

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Universitäres Herzzentrum

Klinik und Poliklinik für Gefäßmedizin

Prof. Dr. E. Sebastian Debus

Rolle der Ernährung bei den gefäßmedizinischen Krankheitsbildern periphere arterielle Verschlusskrankheit, Bauchaortenaneurysma und Karotisstenose

Dissertation

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

vorgelegt von:

Peer Daniels
aus Hamburg

Hamburg 2020

Angenommen von der Medizinischen Fakultät: 09.11.2020

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

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Birgit-Christiane Zyriax

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. E. Sebastian Debus

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung und Zielsetzung	6
2 Methodik.....	9
3 Ergebnisse	10
3.1 Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)	10
3.1.1 Epidemiologie.....	10
3.1.1.1 Definition.....	10
3.1.1.2 Prävalenz und Inzidenz	10
3.1.1.3 Klinik.....	12
3.1.1.4 Altersstruktur.....	12
3.1.1.5 Kosten	13
3.1.1.6 Geschlechterverteilung	13
3.1.1.7 Ethnische Unterschiede.....	14
3.1.1.8 Morbidität und Mortalität	16
3.1.2 Ernährung und pAVK	17
3.1.2.1 Hintergrund.....	17
3.1.2.2 Einfluss der Ernährung auf das pAVK-Risiko	17
3.1.2.2.1 Einfluss einzelner Nährstoffe und Nahrungsmittel.....	20
3.1.2.2.2 Einfluss von Ernährungsmustern	26
3.1.2.3 Mangelernährung und gefäßchirurgischer Outcome bei pAVK.....	31
3.1.2.3.1 Einfluss auf das Ergebnis bei endovaskulärer Therapie	32
3.1.2.3.3 Einfluss auf das Ergebnis nach Bypass-Operation	34
3.1.2.4 Fazit für die Praxis.....	35
3.2 Abdominelles Aortenaneurysma (AAA).....	37
3.2.1 Epidemiologie.....	37
3.2.1.1 Definition.....	37

3.2.1.2 Prävalenz und Inzidenz	37
3.2.1.3 Wachstum und Rupturrisiko.....	39
3.2.1.4 Geschlechtsunterschiede	41
3.2.1.5 Ethnische Unterschiede.....	43
3.2.1.6 Morbidität und Mortalität	43
3.2.2 Ernährung und AAA	46
3.2.2.1 Hintergrund.....	46
3.2.2.2 Einfluss von Ernährungsmustern	46
3.2.2.2.1 DASH-Diät.....	46
3.2.2.2.2 Antiinflammatorische Ernährung	49
3.2.2.3 Obst und Gemüse.....	52
3.2.2.3.1 Antioxidantien.....	56
3.2.2.4 Einfluss einzelner Nahrungsbestandteile.....	58
3.2.2.4.1 Omega-3 Fettsäuren	58
3.2.2.4.2 Nüsse	59
3.2.2.4.3 Salz	60
3.2.2.4.4 Alkohol	60
3.2.2.5 Ernährungszustand und Mangelernährung bei AAA.....	61
3.2.2.6 Fazit für die Praxis.....	65
3.3 Karotisstenose	66
3.3.1 Epidemiologie.....	66
3.3.1.1 Definition.....	66
3.3.1.2 Prävalenz der Karotisstenose	66
3.3.1.3 Ethnische Unterschiede.....	69
3.3.1.4 Entwicklung und Prognose	70
3.3.1.6 Mortalität und Morbidität	71
3.3.2 Ernährung und Karotisstenose	74
3.3.2.1 Hintergrund.....	74

3.3.2.2 Evidenz zum Einfluss der Ernährung.....	74
3.3.2.2.1 Surrogatparameter der Karotisstenose: Intima-Media-Dicke ..	75
3.3.2.3 Mediterrane Diät	76
3.3.2.4 Weitere Ernährungspläne und Bewertungssysteme für gesunde Ernährung.....	78
3.3.2.5 Einfluss einzelner Nahrungsmittel.....	81
3.3.2.6 Exkurs: Schlaganfall und Ernährung.....	88
3.3.2.6.1 Mediterrane Diät.....	88
3.3.2.6.2 Nordische Ernährung	90
3.3.2.7 Fazit für die Praxis	92
3.3.2.8 Offene Fragen.....	93
4 Konsequenzen	94
4.1 Limitationen	94
4.2 Konsequenzen und aktuelle Implikationen.....	96
5 Zusammenfassung.....	99
6 Summary	101
7 Abkürzungsverzeichnis	103
8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	105
9 Literaturverzeichnis	107
10 Anhang.....	131
10.1 Tabellarische Darstellung eines Food-Frequency-Questionnaires (FFQ)	131
11 Danksagung	141
12 Lebenslauf.....	142
13 Eidesstattliche Erklärung.....	143

1 Einleitung und Zielsetzung

Trotz Fortschritten in Prävention und Therapie sind Herz-Kreislaufkrankungen gemäß der Gesundheitsberichterstattung des Bundes weiterhin die häufigste Todesursache in Deutschland. Zugleich verursachen Herz-Kreislaufkrankungen anteilmäßig die höchsten Kosten für das Gesundheitssystem (Robert Koch-Institut (Hrsg) 2015).

Viele der wesentlichen Risikofaktoren für Herz-Kreislaufkrankungen sind eng mit dem Lebensstil verknüpft. Zu diesen Risikofaktoren zählen Rauchen, Adipositas, Bewegungsarmut, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen, Bluthochdruck und ungesunde Ernährung (Robert Koch-Institut (Hrsg) 2015, Arnett et al. 2019).

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), das abdominale Aortenaneurysma (AAA) und Karotisstenosen sind zentrale Krankheitsbilder der Gefäßmedizin. Die pAVK ist die wohl am weitesten verbreitete kardiovaskuläre Erkrankung überhaupt und das AAA geht insbesondere im Falle einer Ruptur mit einer sehr hohen Letalität einher (Roth et al. 2017, Debus et al. 2018). Hinzu kommt, dass die Karotisstenose und die pAVK zu den Erkrankungen des atherosklerotischen Formenkreises zählen und die Atherosklerose oftmals generalisiert auftritt. Folglich weisen Patienten mit einem Manifestationsort ein generell hohes Risiko kardiovaskuläre Ereignisse auf (Aboyans et al. 2018).

Aufgrund der hohen Krankheitslast, die mit den genannten Krankheitsbildern einhergeht, ist das Verständnis der Pathogenese und von Faktoren, die diese beeinflussen von entscheidender Bedeutung für die Klinik. Der Einfluss der Ernährung auf die Entstehung und den Verlauf ist in den jeweiligen Behandlungsleitlinien bisher weitestgehend ungeklärt (Lawall et al. 2015, Aboyans et al. 2018, Debus et al. 2018, Eckstein et al. 2020). Dies zu untersuchen, kann dazu beitragen, Behandlungsempfehlungen und das perioperative Management dieser Patienten zu verbessern.

Speziell die Ernährung ist in heutigen westlichen Gesellschaften ein sehr weit verbreiteter kardiovaskulärer Risikofaktor. Beispielhaft ernähren sich in den USA nur 0,1% der 20 bis 49-Jährigen gesund und 18,1% konsumieren eine zumindest mittelmäßig gesunde Diät (Abbildung 1). Bei Jugendlichen sieht diese Statistik noch

schlechter aus: bei 12 bis 19-Jährigen liegen die entsprechenden Anteile bei 0% und 9,0% (Benjamin et al. 2019).

Den hohen Stellenwert der Ernährung für die Gesundheit hebt eine aktuelle Untersuchung der Global Burden of Disease Study 2017 hervor (GBD 2017 Diet Collaborators 2019). Demnach waren im Jahr 2017 ernährungsbedingte Risiken verantwortlich für weltweit elf Millionen Todesfälle und 255 Millionen behinderungsbedingte Lebensjahre (DALYs). Dies entspricht etwa 22% aller Todesfälle und 15% aller DALYs. Kardiovaskuläre Erkrankungen hatten hierbei mit zehn Millionen Todesfällen und 207 Millionen DALYs mit Abstand den größten Anteil, gefolgt von Krebserkrankungen (913.090 Todesfälle, 20 Millionen DALYs) und Typ 2 Diabetes mellitus (338,714 Todesfälle und 24 Millionen DALYs). Die entsprechenden Ergebnisse sind in Deutschland seit 1990 deutlich rückläufig (Tabelle 1).

Insgesamt konnten ein hoher Verzehr von Salz, ein geringer Verzehr von Vollkorn und Obst und Gemüse als die weltweit zentralen Ernährungsrisiken identifiziert werden. Diese Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit die Ernährung weltweit, regional und national zu verbessern. Es ist also wichtig festzustellen, dass es sich bei der Ernährung um einen bedeutenden, aber modifizierbaren Risikofaktor handelt und eine Verbesserung der Ernährung gemäß der Studie etwa einen von fünf Todesfällen weltweit verhindern könnte.

Ziel dieser Dissertation ist es daher zunächst, den aktuellen Wissensstand zu Epidemiologie, den Vorteilen oder den Risiken bestimmter Ernährungsweisen und Ernährungsinterventionen bei den Risikopopulation der Patienten mit den oben genannten Krankheitsbildern zu referieren. Des Weiteren sollen aus der Studienlage Schlussfolgerungen für den klinischen Umgang mit diesen Patienten herausgearbeitet und Kernaussagen im Sinne eines Fazits für die Praxis formuliert werden.

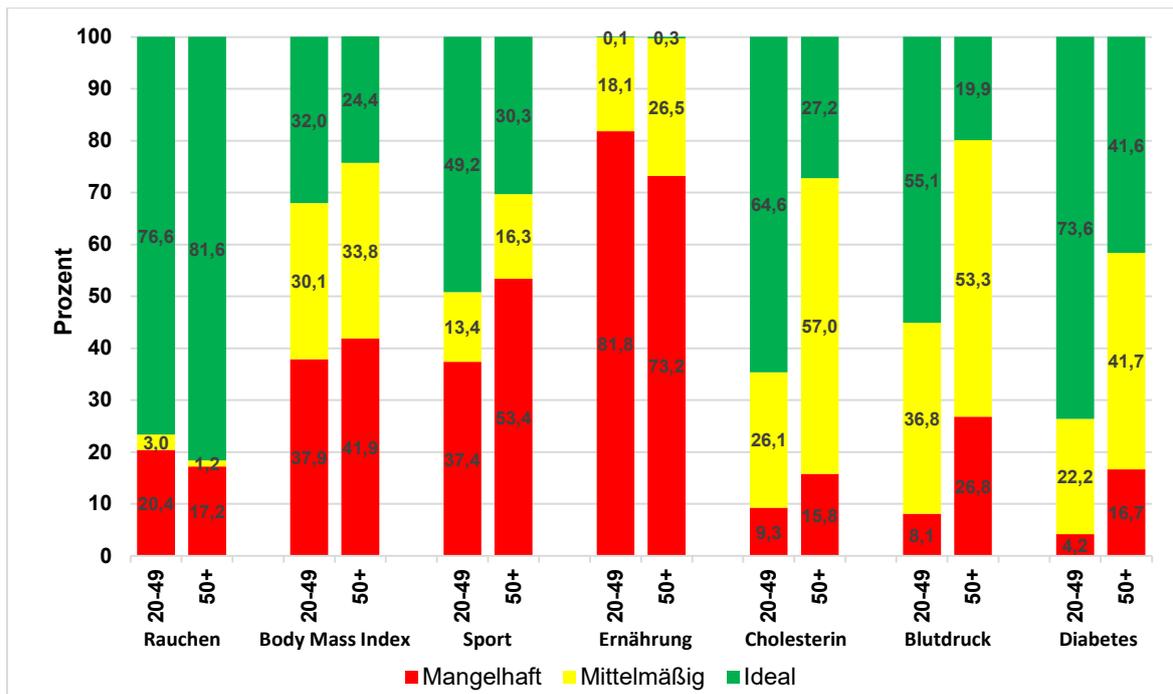


Abbildung 1. Nicht-adjustierte Schätzungen der Prävalenz mangelhafter, mittelmäßiger und idealer Erfüllung der sieben 2020-AHA-Ziele für kardiovaskuläre Gesundheit bei US-Amerikanern im Alter von 20-49 und ≥ 50 (Benjamin et al. 2019). Die Ernährung wurde anhand eines Scores für gesunde Ernährung bestimmt (Healthy Diet Score) und spiegelt die Ergebnisse nationaler Umfragen von 2013-2014 wider (NHANES; National Health and Nutrition Examination Survey).

Ursache	DALYs		Mortalität	
	1990	2017	1990	2017
Alle Ursachen	6.465,8	3.024,6	355,3	162,0
Kardiovaskuläre Erkrankungen	5.592,5	2.268,4	322,9	136,9
Diabetes mellitus	316,5	349,6	6,1	5,0
Neoplasien	534,9	380,4	25,4	18,2

Tabelle 1. Altersstandardisierte Raten für Mortalität und behinderungsbedingte Lebensjahre (DALYs) pro 100.000 Einwohner in Deutschland der Jahre 1990 und 2017, welche durch Ernährungsrisiken bedingt sind. Nach GBD 2017 Diet Collaborators (2019).

2 Methodik

Die Grundlage dieser Dissertation basiert auf Literaturrecherchen nach geeigneten Studien ab dem Jahr 2000 bis zum 01.10.2019. Primär wurden Veröffentlichungen der letzten zehn Jahre einbezogen. Für die Literaturrecherche wurde die Datenbank Medline (PubMed) mittels verschiedener Kombinationen von Schlüsselwörtern zu den Krankheitsbildern der pAVK, des AAA, und der Karotisstenose durchsucht. Hierbei wurde die Auswahl der verfügbaren Literatur in erster Linie auf Übersichtsarbeiten, Meta-Analysen, randomisierte, kontrollierte Studien und Kohortenstudien beschränkt.

Diese Schlüsselbegriffe umfassen: abdominal aortic aneurysm AND diet, abdominal aortic aneurysm AND nutrition, abdominal aortic aneurysm AND malnutrition; peripheral artery disease AND nutrition, peripheral artery disease AND diet, peripheral artery disease AND malnutrition; carotid artery stenosis AND nutrition, carotid artery stenosis AND nutritional, carotid artery stenosis AND malnutrition, carotid artery stenosis AND diet.

Für die Epidemiologie der oben genannten Krankheitsbilder wurden zunächst die aktuellen Leitlinien herangezogen und per Literaturrecherche aktualisiert und ergänzt. Hierzu wurden folgende Schlüsselbegriffe genutzt: peripheral artery disease AND epidemiology, abdominal aortic aneurysm AND epidemiology, carotid artery stenosis AND epidemiology. Zur Berücksichtigung der jeweiligen Leitlinien wurde die Homepage der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF, awmf.org) und der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC, escardio.org) besucht.

