamt Frauen anschreibt (Bundesumweltministeriums 2002), das kardiovaskuläre Risiko in der Bevölkerung auf Dauer senken könnte. Ein Score in Kombination mit einer C-IMT-Messung könnte, analog zu den Empfehlungen der ESC Präventionsleitlinien, zu einem therapeutischen Stufenprogramm führen. Dieses Programm könnte über Beratung zur Lebensstiländerung in den Bereichen Ernährung und sportliche Aktivität bis hin zur medikamentösen Intervention mit Statinen oder Antihypertensiva gezielt Einfluss nehmen. Die Probanden, die vor allem im niedrigen Risikobereich liegen und selten zum Arzt gehen, da kein Krankheitsgefühl besteht, könnten über ein Screeningprogramm gezielt einer Stufenprävention zugeführt werden. Es würde nicht nur die Lebensqualität des einzelnen erhöhen, sondern auch erhebliche, volkswirtschaftliche Kosten sparen.

Erforderlich ist allerdings die Entwicklung von Scores, die gesunde Probanden in ihrem Risikoprofil besser einstufen. Auch ist die Frage zu klären, ob die C-IMT-Messung tatsächlich eine geeignete Ergänzung zu den Scores bedeutet oder ob andere Messungen, wie z.B. der Knöchel-Arm-Index oder laborchemische Bestimmungen wie CRP oder Homocystein einen größeren Mehrwert darstellen. Größere randomisierte Studien zu diesem Thema sind erforderlich, um die Herausforderung der kardiovaskulären Risikoeinschätzung zu meistern.

6 Zusammenfassung

Hintergrund: Atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen, insbesondere die koronare Herzkrankheit, zählen in Deutschland und anderen Industrieländern zu den führenden Todesursachen (Statistisches Gesundheitsamt 2015, Mosca et al. 1997). So erscheint es sinnvoll, das Gesamtrisiko eines Patienten als Summe seiner Risikofaktoren zu kennen, um gezielt zu intervenieren oder auch präventiv tätig zu werden. Dieses Gesamtrisiko wird schon seit längerer Zeit durch kardiovaskuläre Risikoscores ermittelt, die sich international etabliert haben. Seit ca. 30 Jahren ist aber auch der Zusammenhang zwischen Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis und dem kardiovaskulären Risiko bekannt (Pignoli et al. 1986). Die C-IMT-Messung ist mittlerweile eine Standardmethode zur Erfassung des kardiovaskulären Risikos. Ziel dieser Arbeit ist es, die Korrelation der C-IMT-Messung mit den bestehenden Risikoscores in einer gesunden Population zu überprüfen und die Aussagen der beiden Präventionsansätze zu vergleichen und kritisch zu beleuchten.

Methodik: Als Studienpopulation dienen 213 gesunde Männer und Frauen der STRATEGY Studie im Alter von 30-70 Jahren. In dieser Querschnittsstudie wurden anthropometrische Daten, Blutwerte, Lebensstilfaktoren erhoben und die C-IMT mehrmalig an einem Tag gemessen. Anhand der Daten der STRATEGY Studie wurde das kardiovaskuläre Risiko der Probanden mittels der drei Scores, Framingham Risk Score, PROCAM-Score und ESC-SCORE, berechnet und die Korrelation zur C-IMT statistisch überprüft.

Ergebnisse: Alle untersuchten Varianten der drei Scores FRS, PROCAM und ESC-SCORE korrelieren ähnlich moderat mit der C-IMT, wobei die anthropometrischen Varianten des FRS und PROCAM etwas besser mit der C-IMT korrelieren als die Varianten mit laborchemischen Daten. Der PROCAM-Gesundheitstest (Lipid-Version) weist den niedrigsten Zusammenhang zur C-IMT auf ($r = 0,48$), die FRS-Variante mit anthropometrischen Daten korreliert am stärksten mit der C-IMT ($r = 0,53$). Das Scorerisiko der Männer korreliert deutlich besser mit der C-IMT als das der Frauen. Für die Korrelation zwischen den beiden Risikoeinschätzungsmethoden scheinen Alter, systolischer Blutdruck, Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin hauptverantwortlich zu sein. Die

Ergebnisse der Scores und der C-IMT-Messung zeigen teilweise abweichenden Risikoeinschätzungen bei diesen gesunden Probanden. Auffällig ist insbesondere die Risikoeinschätzung im niedrigen Scorebereich bei Studienteilnehmern mit deutlich erhöhten C-IMT-Werten.

Diskussion: Um gesunden Menschen eine gezielte Primärprävention zuzuführen, ist eine noch exaktere Risikoeinstufung notwendig, die das individuelle Risiko präziser erfasst. Die Kombination eines Risikoscores mit der C-IMT-Messung, die das anatomische Maß der vaskulären Veränderung durch kardiovaskuläre Risikofaktoren darstellt, ist als Option zu prüfen. Die Mortalität der kardiovaskulären Erkrankungen kann dadurch gesenkt werden, dass Menschen möglichst früh ein Bewusstsein für einen gesunden Lebensstil entwickeln. Prävention darf nicht erst dann beginnen, wenn bereits pathologische Werte vorliegen und das kardiovaskuläre Risiko längst erhöht ist.

7 Summary

Background: Arteriosclerotic disease is the most common cause of death in the western world. It would therefore seem appropriate to assess the patients' overall risk in order to allow a targeted intervention at an early stage. One method of cardiovascular risk assessment is to calculate cardiovascular risk scores. For about 30 years the relationship between intima-media thickness of the common carotid artery and cardiovascular risk has been known (Pignoli et al. 1986). C-IMT measurement has become a standard method for assessing cardiovascular risk. The aim of this work is to investigate the correlation of the C-IMT measurement with the existing risk scores in a healthy population and to compare and critically illuminate the statements of the two prevention approaches.

Methods: The Stress, Atherosclerosis and ECG Study (STRATEGY) is a cross-sectional study of selectively healthy 107 women and 106 men evenly distributed between 30 and 70 years. Anthropometric data, blood values, lifestyle factors were collected and the C-IMT was determined by B-mode ultrasonography according to the standardized protocol of the Study of Health in Pomerania. The cardiovascular risk of the probands was calculated using three scores, Framingham Risk Score, PROCAM-Score and ESC-SCORE, and the correlation to the C-IMT was statistically examined.

Results: All investigated variants of the three scores FRS, PROCAM and ESC-SCORE correlate moderately with the C-IMT, whereby the anthropometric variants of the FRS and PROCAM correlate slightly better with the C-IMT than the variants with laboratory chemical data. The PROCAM health test (lipid version) has the lowest correlation with C-IMT ($r = 0.48$), the FRS variant with anthropometric data correlates most strongly with C-IMT ($r = 0.53$). The scoring risk of men correlates significantly better with the C-IMT than the one of women. Age, systolic blood pressure, total cholesterol and LDL cholesterol seem to be mainly responsible for the correlation between the two risk assessment methods. The results of the scores and the C-IMT measurement show partially different risk assessments for these healthy volunteers. Particularly noticeable is the deviating risk assessment of the study participants with low scores but elevated C-IMT values.

Discussion: In order to provide healthy people with targeted primary prevention, an even more precise risk classification is necessary, which records the individual risk more precisely. The combination of a risk score with the C-IMT measurement, which represents the anatomical measure of the vascular change caused by cardiovascular risk factors, should be examined as an option. The mortality rate of cardiovascular disease can be reduced by developing awareness of a healthy lifestyle as early as possible. Prevention must not only begin when pathological values are already present and the cardiovascular risk has long been increased.

8 Abkürzungsverzeichnis

B

BMI Body-Mass-Index
BZ Blutzucker

C

C-IMT Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis (carotid intima-media-thickness)
CRP C-reaktives Protein
CVD kardiovaskuläre Erkrankungen (cardiovascular disease)

E

ESC European Society of Cardiology
ESC-SCORE European Society of Cardiology- Systematic COronary Risk Evaluation

F

FRS Framingham Risk Score

G

GC Gesamtcholesterin
GC/HDL Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient

H

HDL-C High Density Lipoprotein Cholesterin

I

IMT Intima-Media-Dicke

K

KHK koronare Herzkrankheit

L

LDL-C Low Density Lipoprotein Cholesterin

P

PROCAM Prospective Cardiovascular Münster Study

S

SNP Single Nukleotide Polymorphism
STRATEGY Stress Atherosclerosis and ECG Study

V

VLDL-C Very Low Density Lipoprotein Cholesterin

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Parameter der kardiovaskulären Risikoscores mit Grenzbereichen ...	25
Tabelle 2: Daumenregel zur Interpretation der Größe eines Korrelationskoeffizienten.....	27
Tabelle 3: Charakteristika der Studienpopulation bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren	31
Tabelle 4: Endpunkte der kardiovaskulären Risikoscores	36
Tabelle 5: Durchschnittliche Scorewerte der Studienpopulation.....	37
Tabelle 6: Vergleich der Risikoeinschätzung zwischen den Scorevarianten	39
Tabelle 7: Korrelationskoeffizienten der FRS- und PROCAM-Varianten.....	40
Tabelle 8: Korrelationskoeffizienten der ESC-SCORE-Varianten.....	41
Tabelle 9: Kategorien der Risikoeinstufung der kardiovaskulären Risikoscores im Vergleich.....	46
Tabelle 10: Korrelationen: C-IMT und kardiovaskuläre Risikoscores	49
Tabelle 11: Korrelationen: C-IMT und kardiovaskuläre Risikoscores + Fisher's-Z-Transformation.....	50
Tabelle 12: Test auf Unterschied der Fisher's Z-Werte der Korrelationen zwischen C-IMT und Scores	51
Tabelle 13: Korrelationen zwischen Risikoparametern und C-IMT	59
Tabelle 14: Korrelationen zwischen weiteren möglichen Risikoparametern und C-IMT	61
Tabelle 15: Multiple lineare Regressionsanalyse	69
Tabelle 16: Multiple lineare Regressionsanalyse ohne Alter	72
Tabelle 17: Empfehlungen der ESC-Leitlinien 2016.....	76
Tabelle 18: Mittelwerte aus der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)	77
Tabelle 19: Kardiovaskuläres Gesamtrisiko und Empfehlungen der Taskforce und ESC-Leitlinien	85
Tabelle 20: Nachgeordnete Risikofaktoren der internationalen Taskforce	124