Die Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit „Ernährung und pAVK“ und „Ernährung und AAA“ wurden veröffentlicht in *Gefässchirurgie*, 23, 592-599, *Gefässchirurgie*, 24, 329-337 und *Gefässchirurgie*, 24, 62-64 (Daniels et al. 2018, Daniels et al. 2019b, Daniels et al. 2019a). Die Rollen der Koautoren waren ebenso verteilt wie bei der restlichen Dissertation, mit E.S. Debus als Doktorvater und R.T. Grundmann als Betreuer der Arbeit. Seit der Veröffentlichung sind die Kapitel um neu publizierte Literatur bis zum Stichtag 01.10.2019 ergänzt und überarbeitet worden.

3 Ergebnisse

3.1 Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

3.1.1 Epidemiologie

3.1.1.1 Definition

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit ist eine progressive atherosklerotische Erkrankung der Arterien, welche die Extremitäten versorgen, und mit einer Stenose oder einer vollständigen Okklusion einhergehen kann. Daraus resultierende Durchblutungsstörungen der unteren Extremitäten können klinisch vor allem zu belastungsabhängigen Schmerzen und Ermüdungserscheinungen führen (Claudicatio intermittens, unterbrochenes Hinken) oder zu einem Gewebeuntergang mit drohender Amputation. Für die Diagnose der pAVK wird der Schwellenwert des Knöchel-Arm-Index (engl. Ankle Brachial Index, ABI) bei $<0,9$ festgelegt und das Krankheitsstadium nach Fontaine kategorisiert (Tabelle 2) (Lawall et al. 2015).

Fontaine-Klassifikation	
Stadium	Klinisches Bild
I	asymptomatisch
II a	Gehstrecke $> 200\text{m}$
II b	Gehstrecke $< 200\text{m}$
III	Ischämischer Ruheschmerz
IV	Ulkus, Gangrän

Tabelle 2. Einteilung der pAVK-Stadien nach Fontaine (Lawall et al. 2015).

3.1.1.2 Prävalenz und Inzidenz

Seit einigen Jahren wird von einer steigenden Häufigkeit der pAVK berichtet. Im internationalen Rahmen haben Fowkes et al. (2013) die globale Prävalenz anhand von 34 Studien errechnet. Diese lag im Jahr 2010 zwischen ca. 5% bei 45-Jährigen und 15% bei 84-Jährigen, und entsprach etwa 202 Millionen betroffenen Menschen weltweit. Der Großteil stammte aus Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen (engl. Low and Middle-Income Countries, LMIC) (Fowkes et al. 2013). Mittlerweile hat dieselbe Arbeitsgruppe eine aktualisierte Schätzung der pAVK-

Prävalenz veröffentlicht. Basierend auf 118 Artikeln (61 aus HIC und 57 aus LMIC) errechneten die Autoren, dass im Jahr 2015 weltweit nun über 236 Millionen Menschen von einer pAVK betroffen waren (Song et al. 2019). Dies entspricht einem Zuwachs um 17% seit den berichteten 202 Millionen von 2010. Die Prävalenz in einkommensstarken Ländern (engl. High-Income Countries, HIC) berechneten sie auf 7,37% für Individuen über 25 Jahre und weltweit auf 5,56% (Tabelle 3). In den fünf Jahren zwischen beiden Studien wuchs die Prävalenz in LMIC um 22,56% und in HIC um 4,48%, sodass mittlerweile etwa 73% der Betroffenen aus LMIC stammen. Für Deutschland errechneten die Autoren eine überdurchschnittlich hohe Prävalenz von 10,65 % und etwa 6,6 Millionen betroffene Menschen.

Alter (Jahre)	Prävalenz Frauen (%)	Prävalenz Männer (%)
25-29	2,16	1,30
35-39	3,34	2,26
45-49	5,13	3,88
55-59	7,81	6,60
65-69	11,70	11,0
75-79	17,17	17,77
85-89	24,48	27,42
≥90	30,06	34,48
Gesamt	8,21	6,50

Tabelle 3. pAVK-Prävalenz in einkommensstarken Ländern nach Altersgruppen und Geschlecht, nach Song et al. (2019).

Neben der Prävalenz wird auch die Inzidenz der pAVK, also neuauftretende Fälle der Erkrankung erforscht. In einer Studie der spanischen Allgemeinbevölkerung wurde hierzu der ABI von 2.256 über 50-jährigen Teilnehmern der ARTPER-Kohorte untersucht. Die Inzidenz war nach fünf Jahren Follow-up bei 4,3% bzw. 8,6 Fällen pro 1000 Personenjahre. Die Autoren ordneten dies verglichen mit anderen europäischen und nordamerikanischen Studien (MESA, ARIC, Cardiovascular Health und BARI 2D) im unteren Bereich ein. Dort wurde von einer Inzidenz von 5 bis 44 pro 1000 Personenjahre berichtet (Alzamora et al. 2016).

3.1.1.3 Klinik

Nur etwa die Hälfte der Menschen mit pAVK sind symptomatisch (Fowkes et al. 2017). Die Claudicatio intermittens ist das häufigste klinische Symptom der pAVK und geht mit einer signifikanten körperlichen Beeinträchtigung einher. Zudem ist mit einer Verschlechterung der Hämodynamik im Sinne einer Abnahme von 0,01 bis 0,02 Punkten des ABI pro Jahr zu rechnen (Mizzi et al. 2019). Im Spätstadium der pAVK spricht man von der kritischen Extremitätenischämie (engl. critical limb ischaemia, CLI), mit einem ischämischen Ruheschmerz und schlussendlich Nekrosen in Form eines Ulkus oder Gangrän (Lawall et al. 2015). Folgerichtig ist die CLI als Endstadium mit einem höheren Alter vergesellschaftet. In Deutschland sind etwa die Hälfte der Patienten mit CLI über 75 Jahre alt und von 2005 bis 2009 ist der Anteil der CLI-Fälle deutlich angestiegen (Tabelle 4) (Malyar et al. 2013). Eine retrospektive Analyse von knapp 12 Millionen US-Amerikanern ab 40 Jahren ermöglichte Schätzungen der Inzidenz und Prävalenz. Für die CLI ergab sich eine durchschnittliche jährliche Inzidenz und Prävalenz von 0,35% bzw. 1,33%. Etwa jeder Zehnte (11%) aller pAVK-Patienten entwickelte eine CLI (Nehler et al. 2014).

Jahr	pAVK-Fälle	Fontaine IV	CLI-Anteil (Fontaine III + IV)
2005	400.928	116.861	40,6%
2007	430.383	134.271	42,8%
2009	483.961	154.413	43,5%

Tabelle 4. Krankenhausaufnahmen in Deutschland aufgrund einer pAVK, nach Malyar et al. (2013).

3.1.1.4 Altersstruktur

Wie aus den Daten von Song et al. zu entnehmen ist, handelt es sich bei der pAVK um eine stark altersabhängige und progressive Erkrankung (Tabelle 3). Verglichen mit einer Prävalenz von 4,5% (HIC) bei beiden Geschlechtern der Altersgruppe 45-49, entspricht die Prävalenz in der Altersgruppe 70-74 etwa dem dreifachen Wert (14,1%) (Song et al. 2019). Aufgrund des stattfindenden demografischen Wandels

und der damit verbundenen Alterung der Bevölkerung ist es wahrscheinlich, dass die pAVK in Zukunft noch weiter verbreitet sein wird (Criqui und Aboyans 2015). Diese Einschätzung teilen auch Fowkes et al. in Bezug auf die oben genannte Zunahme der globalen Prävalenz und argumentieren, dies zeige die starke Wirkung, die eine sich im Wandel befindende Altersstruktur auf die weltweite Verbreitung der Erkrankung haben kann (Fowkes et al. 2017).

3.1.1.5 Kosten

Die Vergütungskosten aufgrund einer pAVK, machen in den Gesamtkosten aller Krankenhausaufnahmen in Deutschland mit knapp 5% einen beachtlichen Anteil aus. Die Kosten für stationäre Behandlungen sind von 2007 bis 2009 um 21% auf 2,56 Milliarden Euro angestiegen. Diese Summe beinhaltet allerdings lediglich direkte Kosten, nicht indirekte Kosten. Die tatsächlichen Kosten sind deutlich höher und beinhalten auch indirekte Kosten für die Gesellschaft, wie etwa bei Verlust der Arbeitskraft der Patienten und Kosten der Rehabilitation (Malyar et al. 2013). Hier eignet sich der Vergleich mit den geschätzten totalen Kosten aus den USA. Verglichen mit den deutschen Kosten liegen diese bei 21 Milliarden Dollar, mit hohen pro-Kopf-Kosten, welche sogar die koronare Herzkrankheit übertreffen (Norgren et al. 2010, Mahoney et al. 2008).

3.1.1.6 Geschlechterverteilung

Verglichen mit Männern sind Frauen zum Zeitpunkt der Diagnose oftmals älter, häufiger übergewichtig und seltener Raucher (Lawall et al. 2015). Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede spiegeln sich auch in der klinischen Manifestation der pAVK wider. Criqui et al. stellten 2015 fest, dass die Prävalenz für schwerwiegendere oder symptomatische Formen der Erkrankung bei Männern größer ist als bei Frauen (Criqui und Aboyans 2015).

Bis vor kurzem waren in einkommensstarken Ländern wie Deutschland insgesamt mehr Männer als Frauen an einer pAVK erkrankt. Vor allem in den unteren Altersgruppen zeigte sich stets ein höherer Männeranteil, wobei sich diese Unterschiede in höheren Altersklassen angeglichen und teilweise umgekehrt haben (Diehm et al. 2004, Fowkes et al. 2013, Alzamora et al. 2016). Neuste internationale

Auswertungen zeigen mittlerweile ein anderes Bild. So sind in einkommensstarken Ländern insgesamt 6,5% der Männer und 8,21 % der Frauen betroffen (Tabelle 3). Dies entspricht etwa 27,7 Millionen Männer und 36,4 Millionen Frauen (Song et al. 2019). In den höchsten Altersgruppen sind Männer in HIC anteilmäßig häufiger erkrankt, in LMIC sind es hingegen die Frauen (Abbildung 2). Anzumerken ist auch, dass diese Unterschiede trotz des höheren Tabakkonsums von Männern bestehen, was den Hauptrisikofaktor zumindest bei Männern darstellt (Fowkes et al. 2017).

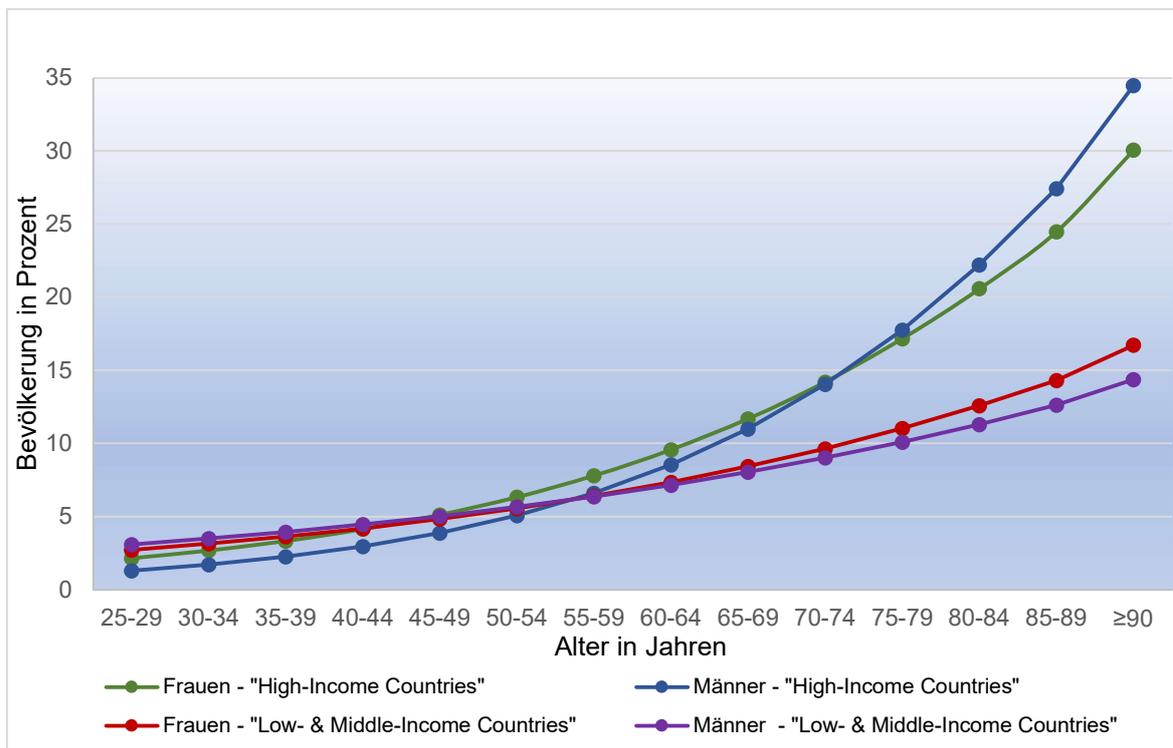


Abbildung 2. Schätzungen der geschlechts- und altersspezifischen pAVK-Prävalenz in Ländern mit hohem Einkommen (High Income Countries) und Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen (Low and Middle-Income Countries). Nach Song et al. (2019).

3.1.1.7 Ethnische Unterschiede

In Bezug auf die pAVK gibt es zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen Unterschiede, die sich nicht allein durch das häufigere oder seltenere Auftreten der Risikofaktoren, wie etwa Rauchen, Diabetes, Hypertonie oder Adipositas erklären lassen (Criqui et al. 2005). Ob dies ein neues Phänomen ist, oder bereits lange

besteht, lässt sich nicht zweifelsfrei sagen, da frühe Forschung hauptsächlich an weißen Populationen durchgeführt wurde (Fowkes et al. 2017). Eine Untersuchung mit sieben gepoolten US-Populationen über 40 ergab eine summierte pAVK-Prävalenz von 8,8% für Afroamerikaner, 6,1% für indigene Amerikaner, 5,5% für Angloamerikaner (non-Hispanic Whites), 2,8% für Hispanoamerikaner und 2,6% für Asiaten. Diese Unterschiede traten bei beiden Geschlechtern und in den meisten Altersgruppen auf (Allison et al. 2007). Aktuelle Daten liefert eine Analyse von sechs bevölkerungsbasierten Kohortenstudien (ARIC, CHS, MESA, NHANES, FHS, FOF) mit insgesamt 38.155 Personen aus den USA, von denen 6,6% eine pAVK hatten (Matsushita et al. 2019). Dunkelhäutige weisen ein deutlich erhöhtes pAVK-Risiko auf, mit einer Lebenszeitprävalenz von etwa 30%, wohingegen hellhäutige und hispanische Menschen auf etwa 20% kommen. Zudem ist ein Risiko bereits in früheren Lebensphasen präsent: ein 10%iges Risiko erreichen Dunkelhäutige etwa acht bis elf Jahre früher und selbst nach der Adjustierung für traditionelle Risikofaktoren ist eine dunkle Hautfarbe mit einem höheren pAVK-Risiko assoziiert verglichen mit hellhäutigen Personen (Tabelle 5) (Matsushita et al. 2019). Auch sozioökonomische Faktoren erklären die Unterschiede nur zum Teil und bisher gibt es keine multinationalen oder Migrationsstudien zu den tatsächlichen Gründen der ethnischen Abweichungen (Arya et al. 2018, Fowkes et al. 2017).