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathogenese der Atherosklerose	7
Abbildung 2: Bifurkation der Arteria carotis communis	8
Abbildung 3: Darstellung der C-IMT-Messung.....	13
Abbildung 4: Internetversion des FRS (Lipide)	15
Abbildung 5: Internetversion des FRS (BMI)	16
Abbildung 6: Internetversion des PROCAM-Gesundheitstests.....	17
Abbildung 7: Internetversion des PROCAM-Schnelltests	18
Abbildung 8: ESC-SCORE (2012-GC)	20
Abbildung 9: ESC-SCORE (2012-GC/HDL)	21
Abbildung 10: ESC-SCORE (2016-GC) für Niedrigrisikoländer.....	23
Abbildung 11: ESC-SCORE (2016-GC) für Hochrisikoländer.....	24
Abbildung 12: Altersverteilung bei Männern und Frauen.....	29
Abbildung 13: Anzahl der Probanden in den entsprechenden Altersgruppen bei Männern und Frauen	29
Abbildung 14: Anteil der Raucher bei Männern und Frauen.....	30
Abbildung 15: Systolischer Blutdruck bei Männern und Frauen	32
Abbildung 16: Gesamtcholesterin bei Männern und Frauen	32
Abbildung 17: LDL-Cholesterin bei Männern und Frauen	33
Abbildung 18: HDL-Cholesterin bei Männern und Frauen.....	33
Abbildung 19: Triglyzeride bei Männern und Frauen.....	34
Abbildung 20: BMI bei Männern und Frauen	34
Abbildung 21: C-IMT bei Männern und Frauen	35
Abbildung 22: Mittelwerte der C-IMT in verschiedenen Altersgruppen.....	35
Abbildung 23: Mittelwerte der Scores bei Männern und Frauen.....	38
Abbildung 24: Korrelation der FRS-Varianten	41
Abbildung 25: Korrelation der PROCAM-Varianten.....	42
Abbildung 26: Korrelation der ESC-SCORE (Gesamtcholesterin)-Varianten	43
Abbildung 27: Korrelation der ESC-SCORE (Gesamtcholesterin)-Varianten ohne Ausreißer.....	43
Abbildung 28: Korrelation der ESC-SCORE-Varianten (2012-Gesamtcholesterin) und (2012-Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient)	43

Abbildung 29: Korrelation der ESC-SCORE-Varianten (2012-Gesamtcholesterin) und (2012-Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient) ohne Ausreißer	43
Abbildung 30: Korrelation der ESC-SCORE-Varianten (2012-Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient) und (2016-Gesamtcholesterin)	43
Abbildung 31: Korrelation der ESC-SCORE-Varianten (2012-Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient) und (2016-Gesamtcholesterin) ohne Ausreißer	43
Abbildung 32: Korrelation der laborchemischen Scorevarianten des FRS und PROCAM.....	44
Abbildung 33: Korrelation der anthropometrischen Scorevarianten des FRS und PROCAM.....	45
Abbildung 34: Risikoeinstufung durch den FRS (BMI)	46
Abbildung 35: Risikoeinstufung durch den FRS (Lipide)	46
Abbildung 36: Risikoeinstufung durch den PROCAM (BMI)	47
Abbildung 37: Risikoeinstufung durch den PROCAM (Lipide).....	47
Abbildung 38: Risikoeinstufung durch den ESC-SCORE (2012-Gesamtcholesterin)	47
Abbildung 39: Risikoeinstufung durch den ESC-SCORE (2012-Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient)	47
Abbildung 40: Risikoeinstufung durch den ESC-SCORE (2016-Gesamtcholesterin)	48
Abbildung 41: Lineare Regression: FRS (Lipide) und C-IMT bei Frauen	52
Abbildung 42: Lineare Regression: FRS (Lipide) und C-IMT bei Männern.....	52
Abbildung 43: Lineare Regression: FRS (Lipide) und C-IMT bei Männern ohne Ausreißer	53
Abbildung 44: Lineare Regression: FRS (BMI) und C-IMT bei Männern.....	53
Abbildung 45: Lineare Regression: FRS (BMI) und C-IMT bei Frauen.....	53
Abbildung 46: Lineare Regression: PROCAM (Lipide) und C-IMT bei Frauen.....	54
Abbildung 47: Lineare Regression: PROCAM (Lipide) und C-IMT bei Männern ..	54
Abbildung 48: Lineare Regression: PROCAM (Lipide) und C-IMT bei Männern ohne Ausreißer	54

Abbildung 49: Lineare Regression: PROCAM (Lipide) und C-IMT bei Frauen ohne Ausreißer	54
Abbildung 50: Lineare Regression: PROCAM (BMI) und C-IMT bei Männern	55
Abbildung 51: Lineare Regression: PROCAM (BMI) und C-IMT bei Frauen	55
Abbildung 52: Lineare Regression: ESC-SCORE (2012-Gesamtcholesterin) und C-IMT bei Männern.....	56
Abbildung 53: Lineare Regression: ESC-SCORE (2012-Gesamtcholesterin) und C-IMT bei Frauen	56
Abbildung 54: Lineare Regression: ESC-SCORE (2012-Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient) und C-IMT bei Männern.....	56
Abbildung 55: Lineare Regression: ESC-SCORE (2012- Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient) und C-IMT bei Frauen.....	56
Abbildung 56: Lineare Regression: ESC-SCORE (2012- Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient) und C-IMT bei Männern ohne Ausreißer	57
Abbildung 57: Lineare Regression: ESC-SCORE (2016-Gesamtcholesterin) und C-IMT bei Männern.....	57
Abbildung 58: Lineare Regression: ESC-SCORE (2016-Gesamtcholesterin) und C-IMT bei Frauen	57
Abbildung 59: Lineare Regression: Alter und C-IMT	62
Abbildung 60: Lineare Regression: Systolischer Blutdruck und C-IMT	63
Abbildung 61: Lineare Regression: Gesamtcholesterin und C-IMT	63
Abbildung 62: Lineare Regression: LDL-Cholesterin und C-IMT.....	64
Abbildung 63: Lineare Regression: HDL-Cholesterin und C-IMT	65
Abbildung 64 : Lineare Regression: Gesamtcholesterin/HDL-Cholesterin-Quotient und C-IMT.....	65
Abbildung 65: Lineare Regression: BMI und C-IMT	67
Abbildung 66: Lineare Regression: Triglyzeride und C-IMT	66
Abbildung 67: Standardisierte Koeffizienten der multiplen Regressionsanalyse ..	70
Abbildung 68: Alter und systolischer Blutdruck.....	71
Abbildung 69: Alter und LDL-Cholesterin	71
Abbildung 70: Standardisierte Koeffizienten der Regressionsanalyse ohne Alter	73
Abbildung 71: Myokardinfarkt mortalität in Deutschland zwischen 2011 und 2015	81
Abbildung 72: PROCAM-Score und KHK-Prävalenz.....	90

11 Literaturverzeichnis

Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ, Fowkes FGR (1997) Relationship Between Carotid Intima-Media Thickness and Symptomatic and Asymptomatic Peripheral Arterial Disease. The Edinburgh Artery Study. *Stroke* 28 (2):348–353.

Alpsoy S, Akyuz A, Erfan G, Akkoyun DC, Topcu B, Guzel S et al. (2014) Atherosclerosis, some serum inflammatory markers in psoriasis. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia: organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia* 149 (2):167–175.

Al-Shali K, House AA, Hanley AJG, Khan HMR, Harris SB, Mamakeesick M et al. (2005) Differences between carotid wall morphological phenotypes measured by ultrasound in one, two and three dimensions. *Atherosclerosis* 178 (2):319–325.

Anderson KM, Odell PM, Wilson PWF, Kannel WB (1991) Cardiovascular disease risk profiles. *American Heart Journal* 121 (1):293–298.

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (2013) Kurzfassung der Leitlinie "Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes: Therapie". [Online im Internet.] URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-001g.html> [Stand: 03.12.2017].

Assmann G, Cullen P, Fruchart J-C, Greten H, Naruszewicz M, Olsson A et al. (2005) Implications of emerging risk factors for therapeutic intervention. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* 15 (5):373–381.

Assmann G, Cullen P, Schulte H (2002) Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation* 105 (3):310–315.

Assmann G, Schulte H, Cullen P, Seedorf U (2007) Assessing risk of myocardial infarction and stroke. New data from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *European journal of clinical investigation* 37 (12):925–932.

Assmann-Stiftung für Prävention (2014) PROCAM-Tests. [Online im Internet.] URL: <http://www.assmann-stiftung.de/procam-studie/procam-tests/> [Stand: 29.11.2017].

Azarpazhooh MR, Kazemi-Bajestani SMR, Esmaeili H, Vedadian P, Ebrahimi M, Parizadeh SMR et al. (2014) Cardiovascular Risk Factors and Nutritional Intake are not Associated with Ultrasound-defined Increased Carotid Intima Media Thickness

in Individuals Without a History of Cardiovascular Events. *International Journal of Preventive Medicine* 5 (11):1412–1421.

Barkowski RS, Frishman WH (2008) HDL metabolism and CETP inhibition. *Cardiology in review* 16 (3):154–162.

Bergheanu SC, Bodde MC, Jukema JW (2017) Pathophysiology and treatment of atherosclerosis. Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation* 25 (4):231–242.

Bian F, Yang X, Zhou F, Wu P-H, Xing S, Xu G et al. (2014) C-reactive protein promotes atherosclerosis by increasing LDL transcytosis across endothelial cells. *British journal of pharmacology* 171 (10):2671–2684.

Bohlscheid-Thomas S, Hoting I, Boeing H, Wahrendorf J (1997a) Reproducibility and relative validity of energy and macronutrient intake of a food frequency questionnaire developed for the German part of the EPIC project. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. International journal of epidemiology* 26 Suppl 1:71-81.

Bohlscheid-Thomas S, Hoting I, Boeing H, Wahrendorf J (1997b) Reproducibility and relative validity of food group intake in a food frequency questionnaire developed for the German part of the EPIC project. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. International journal of epidemiology* 26 Suppl 1:59-70.

Bortz J (1993) *Statistik für Sozialwissenschaftler*, 4. Aufl., Bd. XIV, Springer, Berlin.

Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE (1997) Common Carotid Intima-Media Thickness and Risk of Stroke and Myocardial Infarction. The Rotterdam Study. *Circulation* 96 (5):1432–1437.