Variable	Gepoolter OR (95% KI)
Alter, +5 Jahre ¹	1,47 (1,43-1,52)
Dunkelhäutig	1,65 (1,48-1,84)
Hispanisch	0,78 (0,64-0,94)
Diabetes	1,54 (1,38-1,71)
Ehemaliges Rauchen	1,50 (1,34-1,67)
Aktives Rauchen	3,09 (2,74-3,49)
Systolischer Blutdruck, +20 mmHg	1,27 (1,22-1,32)
KHK / Schlaganfall in Vorgeschichte	2,01 (1,81-2,24)

Tabelle 5. Die adjustierten gepoolten Odds Ratios (OR) für einen ABI <0,90 zeigen den Einfluss unterschiedlicher pAVK-Risikofaktoren verglichen mit dem Risiko durch ethnische Zugehörigkeit. ¹Verglichen wurde eine reelle Person mit einer hypothetischen Person 5 Jahre später (Matsushita et al. 2019).

3.1.1.8 Morbidität und Mortalität

Debus et al. argumentieren, dass es sich bei der pAVK um eine Markererkrankung für hohe kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität handelt (Debus et al. 2013). Dies begründet sich zum einen darin, dass ein erniedrigter ABI ein unabhängiger Risikofaktor ist und das kardiovaskuläre Risiko etwa verdreifacht (Lawall et al. 2015, Sartipy et al. 2018), und darin, dass aufgrund der atherosklerotischen Grunderkrankung eine pAVK oftmals nicht die alleinige kardiovaskuläre Manifestation ist (Hirsch et al. 2001). Eine erhöhte Mortalität lässt sich auch bei asymptomatischen Patienten nachweisen, wobei anzumerken ist, dass das Risiko mit dem Stadium der pAVK weiter ansteigt (Tabelle 6).

Kardiovaskuläre 10-Jahres-Mortalität (%)	
Referenzgruppe	8,6
pAVK (gesamt)	26,5
Asymptomatische pAVK	23,2
Claudicatio intermittens	29,5
Kritische Extremitätenischämie	40

Tabelle 6. Kardiovaskuläre Zehn-Jahres-Mortalität bei Menschen mit einer pAVK und unterschiedlichem Krankheitsstadium, nach Sartipy et al. (2018).

Ein Problem, die genaue Bilanz der pAVK-Mortalität zu ermitteln liegt darin, dass die Patienten nicht direkt an der pAVK sterben sondern an Sepsis, OP-Komplikationen, oder an assoziierten atherosklerotischen Komplikationen, wie einem Myokardinfarkt (zu 40-60%) oder einem Schlaganfall (zu 10-20%) (Fowkes et al. 2017). So findet sich bei CLI-Patienten sogar eine Gesamtmortalität um 20-25% für das erste Jahr und um 40-70% nach fünf Jahren (Krishna et al. 2015).

3.1.2 Ernährung und pAVK

3.1.2.1 Hintergrund

Im Gegensatz zu besser untersuchten Formen kardiovaskulärer Erkrankungen ist die Rolle der Ernährung bei der pAVK wenig bekannt (Naqvi et al. 2014). Diese Tatsache wird dadurch verdeutlicht, dass die aktuell verbreiteten pAVK-Leitlinien keine Ernährungsempfehlungen zur Prävention oder Behandlung der pAVK ausgeben. Die deutsche S3-Leitlinie spricht eine Konsensempfehlung zur Lebensstiländerung bei Fehlernährung aus, ohne weiter ins Detail zu gehen (Lawall et al. 2015). Die ESC-Leitlinie sieht eine gesunde Ernährung zumindest als Teil der bestmöglichen medizinischen Behandlung und empfiehlt Lebensstil-Angewohnheiten und Ernährungsmuster systematisch abzufragen (Aboyans et al. 2018). Und auch die pAVK-Leitlinie der AHA/ACC sieht lediglich den Bedarf weiterer Studien zur Erforschung der Rolle von Ernährungsinterventionen (Gerhard-Herman et al. 2017).

3.1.2.2 Einfluss der Ernährung auf das pAVK-Risiko

Trotz fehlenden Eingangs in die Leitlinien gibt es eine Vielzahl an Studien, welche sich mit dem Einfluss der Ernährung auf die pAVK befassen haben. Grundsätzlich muss zwischen Ernährungsmustern und einzelnen Nährstoffen oder Nahrungsmitteln unterschieden werden. Die Analyse der Ernährungsmuster untersucht die Auswirkungen der gesamten Ernährung und mag daher eher dazu geeignet sein, Erkrankungsrisiken vorherzusagen. Jedoch ersetzt dieser Ansatz nicht die Fokussierung auf einzelne Nahrungsbestandteile, sondern ist komplementär zu sehen, da ein durch einen spezifischen Nahrungsbestandteil hervorgerufener Effekt in der gesamten Ernährung abgeschwächt wäre.

Ruiz-Canela und Martinez-Gonzalez haben 2014 eine Übersicht veröffentlicht, welche die relevante Literatur zu lebensstil- und ernährungsbezogenen Risikofaktoren behandelt (Ruiz-Canela und Martinez-Gonzalez 2014). Tabelle 7 zeigt die epidemiologischen Studien, welche eine inverse Assoziation zwischen verschiedenen Ernährungsfaktoren und Ernährungsmustern und der pAVK aufwiesen. Zu den Ernährungsfaktoren gehörte eine Reihe an Nährstoffen und Nahrungsmitteln: einige Subtypen von Nahrungsfetten, Ballaststoffe, Antioxidantien

(Vitamin E und C), Folsäure, Vitamin B6 und B12, Vitamin D, Flavonoide, Leinsamen und Obst und Gemüse. Zudem wurde von einer inversen Assoziation zwischen einer symptomatischen pAVK und der mediterranen Diät berichtet. In den meisten Fällen handelt es sich um Querschnittsstudien, hinzu kommen 5 Fall-Kontroll-Studien, 9 Publikationen von 7 Kohortenstudien, eine randomisierte Kontrollstudie und nur eine randomisierte Primärpräventionsstudie.

Tabelle 7. Nährstoffe und Ernährungsmuster, welche in Beobachtungsstudien und einer randomisierten Studie eine inverse Assoziation mit der pAVK aufweisen. Nach dem Vorbild von Ruiz-Canela und Martinez-Gonzalez (2014).

Studie - Anzahl der Teilnehmer	Design	pAVK-Definition	Positiver Einfluss
Griechische Studie – 100 Patienten und 100 Kontrollen (Katsouyanni et al. 1991)	Fall-Kontroll-Studie	Diagnostizierte pAVK	Mehrfach ungesättigte Fettsäuren und Ballaststoffe
Edinburgh Artery Study – 1.592 Teilnehmer im Alter von 55-74 (Donnan et al. 1993)	Querschnittsstudie	ABI (kontinuierliche Variable)	Ballaststoffhaltige Lebensmittel, Vitamin C und E
Edinburgh Artery Study – 235 Teilnehmer im Alter von 55-74 (Leng et al. 1994)	Fall-Kontroll-Studie	ABI $\leq 0,70$ oder sympt. pAVK	Linolsäure und α -Linolensäure
Finnish Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study – 26.872 männliche Raucher im Alter von 50-69 (Törnwall et al. 2000)	Kohortenstudie	Claudicatio intermittens	Kohlenhydrate, Ballaststoffe, n-6 mehrfach ungesättigte Säuren, Antioxidantien
Rotterdam study – 4.367 Teilnehmer im Alter von 55-94 (Klipstein-Grobusch et al. 2001)	Querschnittsstudie	ABI $\leq 0,90$	Beta-Carotin, Vitamin C und E
Italienische Studie – 432 Teilnehmer mit T2DM (Ciccarone et al. 2003)	Fall-Kontroll-Studie	Sympt. pAVK	Mediterrane Diät
Health professionals follow-up study – 46.059	Kohortenstudie	ABI $< 0,80$ oder sympt. pAVK	Obst und Gemüse*

Männer ohne kardiovask. Erkrankung oder DM (Hung et al. 2003)			
Health professionals follow-up study – 46.036 Männer im Alter von 40-75 (Merchant et al. 2003b)	Kohortenstudie	ABI <0,80 oder sympt. bzw. diagnostizierte pAVK	Folsäure, Vitamin B6 und B12
Health professionals follow-up study – 46.032 Männer im Alter von 40-75 (Merchant et al. 2003a)	Kohortenstudie	ABI <0,80 oder sympt. bzw. diagnostizierte pAVK	Ballaststoffe aus Frühstückscerealien
Englische Studie – 392 Männer >50 Jahre (Wilimink et al. 2004)	Fall-Kontroll-Studie	ABI <0,90	Folsäure und Vitamin B6
InCHIANTI study – 1.251 Teilnehmer, mittleres Alter: 68 Jahre (Antonelli-Incalzi et al. 2006)	Querschnittsstudie	ABI <0,90	Pflanzliche Fette, Vitamin E
Griechische Studie von 1980 – 200 Teilnehmer (Lagiou et al. 2006)	Fall-Kontroll-Studie	Diagnostizierte pAVK	Flavonoide
Japanisch-Brasilianische Studiengruppe – 1.267 Teilnehmer ≥30 (Gimeno et al. 2008)	Querschnittsstudie	ABI <0,90	Ballaststoffe aus Vollkorn, Linolensäure
NHANES 2001-2004 – 4.818 Teilnehmer ≥20 (Kim et al. 2008)	Querschnittsstudie	ABI <0,90	Flavonoide, Vitamin D
NHANES 1999-2004 – 7.203 Teilnehmer ≥40 (Lane et al. 2008)	Querschnittsstudie	ABI <0,90	Ballaststoffe aus Vollkorn, Linolensäure, Folsäure
NHANES 2001-2004 – 4.839 Teilnehmer ≥40 (Melamed et al. 2008)	Querschnittsstudie	ABI <0,90	Vitamin D
NHANES 1999-2004 – 6.352 Teilnehmer ≥40 (Naqvi et al. 2012)	Querschnittsstudie	ABI <0,90	Linolensäure
EPIC-NL cohort study – 40.011 Teilnehmer (Hoevenaer-Blom et al. 2012)	Prospektive Kohortenstudie	ABI <0,90	Mediterrane Diät
FLAX-PAD – 110 pAVK-Patienten (Rodriguez-Leyva et al. 2013)	Prospektive randomisierte Kontrollstudie	ABI <0,90	Leinsamen

Japanische Studie – 238 Patienten mit KHK (Sugiura et al. 2014)	Querschnittsstudie	ABI $\leq 0,90$	Eicosapentaensäure
NHANES 1999-2004 – 6.534 Teilnehmer ≥ 40 (Naqvi et al. 2014)	Querschnittsstudie	ABI $< 0,90$	Ballaststoffe, Folsäure, Vitamin B6, C und E**
PREDIMED randomized trial – 7.435 Teilnehmer im Alter von 55-80 (Männer) und 60-80 (Frauen) (Ruiz-Canela et al. 2014)	Randomisierte Primärpräventionsstudie	Sympt. pAVK	Mediterrane Diät
NHS und HPFS – 116.852 Teilnehmer (Bertoia et al. 2014)	Kohortenstudie	ABI $< 0,90$ oder sympt. bzw. diagnostizierte pAVK	Folsäure (nur bei Männern)
Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (Mattei et al. 2018)	Kohortenstudie	ABI $\leq 0,90$	Ernährungsqualität
Life Line Screening – 3,7 Millionen Teilnehmer (Heffron et al. 2017)	Kohortenstudie	ABI $\leq 0,90$ oder vorherige Revascularisation	Obst und Gemüse
NHANES 1999-2002 (Mazidi et al. 2017)	Querschnittsstudie	ABI $< 0,90$	Ernährungsmuster mit Mineralien, Vitaminen, Ballaststoffen, PUFA
MDCS – 26.010 ≥ 41 Jahre (Kulezic et al. 2019)	Prospekt. Kohortenstudie	Sympt. pAVK	Ballaststoffe
*Keine klare protektive Wirkung. **Assoziation statistisch nicht signifikant nach Adjustierung für Energiezufuhr und körperlicher Betätigung.			

3.1.2.2.1 Einfluss einzelner Nährstoffe und Nahrungsmittel

Homocystein, Folsäure und Vitamin B12

Homocystein ist eine Aminosäure, deren Konzentration unter anderem durch Folsäure und Vitamin B12 beeinflusst werden kann, da beide als Cofaktoren in der Remethylierung benötigt werden. Folglich kann ein Folsäuremangel zu einer gestörten Homöostase des Homocysteins beitragen, was potentiell zu einer toxischen Ansammlung unmetabolisierten Homocysteins im Serum führen kann (Abbildung 3) (Brostow et al. 2012). Hyperhomocysteinämie ist ein eigenständiger

Risikofaktor für die Entwicklung einer pAVK und wurde in mehreren klinischen und populationsbasierten Studien mit der pAVK in Verbindung gebracht, obgleich die Assoziation eher geringfügig war, oder nur bei Männern festgestellt werden konnte (Kuan et al. 2002, Fowkes et al. 2017, Bertoia et al. 2014). Ein Folsäuremangel konnte mit endothelialer Dysfunktion, Vasokonstriktion und Entzündungen in Verbindung gebracht werden.

Mehrere Forschungsgruppen haben sich mit dem Einfluss der Aufnahme von Folsäure auf die Prävalenz oder Inzidenz der pAVK befasst (Merchant et al. 2003b, Wilmink et al. 2004, Brostow et al. 2016, Naqvi et al. 2014, Bertoia et al. 2014). Dabei konnte bei Teilnehmern mit einer niedrigeren Aufnahme von Folsäure eine signifikant höhere pAVK-Prävalenz nachgewiesen werden als bei Studienteilnehmern mit einer höheren Aufnahme (Tabelle 7). Im Gegensatz hierzu, konnte keine signifikante Assoziation zwischen der pAVK-Prävalenz und Vitamin B12-Konsumption festgestellt werden (Lane et al. 2008, Bunout et al. 2000, Wilmink et al. 2004, Bertoia et al. 2014).

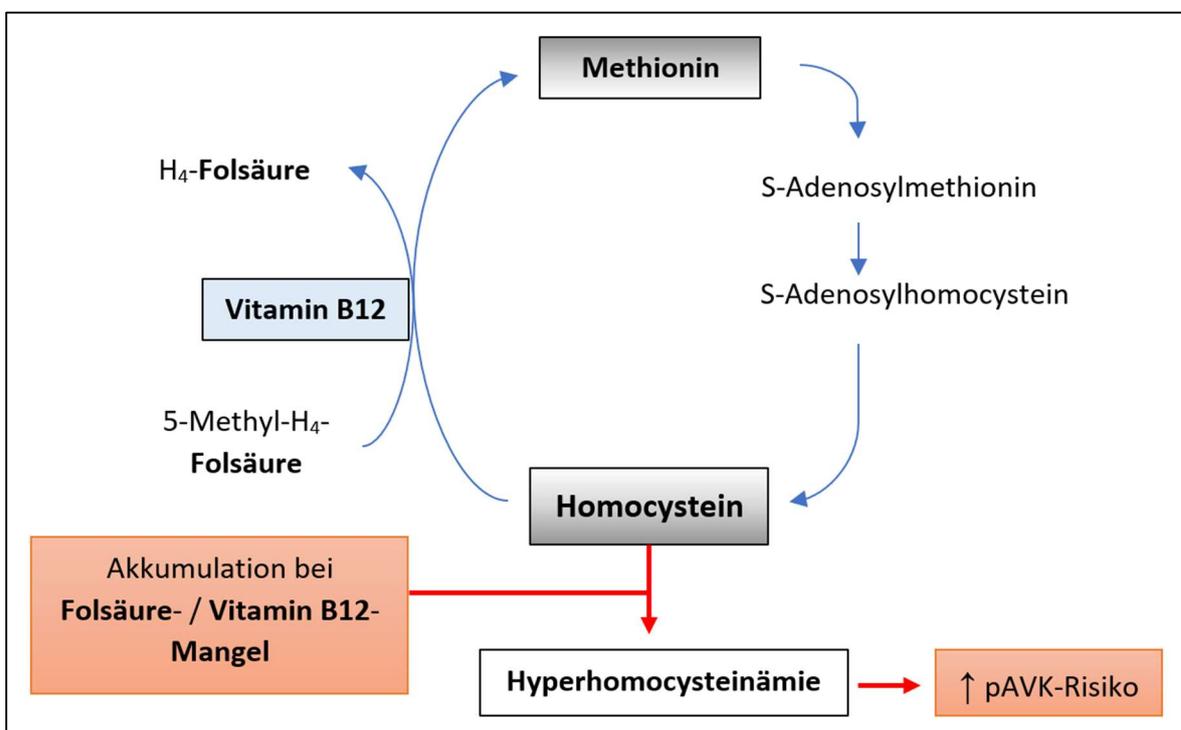


Abbildung 3. Effekte eines Folsäure- und Vitamin B12-Mangels auf die Homocystein-Regulation und der mögliche Zusammenhang zum pAVK-Risiko. Nach Brostow et al. (2012).

In der Health Professionals Follow-up Studie (HPFS) wurden 46.036 Männer im Alter von 40-70 Jahren eingeschlossen, ohne vorliegende pAVK, andere kardiovaskuläre Erkrankungen oder Diabetes (Merchant et al. 2003b). Die multivariate Analyse zeigte nach zwölfjährigem Follow-up eine signifikante inverse lineare Assoziation zwischen der Aufnahme von Folsäure und dem pAVK-Risiko. Mit jedem Anstieg der Folsäureaufnahme um 400 µg/Tag, gab es eine Reduktion des pAVK-Risikos um 21% (RR = 0,79; 95% KI: 0,64-0,96). Beim Vergleich der Quintile der Folsäureaufnahme wiesen Männer im höchsten Quintil (840 µg/Tag) ein 33% niedrigeres pAVK-Risiko auf als Männer im niedrigsten Quintil (244 µg/Tag) (RR = 0,67; 95% KI: 0,47-0,96) (Merchant et al. 2003b). Bei 72.348 Frauen der Nurses' Health Study konnte im Gegensatz zu der männlichen Studiengruppe der HPFS allerdings kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Folsäureaufnahme oder den Plasmaspiegeln von Homocystein und dem pAVK-Risiko hergestellt werden (Bertoia et al. 2014).

Lane et al. hatten in einer Analyse der NHANES-Daten (1999-2004) zwar eine stark inverse signifikante Assoziation zwischen Folsäure und der pAVK beschrieben (Lane et al. 2008), jedoch führten Naqvi et al. einige Jahre später eine erneute Auswertung der NHANES-Daten durch (Naqvi et al. 2014). Der Grund für die neuerliche Analyse war eine von Lane et al. ausgelassene Adjustierung für die Energiezufuhr und körperliche Aktivität. Die Autoren argumentieren, dass die Effekte der spezifischen Nährstoffe durch die Energiezufuhr verzerrt sein können. Da pAVK-Patienten in ihrer Mobilität eingeschränkt sind, haben sie einen niedrigeren Energiebedarf als die Normalbevölkerung und konsumieren entsprechend weniger Kalorien. Nach der Adjustierung der Daten der NHANES-Studie für die Gesamtenergiezufuhr und körperliche Aktivität waren keine der zuvor beobachteten Assoziationen zwischen Folsäure, Ballaststoffen, Vitamin B6, C und E und der pAVK weiterhin zu beobachten. Vorherige Studien haben diese Kovariaten nicht einheitlich berücksichtigt. Jedoch ist dies in Querschnittsstudien wichtig, um umgekehrte Kausalität zu vermeiden (Naqvi et al. 2014). Anhand der aktuellen Studienlage lassen sich keine klaren Empfehlungen für die Folsäureaufnahme in Bezug auf das pAVK-Risiko aussprechen.

pAVK-Patienten haben einen niedrigeren Energiebedarf als die Normalbevölkerung. Energiezufuhr und körperliche Aktivität sind bei Berechnungen von Ernährungs-Assoziationen zu berücksichtigen.

Ballaststoffe

Mehrere Autoren haben eine signifikante inverse Assoziation zwischen dem Konsum einer ballaststoffreichen Ernährung und dem pAVK-Risiko beschrieben (Tabelle 7). Naqvi et al. hatten 2014 ausgeführt, dass pAVK-Häufigkeit und Ballaststoffaufnahme mit der Nahrung nicht zwangsläufig kausal in Verbindung stehen und auch hier die gesamte Energiezufuhr berücksichtigt werden muss (Naqvi et al. 2014). Kürzlich konnte erstmals der Zusammenhang zwischen inzidenter (symptomatischer) pAVK und einer ballaststoffreichen Ernährung nachgewiesen werden (Kulezic et al. 2019). In der prospektiven bevölkerungsbasierten Malmö Diet and Cancer Studie (MDCS) wurde der Einfluss der Ernährung auf die Entwicklung einer pAVK bei 26.010 Teilnehmern mittleren Alters untersucht. Berücksichtigt wurden hierbei gesättigte Fettsäuren, mehrfach ungesättigte Fettsäuren, Meeresfrüchte, Ballaststoffe, Obst und Gemüse und Saccharose. Während des >20-jährigen Follow-ups entwickelten 1.122 Teilnehmer eine pAVK. Zusammengefasst war eine gesunde Ernährung, definiert durch zumindest fünf Punkte im Diet Quality Index (Tabelle 8), signifikant mit einem niedrigeren pAVK-Risiko vergesellschaftet. Innerhalb der einzelnen Nahrungsbestandteile war nur die Adhärenz zum empfohlenen Verzehr von Ballaststoffen (2,4 g/Megajoule) signifikant assoziiert mit einem erniedrigten pAVK-Risiko (Hazard Ratio 0,84; 95% KI 0,72-0,99). In Anbetracht der Ergebnisse kamen Kulezic et al. zu dem Schluss, dass Programme zur Primärprävention der pAVK Empfehlungen zur Aufnahme von Ballaststoffen beinhalten sollten - mindestens 2,4 g pro Megajoule der Gesamtenergieaufnahme.

Eine ballaststoffreiche Ernährung kann sich protektiv auf die Entwicklung einer pAVK auswirken und sollte deshalb in primärpräventiven Programmen empfohlen werden.

Diet Quality Index (DQI-SNR)		Adhärenz (%)	
Index-Komponente	Cut-off Wert	Männer	Frauen
Gesättigte Fettsäuren	≤14 (%E)	23,3	24,4
Mehrfach ungesättigte Fettsäuren	5-10 (%E)	73,0	66,0
Meeresfrüchte	≥300 (g/Woche)	48,4	40,8
Ballaststoffe	2,4-3,6 (g/MJ) ¹	17,1	31,0
Obst und Gemüse	≥400 (g/Tag)	26,1	38,0
Saccharose	≤10 (%E)	71,8	67,7

¹Entspricht 25-35 g/Tag. Prozent der Gesamtenergieaufnahme (%E), Megajoule (MJ).

Tabelle 8. Diet Quality Index (DQI) basierend auf den schwedischen Ernährungsempfehlungen (SNR) und Adhärenzunterschiede zwischen männlichen und weiblichen Teilnehmern der Malmö Diet and Cancer Kohorte (Drake et al. 2011). Pro Komponente wird ein Punkt vergeben und die Ernährungsqualität in drei Gruppen unterteilt: niedrig (0-1 Punkte), mäßig (2-4 Punkte) und hoch (5-6 Punkte).

Salz

Salz ist eine der bekannten Ursachen von Bluthochdruck und hat zudem eine stärkere Assoziation zu erhöhtem Blutdruck und Atherosklerose als jeder andere Ernährungsbestandteil (Eckel et al. 2014). Es wurden zwar einige Studien zum Einfluss von Salz auf andere kardiovaskuläre Erkrankungen und Ereignisse durchgeführt, welche einen klaren Zusammenhang aufzeigen konnten, jedoch ist diese Assoziation für pAVK-Patienten bislang nicht bestätigt worden (Nosova et al. 2015). Wie unklar der mögliche Zusammenhang von Salzkonsum und der pAVK bisher ist, zeigt auch die zunächst invers erscheinende Assoziation von Natrium mit der pAVK, selbst im teilweise adjustierten Modell der umfangreichen repräsentativen Studie der NHANES-Daten (Naqvi et al. 2014). Im vollständig adjustierten Modell war diese Assoziation nicht länger vorhanden, was im Einklang mit früheren Untersuchungen steht (Strazzullo et al. 2009, Vaidya et al. 2009).

Nahrungsfette

Auch wenn gesättigte, einfach ungesättigte und mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFA) im engen Zusammenhang mit Atherosklerose und anderen kardiovaskulären Erkrankungen stehen, sind diese Assoziationen in Bezug auf die pAVK bisher deutlich weniger untersucht worden (Naqvi et al. 2012, Nosova et al. 2015).

Linolensäure zählt zur Gruppe der Omega-3-Fettsäuren und wurde mit schützenden Effekten in Bezug auf die pAVK in Verbindung gebracht (Tabelle 7).

Naqvi et al. werteten NHANES-Daten (6.352 Teilnehmer; 1999-2004) aus um festzustellen, ob eine Ernährung mit bestimmten Fettsäuren einen Einfluss auf die pAVK hat (Naqvi et al. 2012). Linolensäure war mit einem höheren ABI assoziiert ($p = 0,04$) und gesättigte Fettsäuren zeigte einen Trend zu einem niedrigerem ABI ($p = 0,06$). Gesättigte Fettsäuren waren zudem mit einer höheren pAVK-Prävalenz assoziiert (OR = 1,30; 95% KI: 1,01-1,67; $p = 0,04$). Die Studie konnte zwar die Assoziation der Linolensäure mit einem verbesserten ABI bekräftigen, jedoch konnte keine Assoziation zur pAVK festgestellt werden (Naqvi et al. 2012). Diese Ergebnisse wurden einige Jahre später durch eine dänische Studie bestätigt. Auch Bork et al. fanden keine verlässlich konstante Assoziation zwischen der Aufnahme von α -Linolensäure und der pAVK-Inzidenz (Bork et al. 2019).

Andere Fettsäuren – Omega-6-Fettsäuren und Omega-3-Fettsäuren aus Fisch oder Fischöl – waren in der Studie von Naqvi et al. nicht mit dem ABI oder der pAVK-Prävalenz assoziiert. Dieser Zusammenhang wurde einige Jahre später in Dänemark untersucht, anhand des Gehalts von n-3 PUFA auf Meeresbasis in Fettgewebe, eine Art Langzeit-Biomarker für den Verzehr von Meeresfrüchten. Basierend auf Daten der Danish Diet, Cancer and Health Kohorte zeigten Lasota et al., dass ein hoher Anteil an n-3 PUFA auf Meeresbasis mit einem niedrigeren Risiko für inzidente pAVK assoziiert ist (Lasota et al. 2018). Dies galt vor allem für einen hohen Gehalt an Eicosapentaensäure (EPA) (Hazard Ratio 0,55). Weitere Studien müssen diesen Zusammenhang allerdings noch bestätigen.

Leinsamen, welche viel α -Linolensäure enthalten, wurden in der doppelblinden, randomisierten kontrollierten FLAX-PAD-Studie (Flaxseed for Peripheral Artery Disease) supplementiert, um zu erforschen, ob eine Ernährung reich an Leinsamen über 12 Monate vorteilhafte kardiovaskuläre Effekte bei pAVK-Patienten ($n=110$)

hervorrufen (Rodriguez-Leyva et al. 2013). Tägliche 30g Leinsamen erwiesen sich als gute nahrungsbedingte Intervention und reduzierten den brachialen systolischen und diastolischen Blutdruck bei pAVK-Patienten mit Bluthochdruck um 15 bzw. 7 mmHg. Diese antihypertensive Wirkung wurde der α -Linolensäure zugeschrieben und war laut den Autoren eine der potentesten Wirkungen einer Ernährungs-Intervention. Kürzlich wurde von derselben Arbeitsgruppe eine weitere Auswertung der FLAX-PAD-Studie veröffentlicht (Rodriguez-Leyva et al. 2019). In dieser Untersuchung erwirkte die tägliche Supplementierung mit 30g Leinsamen einen positiven Trend bezüglich Abnahme von Herzrhythmusstörungen und Zunahme körperlicher Leistungsfähigkeit bei pAVK-Patienten. Die Unterschiede waren jedoch statistisch nicht signifikant, sodass 12 Monate eventuell für eine derartige Intervention nicht ausreichen oder eine größere Studiengruppe notwendig ist, um den Effekt zu belegen – oder er ist klinisch bedeutungslos. Die Forschungsgruppe hat zudem feststellen können, dass die täglichen 30g Leinsamen in der FLAX-PAD-Studie ebenfalls den zentralen Aortenblutdruck bei hypertensiven pAVK-Patienten senken konnten (Caligiuri et al. 2016). Der Verzehr von Leinsamen kann also Patienten mit pAVK angeraten werden.