Bundesumweltministeriums (2002) Brustkrebsfrüherkennungsprogramm (Mammographie-Screening). [Online im Internet.] URL: <http://www.bmub.bund.de/themen/atomenergie-strahlenschutz/strahlenschutz/medizin/frueherkennung/brustkrebsfrueherkennungsprogramm-mammographie-screening/> [Stand: 06.03.2018].

Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX (1997) Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall

thickness and major risk factors. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *American journal of epidemiology* 146 (6):483–494.

Connor WE, Cerqueira MT, Connor RW, Wallace RB, Malinow MR, Casdorph HR (1978) The plasma lipids, lipoproteins, and diet of the Tarahumara indians of Mexico. *The American journal of clinical nutrition* 31 (7):1131–1142.

Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, Backer G de et al. (2003) Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe. The SCORE project. *European heart journal* 24 (11):987–1003.

Costantino S, Paneni F, Cosentino F (2016) Ageing, metabolism and cardiovascular disease. *The Journal of physiology* 594 (8):2061–2073.

Craven TE, Ryu JE, Espeland MA, Kahl FR, McKinney WM, Toole JF et al. (1990) Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. A case-control study. *Circulation* 82 (4):1230–1242.

D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB (2008) General cardiovascular risk profile for use in primary care. The Framingham Heart Study. *Circulation* 117 (6):743–753.

Den Ruijter HM, Peters SAE, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ et al. (2012) Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction. A meta-analysis. *JAMA* 308 (8):796–803.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, European Society of Cardiology (2012) ESC Pocket-Leitlinie: Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Version 2012). [Online im Internet.] URL: http://leitlinien.dgk.org/files/PL_Pr%C3%A4vention_Internet_13.pdf [Stand: 29.11.2017].

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, European Society of Cardiology (2016) ESC Pocket-Leitlinie: Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Version 2016). [Online im Internet.] URL: <https://leitlinien.dgk.org/2017/pocket-leitlinie-praevention-von-herz-kreislauf-erkrankungen-version-2016/> [Stand: 29.11.2017].

Empana JP, Ducimetiere P, Arveiler D, Ferrieres J, Evans A, Ruidavets JB et al. (2003) Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? The PRIME Study. *European heart journal* 24 (21):1903–1911.

Engelen L, Ferreira I, Stehouwer CD, Boutouyrie P, Laurent S (2013) Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking. Relation with risk factors. *European heart journal* 34 (30):2368–2380.

Erbel R, Möhlenkamp S, Moebus S, Schmermund A, Lehmann N, Stang A et al. (2010) Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis. The Heinz Nixdorf Recall study. *Journal of the American College of Cardiology* 56 (17):1397–1406.

Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, O'Leary DH, Bild DE, Bluemke DA et al. (2008) Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Archives of internal medicine* 168 (12):1333–1339.

Framingham Heart Study (2017) Cardiovascular Disease (10-year risk). [Online im Internet.] URL: <https://www.framinghamheartstudy.org/risk-functions/cardiovascular-disease/10-year-risk.php#> [Stand: 29.11.2017].

Galkina E, Ley K (2009) Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis (*). *Annual review of immunology* 27:165–197.

Gepner AD, Young R, Delaney JA, Tattersall MC, Blaha MJ, Post WS et al. (2015) Comparison of coronary artery calcium presence, carotid plaque presence, and carotid intima-media thickness for cardiovascular disease prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation. Cardiovascular imaging* 8 (1).

Ghehi C, Gabillard D, Moh R, Badje A, Kouamé GM, Ooutara E et al. (2017) High correlation between Framingham equations with BMI and with lipids to estimate cardiovascular risks score at baseline in HIV-infected adults in the Temprano trial, ANRS 12136 in Côte d'Ivoire. *PloS one* 12 (6):e0177440.

Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R et al. (2014) 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 63 (25 Pt B):2935–2959.

Groot Ed, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart J-C, Kastelein JJP (2004) Measurement of Arterial Wall Thickness as a Surrogate Marker for Atherosclerosis. *Circulation* 109 (23 suppl 1):III-33-III-38.

- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB et al. (2004) Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 110 (2):227–239.
- Gupta SK, Sawhney RC, Rai L, Chavan VD, Dani S, Arora RC et al. (2011) Regression of coronary atherosclerosis through healthy lifestyle in coronary artery disease patients--Mount Abu Open Heart Trial. *Indian heart journal* 63 (5):461–469.
- Halle M (2012) Zellen fahren gerne Fahrrad. Mit gesunden Gefäßen länger jung bleiben, 1. Aufl., Mosaik-Verl., München.
- Hambrecht R, Albus C, Halle M, Landmesser U, Löllgen H, Schuler GC, Perings S (2017) Kommentar zu den neuen Leitlinien (2016) der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur kardiovaskulären Prävention. *Kardiologie* 11 (1):21–26.
- Hanke A, Tosch A, Lenz C, Finking G, Weidemann W (2002) Wirkung von Östrogenen und Androgenen im arteriellen Gefäßsystem – Stellenwert in der Primär- und Sekundärprävention der koronaren Herzerkrankungen. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 53 (2):38–44. [Online im Internet.] URL: http://www.zeitschrift-sportmedizin.de/fileadmin/content/archiv2002/heft02/a01_0202.pdf [Stand: 25.02.2018].
- Hense H (2003) Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany—results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *European heart journal* 24 (10):937–945.
- Herold G (2018) Innere Medizin, Herold Verlag, Köln, S. 238.
- Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP (1998) The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Annals of internal medicine* 128 (4):262–269.
- Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, Shoupe D, Sevanian A, Mahrer PR et al. (2001) Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of internal medicine* 135 (11):939–953.
- Howard G, Sharrett AR, Heiss G, Evans GW, Chambless LE, Riley WA, Burke GL (1993) Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke* 24 (9):1297–1304.

Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR (2012) Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events. A meta-analysis. *Atherosclerosis* 220 (1):128–133.

Jackson R, Lawes CMM, Bennett DA, Milne RJ, Rodgers A (2005) Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *The Lancet* 365 (9457):434–441.

Keil U, Fitzgerald AP, Gohlke H, Wellmann J, Hense HW (2005) Risikoabschätzung tödlicher Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Die neuen SCORE-Deutschland-Tabellen für die Primärprävention. *Deutsches Ärzteblatt* 102 (25):A1808- A1812. [Online im Internet.] URL: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/47409/Risikoabschaetzung-toedlicher-Herz-Kreislauf-Erkrankungen-Die-neuen-SCORE-Deutschland-Tabellen-fuer-die-Primaerpraevention> [Stand: 25.01.2018].

Lampert T, Lippe E von der, Müters S (2013) Verbreitung des Rauchens in der Erwachsenenbevölkerung in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 56 (5):802–808.

Lau K-K, Chan Y-H, Yiu K-H, Tam S, Li S-W, Lau C-P, Tse H-F (2008) Incremental predictive value of vascular assessments combined with the Framingham Risk Score for prediction of coronary events in subjects of low-intermediate risk. *Postgraduate medical journal* 84 (989):153–157.

Lorbeer R, Schneider T, Quadrat A, Kühn J-P, Dörr M, Völzke H et al. (2015) Cardiovascular risk factors and thoracic aortic wall thickness in a general population. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR* 26 (5):635–641.

Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzer M (2010) Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *European heart journal* 31 (16):2041–2048.

Loy T (2015) Wie werden die Koeffizienten in der linearen Regression interpretiert? - Statistik und Beratung - Daniela Keller. [Online im Internet.] URL: <http://www.statistik-und-beratung.de/2015/06/wie-werden-die-koeffizienten-in-der-linearen-regression-interpretiert/> [Stand: 31.12.2017].

Lüdemann J, Piek M, Wood WG, Meyer S, Greiner B, John U, Hense HW (2000) Methoden zur Qualitätssicherung im medizinischen Untersuchungsbereich

epidemiologischer Feldstudien. Die "Study of Health in Pomerania" (SHIP). Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany)) 62 (4):234–243.

Maas AHEM, Appelman YEA (2010) Gender differences in coronary heart disease. Netherlands Heart Journal 18 (12):598–602.

Mensink GBM, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C (2013) Übergewicht und Adipositas in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 56 (5):786–794.

Mikael LdR, Paiva AMGd, Gomes MM, Sousa ALL, Jardim PCBV, Vitorino PVdO et al. (2017) Vascular Aging and Arterial Stiffness. Arquivos brasileiros de cardiologia 109 (3):253–258.

Mosca L, Manson JE, Sutherland SE, Langer RD, Manolio T, Barrett-Connor E (1997) Cardiovascular Disease in Women. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. Circulation 96 (7):2468–2482.

Muller-Nordhorn J (2004) Regional variation and time trends in mortality from ischaemic heart disease. East and West Germany 10 years after reunification. Journal of Epidemiology & Community Health 58 (6):481–485.

Myers L, Sirois MJ (2006) Differences between Spearman Correlation Coefficients. In: Encyclopedia of statistical sciences. Samuel Kotz, N. Balakrishnan, Campbell B. Read und Brani Vidakovic (Hg.). 2. Aufl. Hoboken, N.J.: Wiley-Interscience. [Online im Internet.] URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/0471667196.ess5050/full> [Stand: 11.12.2017Uhr].

Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T et al. (2010) Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk. The ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. Journal of the American College of Cardiology 55 (15):1600–1607.

Nambi V, Chambless L, He M, Folsom AR, Mosley T, Boerwinkle E, Ballantyne CM (2012) Common carotid artery intima-media thickness is as good as carotid intima-media thickness of all carotid artery segments in improving prediction of coronary heart disease risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. European heart journal 33 (2):183–190.

Neuhauser H, Thamm M, Ellert U (2013) Blutdruck in Deutschland 2008–2011. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 56 (5):795–801.

Noel Bairey Merz C, Johnson BD, Sharaf BL, Bittner V, Berga SL, Braunstein GD et al. (2003) Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women. A report from the NHLBI-sponsored WISE study. Journal of the American College of Cardiology 41 (3):413–419.

O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK et al. (1992) Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. Stroke 23 (12):1752–1760.

O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK (1999) Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. The New England journal of medicine 340 (1):14–22.

Orakzai SH, Nasir K, Blaha M, Blumenthal RS, Raggi P (2009) Non-HDL cholesterol is strongly associated with coronary artery calcification in asymptomatic individuals. Atherosclerosis 202 (1):289–295.

Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. (2016) 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). European heart journal 37 (29):2315–2381.

Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R (1986) Intimal plus medial thickness of the arterial wall. A direct measurement with ultrasound imaging. Circulation 74 (6):1399–1406.

Polak JF, Pencina MJ, O'Leary DH, D'Agostino RB (2011) Common carotid artery intima-media thickness (IMT) progression as a predictor of stroke in MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). Stroke; a journal of cerebral circulation 42 (11):3017–3021.

Postler J, Bosy-Westphal A, Hitze B, Pfeuffer M, Müller M (2007) Vergleich dreier kardiovaskulärer Risiko- scores (Framingham- score, PROCAM- score, SCORE - Deutschland) und des metabolischen Syndroms bei Erwachsenen der Kieler Adipositas-Präventionsstudie (KOPS). *Akt Ernähr Med* 32 (6):307–314.

Qiu C, Zhao X, Zhou Q, Zhang Z (2017) High-density lipoprotein cholesterol efflux capacity is inversely associated with cardiovascular risk. A systematic review and meta-analysis. *Lipids in health and disease* 16 (1):212.

Raiko JRH, Magnussen CG, Kivimäki M, Taittonen L, Laitinen T, Kähönen M et al. (2010) Cardiovascular risk scores in the prediction of subclinical atherosclerosis in young adults. Evidence from the cardiovascular risk in a young Finns study. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology* 17 (5):549–555.

Riccioni G, D'Orazio N, Palumbo N, Bucciarelli V, Di Ilio E, Bazzano LA, Bucciarelli T (2009) Relationship between plasma antioxidant concentrations and carotid intima-media thickness. The Asymptomatic Carotid Atherosclerotic Disease In Manfredonia Study. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology* 16 (3):351–357.

Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR (2002) Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *The New England journal of medicine* 347 (20):1557–1565.

Robert Koch Institut (2015a) Gesundheit in Deutschland 2015. Kapitel 11: Was sind die wichtigsten Ergebnisse? [Online im Internet.] URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GesInDtld/gesundheit_in_deutschland_2015.html?nn=2379316 [Stand: 12.01.2018].

Robert Koch Institut (2015b) Gesundheit in Deutschland 2015: Kapitel 08. Wie gesund sind die älteren Menschen? [Online im Internet.] URL: <https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung>

ng/GBEDownloadsGiD/2015/08_gesundheit_in_deutschland.html [Stand: 29.01.2018].

Rocha VZ, Libby P (2009) Obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nature reviews. Cardiology* 6 (6):399–409.

Ross R, Glomset JA (1973) Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell. Proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science (New York, N.Y.)* 180 (4093):1332–1339.

Sawabe M (2010) Vascular aging. From molecular mechanism to clinical significance. *Geriatrics & gerontology international* 10 Suppl 1:S213-20.

Scheidt-Nave C, Du Y, Knopf H, Schienkiewitz A, Ziese T, Nowossadeck E et al. (2013) Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 56 (5):661–667.

Schendera CFG (2014) *Regressionsanalyse mit SPSS, 2. Aufl.*, Oldenbourg Verlag, München. [Online im Internet.] URL: <https://books.google.de/books?id=2pnnBQAAQBAJ>.

Siegel D, Devaraj S, Mitra A, Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK, Jialal I (2013) Inflammation, atherosclerosis, and psoriasis. *Clinical reviews in allergy & immunology* 44 (2):194–204.

Silber S, Jarre F, Pittrow D, Klotsche J, Pieper L, Zeiher AM, Wittchen H-U (2008) Kardiovaskuläre Risikoabschätzung in der Hausarztpraxis (DETECT). Wie gut stimmt die Hausarzteinschätzung mit den etablierten Risikoscores überein? *Medizinische Klinik (Munich, Germany)* 103 (9):638–645.

Sironi AM, Petz R, Marchi D de, Buzzigoli E, Ciociaro D, Positano V et al. (2012) Impact of increased visceral and cardiac fat on cardiometabolic risk and disease. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 29 (5):622–627.

Sood R, Faubion SS, Kuhle CL, Thielen JM, Shuster LT (2014) Prescribing menopausal hormone therapy. An evidence-based approach. *International journal of women's health* 6:47–57.

Stancel N, Chen C-C, Ke L-Y, Chu C-S, Lu J, Sawamura T, Chen C-H (2016) Interplay between CRP, Atherogenic LDL, and LOX-1 and Its Potential Role in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Clinical chemistry* 62 (2):320–327.

Statistisches Bundesamt (2015) Todesursachenstatistik. [Online im Internet.] URL: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;jsessionid=329D02C8C5A9380DB318F08B4381A41F.tomcat_GO_1_2?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1516883316370&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&selectionname=23211-0002&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf [Stand: 25.01.2018].

Statistisches Bundesamt (2016) Herz-Kreislauf-Erkrankungen . [Online im Internet.] URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/VorsorgeRehabilitationseinrichtungen/Tabellen/HerzKreislaufErkrankungen.html> [Stand: 25.01.2018].

Statistisches Gesundheitsamt (2015) Todesursachen - Gestorbene nach ausgewählten Todesursachen . Statistisches Gesundheitsamt (Destatis). [Online im Internet.] URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/EckdatenTU.html> [Stand: 08.01.2018].