3.1.2.2.2 Einfluss von Ernährungsmustern

Da die Fokussierung auf einen einzelnen Nährstoff klinisch schwierig zu überprüfen ist, sind andere Forschungsgruppen dazu übergegangen, Ernährungsmuster zu skizzieren, die möglicherweise mit einem niedrigeren pAVK-Risiko assoziiert sind. Viele dieser Studien basieren auf Ergebnissen von Fragebögen wie Food Frequency Questionnaires (FFQ, siehe Anhang) bei Kohorten innerhalb größerer epidemiologischer Studien (Brostow et al. 2012).

Die Assoziation zwischen der pAVK und bestimmten Ernährungsmustern (dietary patterns, DP), Plasmavitaminen und trans-Fettsäuren wurde in einer Auswertung der NHANES-Daten (1999-2002) analysiert (Mazidi et al. 2017). Für die Analyse waren 4.864 Teilnehmer geeignet, von denen 269 (5,5%) eine pAVK hatten. Es wurde unter drei Hauptkomponenten der Ernährung unterschieden: DP1 (gesättigte Fettsäuren, Cholesterin, einfach ungesättigte Fettsäuren), DP2 (Mineralien, Vitamine und Ballaststoffe) und DP3 (mehrfach ungesättigte Fettsäuren; PUFA).

In einem Modell mit Adjustierungen für Alter, Rasse, Diabetes, Cholesterin, Bluthochdruck, Rauchen und Energiezufuhr hatten Individuen des höchsten Quartils des DP1 höhere Odds für pAVK verglichen mit jenen aus dem niedrigsten Quartil (OR = 6,42; 95% KI: 2,00-20,63; $p < 0,001$). Hingegen hatten jene in den höchsten Quartilen von DP2 und DP3 niedrigere Odds für pAVK verglichen mit Individuen des niedrigsten Quartils (OR = 0,28; OR = 0,44; $p < 0,001$). Zudem hatten pAVK-Patienten in der multivariaten Analyse signifikant höhere Serumkonzentrationen einiger Transfette, sowie niedrigere Plasmaspiegel an Vitamin D und A. Eine Ernährung reich an Mineralien, Vitaminen, Ballaststoffen (DP2) und mehrfach ungesättigten Fettsäuren (DP3) ging also mit einem niedrigeren Risiko für eine pAVK einher, während ein Ernährungsmuster reich an Fettsäuren (DP1) mit einem erhöhten Risiko assoziiert war (Mazidi et al. 2017).

Obst und Gemüse

Auch wenn der Konsum von Obst und Gemüse mit einem geringeren Risiko für KHK und Schlaganfall assoziiert ist, ist dieser Zusammenhang in Bezug auf die pAVK weniger klar. Heffron et al. haben die Assoziation zwischen dem Konsum von Obst und Gemüse und der pAVK-Präsenz in einer großen Bevölkerungsstichprobe untersucht (Heffron et al. 2017). Hierzu werteten sie Daten von knapp 3,7 Millionen Teilnehmern von >20.000 US-Einrichtungen aus, welche medizinische und Lifestyle-Fragebögen ausgefüllt und sich einem ABI-Screening unterzogen haben. Der Verzehr von ≥ 3 täglichen Portionen an Obst und Gemüse wurde bei 29,2% der Teilnehmer berichtet und unterschied sich stark zwischen Altersgruppen, Geschlechtern und Ethnien. In diesem Kollektiv konsumierten ältere weiße Frauen am häufigsten ≥ 3 Portionen Obst und Gemüse pro Tag und junge dunkelhäutige Männer am seltensten. Nach einer multivariablen Adjustierung ergab sich eine schrittweise inverse Assoziation zwischen dem Verzehr von Obst und Gemüse und der pAVK-Prävalenz. Teilnehmer, die angegeben hatten, mindestens drei Mal täglich Obst und Gemüse zu essen, hatten 18% niedrigere Odds auf eine pAVK als jene, die seltener als monatlich Obst und Gemüse konsumierten. Die inverse Assoziation war stärker bei einem zunehmend abnormen ABI. Eine Stichprobenschichtung nach Raucherstatus demonstrierte jedoch, dass die inverse Assoziation auf Personen limitiert ist, welche gegenwärtig rauchen oder in der

Vergangenheit geraucht haben, folglich also ein überdurchschnittlich hohes Risiko aufweisen.

Mehrere Studien haben inverse Assoziationen zwischen Nährstoffen, welche in Obst und Gemüse zu finden sind, und der pAVK-Prävalenz und inzidenter Claudicatio beschrieben (Tabelle 7). Vor Heffron et al. wurde dieser Zusammenhang erstmals von Hung et al. in einem Kollektiv von gut 44.000 Männern ohne Diabetes mellitus oder vaskulären Erkrankungen der Health Professionals Follow-up Studie untersucht (Hung et al. 2003). Nach 12 Jahren Follow-up, fanden die Forscher eine schrittweise inverse Reduktion der inzidenten, symptomatischen pAVK anhand Quintilen des Konsums von Obst und Gemüse. Allerdings wurde die Assoziation stark durch die Adjustierung für traditionelle Risikofaktoren abgeschwächt und war in diesem Kollektiv mit niedriger pAVK-Inzidenz (0,7%) letztlich nicht länger statistisch signifikant nach der Adjustierung für Rauchen und körperliche Betätigung. Die gängige Erklärung für den beschriebenen isolierten protektiven Effekt bei Rauchern in beiden Studien ist der hohe Anteil an Antioxidantien in Obst und Gemüse, was dem Zustand des oxidativen Stresses durch Rauchen positiv entgegenwirkt (Heffron et al. 2017).

Die Studie von Heffron et al. demonstriert zudem, wie unzureichend die Ernährung dieses amerikanischen Patientenkollektivs in Bezug auf Obst und Gemüse ist, was ebenfalls durch Umfragen bestätigt werden konnte (Moore et al. 2015). Diese Beobachtungen legen zusammen mit der Assoziation zwischen der pAVK-Prävalenz und dem Konsum von Obst und Gemüse nahe, dass es weiterer Anstrengungen bedarf, den Verzehr dieser Lebensmittel zu steigern. Auch werden zusätzliche Studien benötigt, um Ernährungsempfehlungen und Interventionen besser etablieren zu können (Heffron et al. 2017).

Mediterrane Diät

Die klassische mediterrane Diät ist das traditionelle Ernährungsmuster, welches in den Gebieten des Olivenanbaus wie Kreta, Griechenland, Süditalien in den späten 50er und 60er Jahren des letzten Jahrhunderts zu finden war. Die wesentlichen Charakteristika der mediterranen Diät sind ein hoher Verzehr natürlicher und unverarbeiteter Lebensmittel wie Getreide, Hülsenfrüchte, Gemüse, Nüsse, Fisch

und Früchte. Es ist eine relativ fettreiche Ernährung, hauptsächlich aus einfach ungesättigten Fettsäuren, mit Olivenöl als Hauptquelle von Fett. Hinzu kommt ein geringer Konsum an rotem Fleisch oder Fleischprodukten, und ein geringer bis moderater Konsum von Milch, Milchprodukten (meist Joghurt und Käse) und meist zu Mahlzeiten getrunkenem roten Wein (Ruiz-Canela und Martinez-Gonzalez 2014, Mattioli et al. 2017).

In der randomisierten Primärpräventionsstudie PREDIMED (*Prevención con Dieta Mediterránea*), welche in Spanien zwischen 2003 und 2010 durchgeführt wurde, wurde die Wirkung der mediterranen Diät auf die pAVK-Inzidenz untersucht (Ruiz-Canela et al. 2014). Die 7.477 Teilnehmer im Alter von 55-80 Jahren hatten Diabetes mellitus oder mindestens drei kardiovaskuläre Risikofaktoren, jedoch keine zu Beginn bestehende pAVK oder kardiovaskuläre Erkrankung. Die Teilnehmer wurden in drei Gruppen unterteilt: mediterrane Diät mit zusätzlichem nativem Olivenöl extra, mediterrane Diät mit supplementierten Nüssen, und eine Kontrollgruppe mit einer Beratung für eine fettarme Ernährung.

In der Studie war die mediterrane Kost der fettarmen Ernährung der Kontrollgruppe überlegen. Speziell mit nativem Olivenöl extra (höchste Olivenöl-Güteklasse) konnte ein größerer präventiver Vorteil erzielt werden (HR = 0,34; 95% KI: 0,20-0,58) als in der Gruppe mit mediterraner Diät und supplementierten Nüssen (HR = 0,50; 95% KI: 0,30-0,81).

Der Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen kann zum Teil den antioxidativen Wirkungen der phenolischen Komponenten zugeschrieben werden, die in diesem Typ von Olivenöl vorkommen. Diese große randomisierte Studie bekräftigt eine deutliche, stark inverse Assoziation zwischen erhöhter Adhärenz zur traditionellen mediterranen Diät und dem pAVK-Risiko nach einer Follow-up Zeit von vier Jahren. Allerdings wurde lediglich das Auftreten einer symptomatischen pAVK untersucht. Aus diesem Grund forderten die Autoren für die Zukunft eine weitere randomisierte Studie, welche spezifisch auf die pAVK als Endpunkt ausgerichtet ist, um die kausale Verbindung zwischen der mediterranen Diät und der Primärprävention von sowohl symptomatischer als auch asymptomatischer pAVK festzustellen (Ruiz-Canela und Martinez-Gonzalez 2014).

Übereinstimmende Ergebnisse lieferte eine italienische Untersuchung, die an Diabetikern mit oder ohne pAVK zeigte, dass ein enges Befolgen der mediterranen

Diät mit einem niedrigen pAVK-Risiko assoziiert war. Patienten, welche eine Ernährung mit reichlich mehrfach ungesättigten Fettsäuren und pflanzlicher Nahrung konsumierten, hatten eine niedrigere Wahrscheinlichkeit eine pAVK zu erleiden (OR = 0,44; 95% KI: 0,24-0,83; p = 0,043) (Ciccarone et al. 2003). Ähnliche Resultate konnten der EPIC-NL cohort Study nach 12 Jahren Follow-up von gut 40.000 Teilnehmern entnommen werden (Hoevenaer-Blom et al. 2012). Auch hier zeigte sich, dass ein genaueres Befolgen der mediterranen Ernährung mit einer geringeren pAVK-Inzidenz assoziiert war.

pAVK, KHK und chronische Herzinsuffizienz werden alle positiv durch die mediterrane Diät beeinflusst. Die Wirkung auf die kardiovaskuläre Gesundheit wird an den signifikanten Verbesserungen der arteriellen Gefäßsteifigkeit festgemacht (Mattioli et al. 2017). Die Anzahl der notwendigen Ernährungsumstellungen, um eine pAVK pro Jahr zu verhindern (engl. number-needed-to-treat, NNT), lag in den beiden Gruppen der PREDIMED-Studie bei 336 (Olivenöl) bzw. 448 Personen (Nüsse) (Ruiz-Canela et al. 2014). Zwar sind diese Zahlen sehr viel höher als die NNT der gängigen medikamentösen pAVK-Therapien (die NNT zur Primärprävention der pAVK mit Statinen liegt beispielsweise bei 24-42 und für ACE-Hemmer bei 7), jedoch offenbaren sie die bedeutende Rolle der Ernährung in der Progression der pAVK (Mattioli et al. 2017). Ein Vorteil gegenüber anderen Ernährungsempfehlungen, wie einer fettarmen Ernährung ist, dass die mediterrane Diät aufgrund der sättigenden und schmackhaften Ernährung einfacher aufrecht zu erhalten ist, was eine höhere Compliance bedeutet (Ruiz-Canela und Martinez-Gonzalez 2014).

Interessant ist auch der Kostenvorteil, den eine Umstellung auf eine solche Ernährung mit sich bringen kann (Mattioli et al. 2017). Anhand einer Kosten-Wirksamkeits-Analyse wird geschätzt, dass es durch die mediterrane Diät zu einer Kostenreduktion der direkten und indirekten Kosten für das Gesundheitswesen und die Gesellschaft kommen könnte. Dies seien \$41,9 Millionen in Kanada und \$1,0 Milliarden in den USA, wenn im Worst-Case-Szenario lediglich 5% der Bevölkerung ihre Ernährung zur mediterranen Diät umstellen würden, was eine 10%ige Reduktion kardiovaskulärer Erkrankungen bewirken könnte (Abdullah et al. 2015).

Eine Ernährung im mediterranen Stil ist sowohl in der primären als auch in der sekundären Prävention der pAVK effektiv.

3.1.2.3 Mangelernährung und gefäßchirurgischer Outcome bei pAVK

Der Zustand der Mangelernährung lässt sich bei Patienten objektiv über den Einsatz des CONUT-Scores (Controlling Nutritional Status) und des GNRI (Geriatric Nutritional Risk Index) feststellen. Der CONUT-Score (Tabelle 9) wird auf Basis des Serumalbumins, des Gesamtcholesterins und der peripheren Lymphozytenzahl kalkuliert, welche die Marker für Proteinreserve, Kaloriendefizit und eingeschränkte Immunabwehr darstellen (Liu et al. 2018). Der GNRI (Tabelle 10) wird anhand des Serumalbumins und des Körpergewichts errechnet und wurde als Screening-Methode für ältere Patienten entworfen (Yokoyama et al. 2018, Shiraki et al. 2016). Patienten mit einem GNRI >98 haben einen normalen Ernährungsstatus, ein GNRI von 92-98 zeigt ein leichtes und ein GNRI von <92 ein mäßiges bis schweres Risiko für eine Mangelernährung an.

Die Prävalenz der Mangelernährung wird bei pAVK und CLI auf 50–75 % geschätzt (Yokoyama et al. 2018, Claudina et al. 2010, Salomon du Mont et al. 2017). Sie ist überdurchschnittlich hoch, da CLI-Patienten älter sowie mit mehr Komorbiditäten assoziiert sind als andere Populationen, und da sie an chronischen Schmerzen leiden und hohe Mengen an Schmerzmitteln benötigen. All diese Charakteristika sind Risikofaktoren für Mangelernährung (Salomon du Mont et al. 2017).