Statistisches Gesundheitsamt (2017) Pressemitteilungen - Neugeborene haben hohe Chancen älter als 90 Jahre zu werden . [Online im Internet.] URL: https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2017/06/PD17_212_12621.html [Stand: 12.01.2018Uhr].

Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER et al. (2008) Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk. A consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *Journal of the American Society of Echocardiography* : official publication of the American Society of Echocardiography 21 (2):93-111; quiz 189-90.

Strimike C, Latrella M (2010) Carotid Artery Stenting vs Carotid Artery Surgery: Is there a Difference? Posts about carotid artery stenosis on Healthy Hearts & Bodies

with Heartstrong. Heartstrong. [Online im Internet.] URL: <https://heartstrong.wordpress.com/tag/carotid-artery-stenosis/> [Stand: 13.01.2018].

Tada H, Melander O, Louie JZ, Catanese JJ, Rowland CM, Devlin JJ et al. (2016) Risk prediction by genetic risk scores for coronary heart disease is independent of self-reported family history. *European heart journal* 37 (6):561–567.

Thomas GN, Chook P, Qiao M, Huang XS, Leong HC, Celermajer DS, Woo KS (2004) Deleterious impact of "high normal" glucose levels and other metabolic syndrome components on arterial endothelial function and intima-media thickness in apparently healthy Chinese subjects. The CATHAY study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 24 (4):739–743.

Truett J, Cornfield J, Kannel W (1967) A multivariate analysis of the risk of coronary heart disease in Framingham. *Journal of Chronic Diseases* 20 (7):511–524.

Völzke H, Alte D, Schmidt CO, Radke D, Lorbeer R, Friedrich N et al. (2011) Cohort profile. The study of health in Pomerania. *International journal of epidemiology* 40 (2):294–307.

Wayne TF, Mukherjee D (2015) Women, the menopause, hormone replacement therapy and coronary heart disease. *Current opinion in cardiology* 30 (4):432–438.

WHO (1995) Physical status. The use and interpretation of anthropometry ; report of a WHO Expert Committee, WHO, Geneva, WHO technical report series, 854, X, S. 452.

WHO (2011) Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Hg. v. Shanthi Mendis, Geneva, World Health Organization.

WHO (2015) World report on ageing and health, WHO, Geneva.

WHO (2016) ICD-10. Weltgesundheitsorganisation. [Online im Internet.] URL: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/IX> [Stand: 12.01.2018].

Windler E (2000) Östrogene zur kardiovaskulären Prävention der Frau. *Journal für Menopause* (7):13–15. [Online im Internet.] URL: <http://www.kup.at/kup/pdf/209.pdf> [Stand: 25.02.2018].

Won HK, Kim W-S, Kim K-Y, Hyun D-W, Kwon T-G, Bae J-H (2008) Increased carotid intima-media thickness in hypertensive patients is caused by increased medial thickness. *The Korean Journal of Medicine* 75 (2):179–185.

Wyman RA, Mays ME, McBride PE, Stein JH (2006) Ultrasound-detected carotid plaque as a predictor of cardiovascular events. *Vascular medicine* (London, England) 11 (2):123–130.

Zyriax B-C, Lau K, Klähn T, Boeing H, Völzke H, Windler E (2010) Association between alcohol consumption and carotid intima-media thickness in a healthy population. Data of the STRATEGY study (Stress, Atherosclerosis and ECG Study). *European journal of clinical nutrition* 64 (10):1199–1206.

12 Anhang

Table 20: Nachgeordnete Risikofaktoren der internationalen Taskforce (Assmann et al. 2005)

Table 2: Emerging risk factors.

Emerging risk factors for coronary artery disease	
A	Evidence of atherosclerosis on non-invasive imaging, i.e. an age- and sex-adjusted calcium score of the coronary arteries above the 75 th percentile or an increased intima-media thickness ratio.
B	Lipoprotein (a) \geq 30 mg/dL.
C	C-reactive peptide $>$ 3 mg/L in the absence of acute inflammation.
D	Homocysteine \geq 12 μ mol/L.
E	\geq 4 of the 10 genetic risk factors in Table 3, particularly in patients with a positive family history ² of coronary heart disease.

Legend to Table 2: The presence of emerging risk factor A and/or two or more of the emerging risk factors B to E may tip the balance towards classification of the patient into a higher risk category, thus potentially affecting treatment targets for LDL cholesterol (see Table 4). Both the significance of individual emerging risk factors and the composition of this list may change over the coming years.

13 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich besonders bedanken bei Frau PD Dr. Zyriax und Herrn Prof. Dr. Windler für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung, die für mich Hilfestellung, konstruktiver Austausch und stets zeitnahe Beantwortung meiner Fragen bedeutete. Mein Dank gilt auch den Studienteilnehmern, ohne die diese Arbeit gar nicht möglich gewesen wäre.

Auch meinem Freund und meiner Mitbewohnerin möchte ich für die hilfreiche Unterstützung und ihr Verständnis während der Anfertigung dieser Arbeit danken. Zu guter Letzt bedanke ich mich herzlich bei meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglicht und mich zu jeder Zeit unterstützt und motiviert haben.

14 Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

15 Eidesstattliche Versicherung

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:

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'K. Brannfeld', is written over a horizontal dotted line. The signature is contained within a light gray rectangular box.