Risiko der Mangelernährung	Normal	Leicht	Mäßig	Schwer
Serumalbumin (g/dl)	≥3,50	3,00–3,49	2,50–2,99	<2,50
Score	0	2	4	6
Totale Lymphozytenzahl (/mm ³)	≥1600	1200–1599	800–1199	<800
Score	0	1	2	3
Gesamtcholesterin (mg/dl)	>180	140-179	100-139	<100
Score	0	1	2	3
CONUT-Score gesamt	0–1	2–4	5–8	9–12

Tabelle 9. CONUT-Score zur Erfassung der Mangelernährung (Liu et al. 2018).

<u>Nutritional Risk Index (NRI)</u>		Risiko	NRI-Cut-Off
$\text{NRI} = 1,519 \times \text{Albumin (g/L)} + 41,7 \times \frac{\text{Tatsächliches Gewicht (Kg)}}{\text{Übliches Gewicht}}$		Hoch	<83,5
		Moderat	83,5-97,5
		Niedrig	97,5-100
		Ohne	>100
<u>Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI)</u>		Risiko	GNRI-Cut-Off
$\text{GNRI} = 1,519 \times \text{Albumin (g/L)} + 41,7 \times \frac{\text{Tatsächliches Gewicht (Kg)}}{\text{Idealgewicht}}$		Hoch	<82
		Moderat	82-92
		Niedrig	92-98
		Ohne	>98

Tabelle 10. Berechnungsformeln und Grenzwerte des Nutritional Risk Index (NRI) und Geriatric Nutritional Risk Index (Cereda und Pedrolli 2009).

3.1.2.3.1 Einfluss auf das Ergebnis bei endovaskulärer Therapie

Yokoyama et al. haben kürzlich die Auswirkung eines mangelhaften Ernährungszustands auf klinischen Outcome von pAVK-Patienten nach endovaskulärer Therapie (EVT) anhand des CONUT-Scores und des GNRI untersucht (Yokoyama et al. 2018). In dieser prospektiven Studie mit 357 pAVK-Patienten, welche endovaskulär behandelt wurden, war etwa die Hälfte der Patienten mangelernährt (56 % per CONUT bzw. 46 % per GNRI).

In der mittleren Follow-up-Periode von knapp drei Jahren gab es 67 MACLEs (major adverse cardiovascular and leg events) inklusive zehn Todesfälle, fünf Wiederaufnahmen aufgrund eines Schlaganfalls, zwölf akute Koronarsyndrome und 23 Fälle von kritischer Extremitätenischämie und Amputationen. Patienten mit MACLEs wiesen eine höhere Mangelernährungsrate auf. Auffallend war, dass der Anteil der mangelernährten Patienten mit höheren Fontaine-Stadien anstieg. Zudem zeigte die multivariate Cox-Regressionsanalyse, dass Mangelernährung – basierend sowohl auf dem CONUT-Score als auch dem GNRI ein unabhängiger Prädiktor für MACLEs und auch für MACEs (major adverse cardiac events) war (Tabelle 11). Übereinstimmende Ergebnisse lieferte eine kürzlich veröffentlichte retrospektive Analyse von 628 pAVK-Patienten, die mittels EVT behandelt wurden (Mizobuchi et al. 2019). Patienten mit hohen CONUT-Werten, also einem

schlechten Ernährungszustand, wiesen signifikant schlechtere Überlebensraten auf.

	MACLE		MACE	
	Hazard Ratio (95% KI)	p-Wert	Hazard Ratio (95% KI)	p-Wert
CONUT	4,35 (1,56-12,11)	0,005	3,08 (1,02-9,32)	0,046
GNRI	2,86 (1,15-7,11)	0,024	2,76 (1,63-6,65)	0,024

Tabelle 11. Korrelation zwischen CONUT-Score und GNRI und Outcome bei pAVK. Multivariate Cox-Regressionsanalyse der Vorausberechnung von MACLEs und MACE bei pAVK-Patienten. Verglichen wurde bei CONUT und GNRI jeweils das Risiko von MACLEs und MACEs bei moderater bis ernster Mangelernährung versus normaler Ernährungszustand. Nach Yokoyama et al. (2018).

Zwei weitere Studien haben den GNRI mit einer schlechteren Prognose bei kritischer Extremitätenischämie in Verbindung gebracht (Shiraki et al. 2016, Luo et al. 2016). Shiraki et al. haben eine retrospektive Studie an 473 CLI-Patienten durchgeführt, welche sich einer endovaskulären Therapie unterzogen hatten. Eine Aufteilung der Teilnehmer anhand des mittleren GNRI-Wertes zeigte nach drei Jahren Follow-up, dass der GNRI bei Aufnahme ein unabhängiger Prädiktor für Mortalität und Majoramputationen nach EVT bei CLI-Patienten war. Der GNRI war stark mit Tod wegen Infektion, nicht aber mit Herz-Kreislauf-Tod assoziiert. Erklären lässt sich dies durch eine verzögerte Wundheilung und Wundinfektionen, da Mangelernährung sich negativ auf das Immunsystem auswirkt (Shiraki et al. 2016). Die prädiktive Aussagekraft des GNRI in Bezug auf das Amputationsrisiko bei CLI-Patienten konnte in einer chinesischen retrospektiven Studie bestätigt werden. Auch in diesem Setting war der GNRI auf lange Sicht ein unabhängiger effektiver prädiktiver Marker für amputationsfreies Überleben (Luo et al. 2016).

Salomon du Mont et al. haben die Auswirkung des Ernährungszustands auf das frühe Ergebnis nach endovaskulärer und chirurgischer Therapie bei kritischer Extremitätenischämie untersucht (Salomon du Mont et al. 2017). Die prospektive DENUCRITICC-Studie unterteilte hierfür 106 CLI-Patienten in zwei Gruppen ein: in stark mangelernährte Patienten (Gruppe A, $n = 25$) und moderat mangelernährte bis

gut genährte Patienten (Gruppe B, $n=81$). Die Aufteilung erfolgte mittels NRI (Nutritional Risk Index, Tabelle 10) für Patienten unter 75 Jahre, MNA (Mini Nutritional Assessment) oder dem GNRI für Patienten über 75 Jahre. In der multivariaten Analyse stellte sich eine starke Mangelernährung als unabhängiger Risikofaktor der 30-Tage-Letalität heraus (OR = 6,1; 95 % KI: 1,6–23,7; $p = 0,006$). Der kombinierte Endpunkt Tod/Amputation war in der Gruppe A mit 36% 30 Tage nach Intervention signifikant höher als in Gruppe B (9,9 %).

Da Mangelernährung eng mit dem klinischen Outcome bei pAVK-Patienten nach EVT assoziiert ist, muss es ein therapeutisches Ziel sein, die Mangelernährung dieser Patientenklientel zu beseitigen.

Der CONUT-Score ist durch die Bestimmung von Routineparametern schnell und einfach zu erheben. Anhand des Scores lassen sich der Ernährungszustand eines Patienten und damit die Prognose nach EVT besser abschätzen.

3.1.2.3.3 Einfluss auf das Ergebnis nach Bypass-Operation

Auch der Einfluss des Ernährungszustandes auf perioperative Morbidität und Mortalität nach Bypass-Operation wurde untersucht. Dabei wurde das Serumalbumin als Parameter für den Ernährungszustand gewählt. Peacock et al. analysierten insgesamt 5.110 Patienten mit Bypässen an der unteren Extremität anhand des National Surgical Quality Improvement Program der Jahre 2005 bis 2012, wovon 45,5 % der Patienten präoperativ niedrige Albuminwerte ($<3,5$ g/dl) hatten (Peacock et al. 2017). Hypoalbumin in einer Größenordnung von $<3,5$ g/dl stellte sich in der multivariaten Analyse als unabhängiger Prädiktor für perioperative Letalität (OR = 1,8; 95 % KI: 1,3–2,6), Rückkehr in den Operationssaal (OR = 1,4; 95 % KI: 1,2–1,6) und eine verlängerte Krankenhausaufenthaltsdauer (MR = 1,2; 95 % KI: 1,1–1,2) heraus (Tabelle 12). Folgerichtig hatten Patienten mit einer noch stärkeren Hypalbuminämie von $<2,8$ g/dl ein noch höheres Risiko für Sterblichkeit (OR = 2,5; 95 % KI: 1,6–1,3), Rückkehr in den Operationssaal (OR = 1,6; 95 % KI: 1,3–2,0) und verlängerte Aufenthaltszeit (MR = 1,2; 95 % KI: 1,2–1,3).

Präoperative Hypalbuminämie geht bei CLI-Patienten mit erhöhter perioperativer Morbidität und Mortalität nach infrainguinaler Bypass-Operation einher.

Outcome	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
30-Tage-Mortalität	1,8 (1,3-2,6)	0,001
Wiederaufnahme binnen 30 Tagen	1,5 (1,0-2,3)	0,032
Pulmonale Komplikationen	1,5 (1,1-2,1)	0,009
Rückkehr in den OP binnen 30 Tagen	1,4 (1,2-1,6)	<0,001
Myokardinfarkt, Herzstillstand	1,0 (0,7-1,5)	0,857
Wundkomplikation	1,0 (0,8-1,2)	0,601
Outcome	Means Ratio (95% KI)	p-Wert
Krankenhausaufenthaltsdauer	1,2 (1,1-1,2)	<0,001

Tabelle 12. Multivariable Analyse zum Outcome von Patienten mit versus ohne Hypalbuminämie (Albumin <3,5 vs. ≥3,5 g/dl) nach infrainguinaler Bypass-Operation bei kritischer Extremitätenischämie. Nach Peacock et al. (2017).

3.1.2.4 Fazit für die Praxis

- Über die Rolle der Ernährung bei pAVK ist nur wenig bekannt. Die aktuelle AWMF-S3-Leitlinie empfiehlt bei Fehlernährung deshalb nur eine Lebensstiländerung, ohne näher ins Detail zu gehen.
- In einer randomisierten und mehreren Beobachtungsstudien wird eine inverse Assoziation zwischen Ernährungsmustern, Nährstoffen und pAVK nachgewiesen.
- In der NHANES-Studie, die einzelne Nährstoffe untersuchte, konnte keine Assoziation zwischen Folsäure, Vitamin B6, C und E und pAVK beobachtet werden.
- In der MDCS-Studie konnte erstmals ein protektiver Einfluss von Ballaststoffen auf das pAVK-Risiko festgestellt werden.
- Studien, die dagegen Ernährungsmuster untersuchen, kommen zu dem Ergebnis, dass eine Ernährung reich an Mineralien, Vitaminen, Ballaststoffen

und mehrfach ungesättigten Fettsäuren mit einem niedrigeren Risiko für eine pAVK assoziiert ist.

- Übereinstimmende Ergebnisse liefern eine italienische und eine spanische Untersuchung, die an Teilnehmern mit hohem kardiovaskulärem Risiko zeigten, dass ein enges Befolgen der mediterranen Diät mit einem niedrigen pAVK-Risiko assoziiert war.
- Mithilfe einer Diät im mediterranen Stil können Kosten im Gesundheitswesen direkt und indirekt reduziert werden.
- Mangelernährung ist bei pAVK-Patienten, speziell solchen mit kritischer Extremitätenischämie, häufig und beeinflusst das Ergebnis nach Operation und Intervention negativ. Sie sollte in der hausärztlichen Versorgung therapiert werden.

3.2 Abdominelles Aortenaneurysma (AAA)

3.2.1 Epidemiologie

3.2.1.1 Definition

Ein Bauchaortenaneurysma wird allgemein definiert als Erweiterung des Aortendurchmessers auf 3,0 cm oder mehr, was etwa dem 1,5-fachen des normalen Gefäßdurchmessers entspricht. Zumeist sind Aneurysmen asymptomatisch, gehen jedoch im Falle einer Ruptur (rAAA) mit einer hohen Letalität einher. Aus diesem Grund wird Patienten mit einem asymptomatischen nichtrupturierten Aneurysma (nrAAA) ab einem Durchmesser von 5,5 cm zu einer elektiven Intervention mittels offen chirurgischer (OAR) oder endovaskulärer Therapie (EVAR) geraten. Um eine frühzeitige Diagnosestellung zu gewährleisten, empfiehlt die deutsche S3-Leitlinie an allen Männern >65 Jahre und >65-jährigen Frauen mit aktueller oder vorangegangener Raucheranamnese ein Screening per B-Bild-Sonographie durchzuführen. Nichtraucherinnen ohne Familienanamnese wird dies nicht empfohlen (Debus et al. 2018).

3.2.1.2 Prävalenz und Inzidenz

Im Wesentlichen wurden vier große randomisierte, bevölkerungsbasierte Studien aus den 1980ern und 1990ern zur Beurteilung des Nutzens nationaler Screening-Programme für AAA herangezogen (Guirguis-Blake et al. 2014). In den Studien Viborg aus Dänemark, Western Australia und den beiden britischen Studien MASS und Chichester fand sich bei Männern (mittleres Alter 67,7-72,6) eine AAA-Prävalenz zwischen 3,9 und 7,7%. Frauen wurden nur in der Chichester-Studie mit eingeschlossen und kamen mit 1,3% auf eine deutlich niedrigere AAA-Prävalenz (Lindholt et al. 2010, Norman et al. 2004, Thompson et al. 2012, Ashton et al. 2007).

Mittlerweile ist die AAA-Prävalenz deutlich zurückgegangen. Neuere Ergebnisse aus bevölkerungsbasierten Screening-Studien aus dem Vereinigten Königreich und Schweden zeigen bei Männern eine AAA-Prävalenz von 1,2 bis 2,4% (Svensjö et al. 2014, Linne et al. 2014, Jacomelli et al. 2016, Oliver-Williams et al. 2018). Eine Meta-Analyse von acht Studien und insgesamt über 1,5 Millionen gescreenten Frauen ab 60 Jahren, errechnete eine gepoolte AAA-Prävalenz von 0,74% (Ulug et al. 2016).

Sampson et al. haben neben der Prävalenz auch weltweite Inzidenzraten berechnet (Sampson et al. 2014). Im Jahr 2010 lag die globale altersspezifische Prävalenzrate pro 100.000 Personen bei 21,85 bei 45-49-Jährigen und bei 2.274,82 in der Altersgruppe 75-79. Die entsprechenden Inzidenzraten pro 100.000 Personen lagen bei 10,56 und 164,57, wobei die Prävalenz und Inzidenz in Industrienationen höher war als in weniger entwickelten Ländern. Die Inzidenz und Prävalenzraten sind verglichen mit 1990 in jeder Altersgruppe rückläufig (Tabelle 13).

AAA-Prävalenzrate pro 100.000 Einwohner		
Alter (Jahre)	1990	2010
45-49	28,69	25,71
50-54	156,51	142,12
55-59	440,16	397,73
60-64	894,50	827,97
65-69	1.501,89	1.402,69
70-74	2.171,32	1.943,94
75-79	2.666,91	2.478,62
≥80	3.404,25	3.158,28

Tabelle 13. Altersspezifische AAA-Prävalenzrate pro 100.000 Einwohner in Industrienationen für die Jahre 1990 und 2010. Nach Sampson et al. (2014).

Inzidenzentwicklung in Deutschland

Eine Auswertung der DRG-Statistik (Diagnosis Related Groups) des Statistischen Bundesamts der Jahre 2005 bis 2014 veröffentlichte die AAA-Inzidenz in deutschen Krankenhäusern (Kühnl et al. 2017). Eingeschlossen wurden insgesamt 118.162 Patienten (mittleres Alter von 73 Jahren), die aufgrund eines rupturierten AAA (19%) stationär aufgenommen wurden oder wegen eines nichtrupturierten AAA (81%) operativ versorgt wurden (offen chirurgisch oder endovaskulär). In Deutschland lag die standardisierte Krankenhausinzidenz aller AAA bei 27,9 für Männer und bei 3,3 für Frauen, jeweils pro 100.000 Einwohner. Von 2005 bis 2014 ist die Krankenhausinzidenz aller AAA insgesamt leicht angestiegen und die Inzidenz rupturierter AAA deutlich abgesunken (Abbildung 4). Parallel stieg der Anteil

endovaskulär versorgter nrAAA von 29% auf 75% und bei rAAA von 8% auf 36%. Insgesamt lag der Männeranteil bei 86% und die Krankenhausinzidenz bei 10:1 bei nrAAA und 6:1 bei rAAA gegenüber Frauen.

Eine anschließende Untersuchung derselben Arbeitsgruppe fand innerhalb Deutschlands signifikante regionale Unterschiede der AAA-Krankenhausinzidenz. Die Inzidenzraten waren im höher im Nordwesten und niedriger im Südosten Deutschlands, was die Autoren unter anderem der Verteilung von Risiko- und Umweltfaktoren zuschreiben (Kühnl et al. 2018).

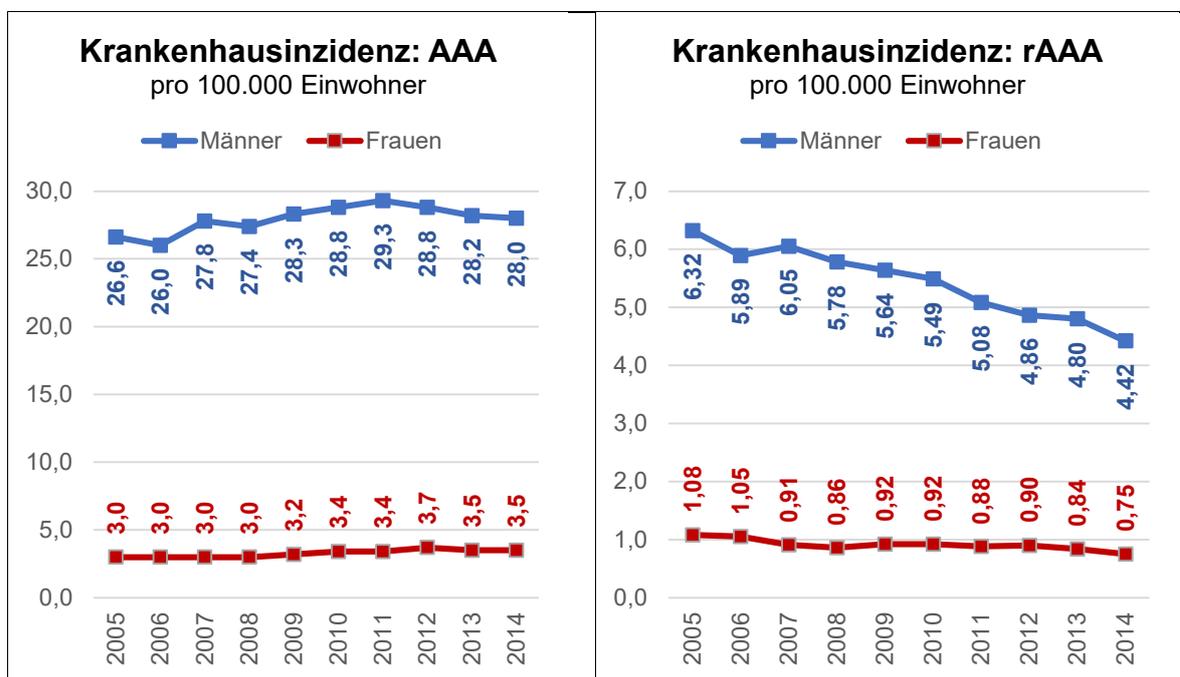


Abbildung 4. Altersstandardisierte Krankenhausinzidenz in Deutschland aller eingeschlossenen AAA (links) und aller eingeschlossenen rAAA (rechts) von 2005 bis 2014. Nach Kühnl et al. (2017).

3.2.1.3 Wachstum und Rupturrisiko

Der Großteil der Studien berichtet von einer Wachstumsrate kleinerer AAA (3,0 bis 5,5 cm) von etwa 0,2 bis 0,3 cm pro Jahr (Ullery et al. 2018). Eine Meta-Analyse von 18 Studien (13.728 Männern und 1.743 Frauen) fand zudem eine deutliche Abhängigkeit der jährlichen Wachstumsrate zum Durchmesser des Aneurysmas (Bown et al. 2013). Bei männlichen Patienten mit einem 3,0 cm großen AAA konnte eine mittlere Wachstumsrate von 1,28 mm pro Jahr festgestellt werden. Bei einem

Durchmesser von 5,0 cm lag die Rate bei jährlichen 3,61 mm. Auffallend ist, dass das Wachstum bei Frauen zu Beginn stärker als bei Männern ist, sich dieser Unterschied jedoch zunehmend angleicht (Tabelle 14). Jeder 0,5 cm Zuwachs des AAA-Durchmessers bedeutete einen Anstieg der geschätzten mittleren jährlichen Wachstumsrate um 0,59 mm.

AAA-Durchmesser	Mittlere Wachstumsrate in mm/Jahr (95% KI)				
	3,0 cm	3,5 cm	4,0 cm	4,5 cm	5,0 cm
Männer	1,28 (1,03-1,53)	1,86 (1,64-2,08)	2,44 (2,22-2,65)	3,02 (2,79-3,25)	3,61 (2,45-4,77)
Frauen	1,46 (1,07-1,85)	1,98 (1,65-2,32)	2,51 (2,22-2,81)	3,06 (2,80-3,33)	3,62 (2,79-4,45)

Tabelle 14. Geschätzte Wachstumsraten abdomineller Aortenaneurysmen für Männer und Frauen. Nach Bown et al. (2013).

Rupturrisiko

Abbildung 4 zeigt eindeutig, dass die Krankenhausinzidenz rupturierter AAA zwischen 2005 und 2014 deutlich gesunken ist. Das Rupturrisiko ist sehr stark vom Aneurysmadurchmesser abhängig und steigt exponentiell an (Tabelle 15). Bei kleineren Aneurysmen liegt das jährliche Rupturrisiko bei unter 1%, bei einem Durchmesser von mehr als 8 cm kann das Risiko nach sechs Monaten bis zu 25% betragen. Das Risiko einer Ruptur erhöht sich wiederum mit einigen Risikofaktoren. Hierzu gehören neben dem AAA-Durchmesser (HR 2,51) vor allem weibliches Geschlecht (HR 4,50) und aktives Rauchen (HR 2,11) (Debus et al. 2018).

Kürzlich ist eine Auswertung des nationalen Screening-Programmes aus dem Vereinigten Königreich erschienen, die die Sicherheit von Männern mit kleinen (3-4,4 cm) und mittleren (4,5-5,4 cm) AAA untersucht hat (Oliver-Williams et al. 2019). Da Männer mit einem Durchmesser von <5,5 cm in der Regel nicht mit OAR oder EVAR behandelt werden, wird wie auch in Deutschland eine regelmäßige Überwachung empfohlen. Es wurden 18.652 Männer (Alter >65 Jahre) eingeschlossen und insgesamt über 50.000 Personenjahre überwacht. Während

der Überwachung hatten gerade einmal 31 Personen ein rAAA, von denen 29 verstarben. Das jährliche Rupturrisiko während der Überwachung lag bei 0,03% bei kleinen AAA, bei 0,28% bei mittelgroßen AAA und bei 0,4% bei AAA knapp unterhalb der Interventionsschwelle (5,0-5,4 cm). Diese Ergebnisse unterstreichen den Erfolg eines nationalen Screening-Programmes mit implementierter Überwachung. Männer mit kleinen und mittleren AAA sind vor einer Ruptur sicher und es gibt keinen Anlass die 5,5 cm Schwelle zu verändern.

AAA-Durchmesser	Jährliches Rupturrisiko
< 4,0 cm	0 %
4,0-4,9 cm	0,5-5 %
5,0-5,9 cm	3-15 %
6,0-6,9 cm	10-20 %
7,0-7,9 cm	20-40 %
≥ 8,0 cm	30-50 %

Tabelle 15. Beziehung zwischen dem AAA-Durchmesser und dem minimalen und maximalen jährlichen Rupturrisiko, nach Brewster et al. (2003).

3.2.1.4 Geschlechtsunterschiede

Die Ergebnisse epidemiologischer Studien zeigen eindeutig, dass Männer eine höhere Prävalenz und Inzidenz aufweisen, Frauen jedoch eine steilere Wachstumskurve für AAA haben und ein signifikant höheres Rupturrisiko. Eine systematische Übersichtsarbeit befasste sich explizit mit den Geschlechtsunterschieden bei der AAA-Therapie und schrieb die unterschiedliche Krankheitshäufigkeit neben Verteilung von Risikofaktoren auch genetischen, hormonellen und biologischen Faktoren zu (Stoberock et al. 2018).

Trenner et al. haben kürzlich Mikrodaten der DRG-Statistik des Statistischen Bundesamts ausgewertet (Trenner et al. 2018). Eingeschlossen wurden alle 84.631 nichtrupturierten AAA-Reparaturen (davon 11,9% Frauen), die zwischen 2005 und 2013 in Deutschland durchgeführt wurden. In diesem Zeitraum wurden in Deutschland 53,9% der Patienten per EVAR behandelt, wobei Frauen häufiger mit

OAR therapiert wurden. Die Klinikletalität lag nach OAR bei 5,3% und nach EVAR bei 1,7%. Die Sterblichkeit stieg deutlich mit dem Patientenalter an und war bei Frauen sowohl nach OAR also auch nach EVAR höher als bei Männern (Tabelle 16). Darüber hinaus fand sich bei Frauen eine um zwei Tage längere Krankenhausaufenthaltsdauer und eine höhere Komplikationsrate. Die Autoren begründen das höhere Risiko bei Frauen mit einem höheren Alter weiblicher Patienten gegenüber Männern, seltener bekannten Komorbiditäten, anatomischen Unterschieden, die EVAR erschweren können, und schnelleren Aneurysma-Wachstumsraten bei Frauen.

	Männer		Frauen		RR (95% KI)
	Fälle	Mortalität	Fälle	Mortalität	
OAR	33.815	5,0 %	5.208	6,8 %	1,36 (1,22-1,52)
<65 Jahre	8.420	2,2 %	861	1,7 %	0,80 (0,46-1,32)
65-69 Jahre	7.612	3,2 %	993	4,8 %	1,49 (1,10-2,01)
70-74 Jahre	8.465	4,7 %	1.268	6,7 %	1,43 (1,14-1,80)
75-79 Jahre	6.101	7,8 %	1.119	7,9 %	1,01 (0,81-1,25)
≥80 Jahre	3.217	12,2 %	967	12,4 %	1,01 (0,84-1,23)
EVAR	40.777	1,5 %	4.831	2,9 %	1,90 (1,60-2,30)
<65 Jahre	6.566	0,4 %	438	2,1 %	5,20 (2,45-11,0)
65-69 Jahre	6.865	0,8 %	529	1,8 %	2,32 (1,19-4,52)
70-74 Jahre	10.292	1,2 %	1.026	1,4 %	1,18 (0,68-2,05)
75-79 Jahre	8.926	2,3 %	1.193	3,5 %	1,53 (1,11-2,12)
≥80 Jahre	8.128	2,7 %	1.645	4,2 %	1,54 (1,20-2,01)
Gesamt	74.592	3,1 %	10.039	4,8 %	1,60 (1,45-1,75)

Tabelle 16. Postoperative Mortalität und relatives Risiko (RR) von Frauen versus Männer nach offen chirurgischer (OAR) und endovaskulärer Behandlung (EVAR) des nichtrupturierten AAA. Nach Trenner et al. (2018).

3.2.1.5 Ethnische Unterschiede

Ein Londoner Screening-Programm untersuchte die Assoziationen zwischen der AAA-Prävalenz und den ethnischen Hintergründen der Teilnehmer (Benson et al. 2016). Von den 24.851 gescreenten Männern waren 86,6% hellhäutig mit britischer, irischer oder anderer Herkunft, 7% hatten asiatische Wurzeln, 3% waren dunkelhäutig. Anteilsmäßig fanden sich mit 1,35% ein AAA am häufigsten bei weißen Briten, deutlich vor Dunkelhäutigen (0,65%) oder Asiaten / Briten mit asiatischen Wurzeln (0,23%). Welche Relevanz dies hat, zeigt sich in der Anzahl der zu screenenden Männer („number needed to screen“, NNS), um ein AAA zu entdecken. Diese beliefen sich bei 76,9 für weiße Briten, 154 für Dunkelhäutige und 430 für die Gruppe der Briten mit asiatischer Abstammung.

Daten aus den USA liefern ein vergleichbares Ergebnis. In der Analyse des Life Line Screening Programmes (3,3 Millionen Teilnehmer) wurden zudem noch Personen mit hispanischen Wurzeln und amerikanische Ureinwohner eingeschlossen (Berger et al. 2013). Bei Personen mit hispanischen, asiatischen und afroamerikanischen Wurzeln konnte eine niedrigere AAA-Prävalenz festgestellt werden als bei weißen Amerikanern. Die höchste Prävalenz fand sich in der Gruppe der amerikanischen Ureinwohner.

3.2.1.6 Morbidität und Mortalität

Weltweit sind im Jahr 2015 geschätzte 168.200 Personen aufgrund eines AAA verstorben. Im selben Jahr waren AAA in Zentral- und Westeuropa die achthäufigste Ursache für behinderungsbedingte Lebensjahre (DALY) (Roth et al. 2017). Die Hauptgefahr für Mortalität und Morbidität eines AAA geht von der Ruptur des Aneurysmas (rAAA) aus, bzw. von anderen akuten vaskulären Ereignissen. Im Falle einer Ruptur liegt die Mortalitätsrate bei bis zu 90% und ist am höchsten, wenn es außerhalb eines Krankenhauses zur Ruptur kommt (Kent 2014).

In der populationsbezogenen Oxford Vascular (OXVASC) Study wurde an 92.728 Personen in einem Intervall von 12 Jahren die Inzidenz akuter AAA-Ereignisse untersucht. Es fand sich eine Inzidenz von neun AAA-bezogenen Ereignissen pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Den Großteil machten Rupturen aus, gefolgt von akutsymptomatischen AAA. 82,8% der Ereignisse traten bei männlichen

Studienteilnehmern auf und etwa zwei Drittel ab dem Alter von 75 Jahren. Bei Männern der Altersgruppe 65 bis 74 Jahre lag die jährliche Inzidenz für ein rAAA bei 55 pro 100.000 Einwohner. Insgesamt lag die 30-Tage-Sterblichkeit bei knapp 60% (5 pro 100.000 Einwohner pro Jahr) (Howard et al. 2015).

In den letzten Jahren ist die AAA-Mortalität in westlichen Ländern rückläufig (Anjum et al. 2012, Wanhainen et al. 2016, Abdulameer et al. 2019). Dies wird mit systematischen Screening-Programmen in Verbindung gebracht (Oliver-Williams et al. 2019). Im Rahmen ihrer Beurteilung des britischen Screenings fanden Oliver-Williams et al. eine jährliche Gesamtmortalität von 1,96% bei Männern mit kleinen und mittleren AAA. Während der Überwachung der Aneurysma-Patienten kam es selten zu Rupturen, sodass bei nur 3% der Todesfälle ein rAAA zugrunde lag. Hauptsächlich verstarben die AAA-Patienten an kardiovaskulären (26,3%) und neoplastischen Ursachen (31,2%). Selbst bei Teilnehmern mit einem AAA-Durchmesser zwischen 4,5 und 5,4 cm war eine Ruptur nur bei 14,5% die Todesursache.

In Deutschland wird die Krankenhaussterblichkeit von operativ versorgten rupturierten AAA mit 40% angegeben (39% bei Männern und 48% bei Frauen) (Kühnl et al. 2017). Die Krankenhausmortalität für OAR und EVAR bei nrAAA ist Tabelle 16 zu entnehmen. Vergleichbare Zahlen aus England und den USA wurden 2014 veröffentlicht. Die Krankenhausmortalität operativ behandelter rAAA-Patienten lag bei 41,8% in England und 41,7% in den USA. Insgesamt lag die Krankenhausmortalität bei 53,1% in den USA und bei 65,9% in England (Karthikesalingam et al. 2014).

Das Mortalitätsrisiko ist trotz der Tendenzen der letzten zwei Jahrzehnte weiterhin hoch, dennoch ist diese Tatsache nicht allen Betroffenen bewusst, wie eine Umfrage unter 1008 AAA-Patienten in den USA zeigen konnte. Mit 657 war die Mehrheit der Befragten bereits offen oder endovaskulär versorgt worden, der Rest der Patienten stand unter Überwachung. Besonders hervorzuheben ist unter den Ergebnissen, dass sich gerade einmal die Hälfte der Befragten des hohen Sterblichkeitsrisikos bewusst war, welches eine Ruptur mit sich bringen kann (Suckow et al. 2016). Dies zeigt zu einem gewissen Grad, dass das allgemeine Wissen über diese Erkrankung selbst innerhalb des Patientenkreises nicht genügt und ein besonderer Aufklärungsbedarf besteht.

AAA als kardiovaskuläre Markererkrankung

Bei der pAVK und der Karotisstenose handelt es sich jeweils um Markererkrankungen, welche Hinweise auf den generellen kardiovaskulären Gesundheitszustand eines Patienten geben können (siehe 3.1.1.8 und 3.3.1.6).

Im Falle des AAA ist dies nicht direkt zu übertragen, da das AAA laut epidemiologischer Forschung nicht zum Krankheitsspektrum der Atherosklerose gehört und unabhängig von Atherosklerose auftreten kann, auch wenn beide Erkrankungen gemeinsame Risikofaktoren haben, die Atherosklerose selbst ein Risikofaktor für AAA ist und beide oftmals zusammen auftreten (Toghill et al. 2017). Dennoch lassen sich Assoziationen zu anderen kardiovaskulären Erkrankungen belegen. Eine Metaanalyse fand eine 2,38-fach höhere Wahrscheinlichkeit ein AAA unter KHK-Patienten zu diagnostizieren als bei einer Vergleichspopulation, zudem ist eine KHK ein starker Prädiktor für zukünftige AAA-assoziierte Ereignisse (HR 3,49). Unter männlichen Patienten, welche sich einer koronararteriellen Bypass-Operation unterzogen oder solche mit einer Dreifäßerkrankung ließ sich eine AAA-Prävalenz von 11,4% feststellen (Hernesniemi et al. 2015). Eine andere Meta-Analyse fand eine AAA-Prävalenz von 8,4% unter Patienten mit koronarer Herzkrankheit (OR 2,4) (Elkalioubie et al. 2015). Bei Patienten mit kleinem AAA (30-54 mm) ist die Prävalenz von ischämischen Herzerkrankungen (44,9%), vorangegangenen Myokardinfarkten (26,8%) und Schlaganfällen (14%) ebenfalls deutlich erhöht. Das Risiko auf einen Todesfall mit kardiovaskulärer Ursache, wurde mit 3,0% pro Jahr angegeben (Bath et al. 2015).

3.2.2 Ernährung und AAA

3.2.2.1 Hintergrund

Die Rolle, die eine gesunde Ernährung auf Entwicklung und Verlauf bei einem Bauchortenaneurysma einnimmt, ist bisher weitgehend unbekannt (Haring et al. 2018), entsprechend spärlich sind die Angaben in den Leitlinien zum AAA. In der aktuellen S3-Leitlinie der DGG zu Screening und Therapie des AAA findet das Thema Ernährung keine Erwähnung (Debus et al. 2018) und in der Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) wird lediglich vermerkt, dass es keinen Beleg dafür gibt, dass Ernährungsinterventionen oder die Verschreibung von körperlicher Betätigung irgendeinen Nutzen hinsichtlich des AAA-Wachstums haben (Erbel et al. 2014). Dennoch sei beides vernünftig bei Patienten mit einem hohen Risiko für ein AAA, um so die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit zu verbessern. Die Leitlinien der Society for Vascular Surgery (SVS) sind deutlicher (Chaikof et al. 2018). Danach mindern die Aufgabe des Rauchens, ein Diabetes mellitus, ein Konsum an Früchten und Gemüse von mehr als 3-mal die Woche und körperliche Betätigung mehr als einmal die Woche das Risiko eines AAA. Vermieden werden sollte zudem ein höherer Salzkonsum. Insgesamt wurde der Ernährung und Ernährungsinterventionen bei der Risikoprophylaxe eines AAA nur ein untergeordneter Stellenwert eingeräumt.

3.2.2.2 Einfluss von Ernährungsmustern

3.2.2.2.1 DASH-Diät

Die DASH-Studie (Dietary Approaches to Stop Hypertension) war eine randomisierte Multi-Center-Studie, welche die Einflüsse von Ernährungsmustern auf den Blutdruck untersuchte (Appel et al. 1997). DASH fördert den Verzehr von Obst, Gemüse und fettarmen Milchprodukten. Überdies enthalten sind Vollkorn Getreide, Geflügel, Fisch und Nüsse. Abgeraten wird hingegen der Verzehr von rotem Fleisch, Süßigkeiten und gesüßten Getränken (Tabelle 17). Somit beinhaltet der DASH-Ernährungsplan wenig gesättigte Fettsäuren, Gesamtfett und Cholesterin, dafür viel Kalium, Magnesium, Kalzium, Protein und Ballaststoffe (Siervo et al. 2015, NHLBI 2006). Das DASH-Ernährungsmuster hat positive Einflüsse auf den systolischen und diastolischen Blutdruck, auf das Gesamtcholesterin und auf die LDL-

Konzentration. Hierdurch kann beim Framingham-Score (als Maß für das 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen) eine Reduktion um etwa 13% erreicht werden (Siervo et al. 2015). Aufgrund ihrer Wirksamkeit ist die DASH-Diät mittlerweile bei kardiovaskulären Erkrankungen ein anerkannter Ernährungsplan und wird von den AHA/ACC-Leitlinien zum Lifestyle-Management zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos eindeutig empfohlen, wobei keine explizite Empfehlung für AAA-Patienten ausgegeben wird (Eckel et al. 2014).

Kürzlich publizierte Daten der ARIC-Studie (Atherosclerosis Risk in Communities) sprechen aber dafür, die DASH-Diät auch im Sinne einer AAA-Prävention zu verordnen (Haring et al. 2018). Haring et al. haben insgesamt 13.496 Teilnehmer der prospektiven epidemiologischen ARIC-Studie über einen medianen Zeitraum von 23 Jahren beobachtet. Hierbei kam es zu 517 Hospitalisierungen wegen eines auftretenden AAA. Die Teilnehmer wurden von den Autoren in fünf Gruppen (Quintile) eingeteilt, in Abhängigkeit davon, wie genau ein Ernährungsplan nach dem DASH-Stil befolgt wurde. Die Teilnehmer erhielten ein bis fünf Punkte je nach Höhe des Verzehrs von Obst, Gemüse, Nüsse und Hülsenfrüchten, fettarmen Milchprodukten und Vollkorn. Für Natrium, gesüßte Getränke, rotes und verarbeitetes Fleisch wurden ein bis fünf Punkte invers zur Höhe des Konsums vergeben. Je genauer die Teilnehmer die DASH-Vorgaben erfüllten, desto geringer war ihr Risiko, ein AAA zu entwickeln. Personen, die den DASH-Ernährungsplan am besten befolgten (Quintil 5, Tabelle 18), hatten ein 40% niedrigeres Risiko (Hazard Ratio 0,60) einer Hospitalisierung aufgrund eines AAA, verglichen mit jenen, die sich am wenigsten nach dem Plan ernährten (Quintil 1, Tabelle 18).

Die DASH-Diät ist bei kardiovaskulären Erkrankungen anerkannt. DASH bzw. ein hoher Konsum an Obst, Gemüse, Vollkorn, fettarmen Milchprodukten, Nüssen und Hülsenfrüchten kann dazu beitragen, die Krankheitslast abdomineller Aortenaneurysmen zu reduzieren.

Tabelle 17. Bestandteile der DASH-Diät basierend auf einer Gesamtenergiezufuhr von 2000 kcal pro Tag (NHLBI 2006).

Lebensmittel	Portionen pro Tag	Beispiel für Portion
Getreide (Vollkorn wird empfohlen)	6-8	1 Scheibe Brot 28g Müsli ½ Tasse gekochter Reis, Pasta
Gemüse	4-5	1 Tasse rohes Blattgemüse ½ Tasse rohes oder gekochtes Gemüse ½ Tasse Gemüsesaft
Obst	4-5	1 mittelgroße Frucht ¼ Tasse getrocknete Früchte ½ Tasse frisches oder gefrorenes Obst ½ Tasse Obstsaft
Fettfreie oder fettarme Milch oder Milchprodukte	2-3	1 Tasse Milch oder Joghurt 42,5g Käse
Mageres Fleisch, Geflügel, Fisch	6 oder weniger	28g gegartes Fleisch, Geflügel, Fisch 1 Ei
Nüsse, Samen, Hülsenfrüchte	4-5 pro Woche	42,5g Nüsse 2 EL Erdnussbutter 42,5g Samen ½ Tasse gekochte Hülsenfrüchte
Fette und Öle	2-3	1 TL Margarine 1 TL Pflanzenöl 1 EL Mayonnaise 2 EL Salatsauce
Süßigkeiten und anderer Zucker	5 oder weniger pro Woche	1 EL Zucker 1 EL Marmelade ½ Tasse Sorbet, Gelatine 1 Tasse Limonade
Esstlöffel (EL), Teelöffel (TL), Tasse als Übersetzung des amerikanischen Maßes für Volumen „Cup“.		

Tabelle 18. Assoziation zwischen den unterschiedlich genau erfüllten Vorgaben des DASH-Ernährungsplans und der AAA-Inzidenz, ausgedrückt in Hazard Ratio (HR). Nach Haring et al. (2018).

	Quintil 1 n=2670	Quintil 3 n=1979	Quintil 5 n=2736	p-Wert
Ereignisse	144	61	67	
Personenjahre	50.560	39.767	55.991	
Inzidenzrate (95% KI)	2,85 (2,42-3,35)	1,53 (1,19-1,97)	1,20 (0,94-1,52)	
Modell 1, HR (95% KI)	1 (Referenz)	0,53 (0,39-0,72)	0,41 (0,31-0,56)	<0,001
Modell 2, HR (95% KI)	1 (Referenz)	0,69 (0,51-0,94)	0,60 (0,44-0,83)	0,002

Nicht-adjustierte Inzidenzrate: AAA-Fälle pro 1000 Personenjahre. Modell 1 wurde adjustiert für Geschlecht, Gesamtenergieaufnahme, Ethnie und Alter. Modell 2 wurde zusätzlich adjustiert für Alkoholkonsum, Bildungsgrad, Einkommen, Rauchverhalten, körperliche Betätigung, BMI, abdominelle Adipositas, Blutdruck, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, kardiovaskuläre Erkrankung.

3.2.2.2.2 Antiinflammatorische Ernährung

Kürzlich haben Kaluza et al. erstmals die Assoziation zwischen einem antiinflammatorischen Ernährungsmuster und dem AAA-Risiko untersucht (Kaluza et al. 2019b). Die Studienpopulation umfasste die Cohort of Swedish Men (45.072 Männer) und die Swedish Mammography Cohort (36.633 Frauen). Das antiinflammatorische Potential der Ernährung wurde durch den Anti-Inflammatory Diet Index (AIDI) bewertet. Dieser Index basiert auf 11 Nahrungsmitteln mit nachweislich entzündungshemmenden und 5 mit proinflammatorischen Eigenschaften (Tabelle 20). Eine durch den AIDI definierte Ernährung ähnelt der DASH-Diät (Tabelle 17) und beinhaltet einen hohen Verzehr an Obst und Gemüse, Vollkorn, Olivenöl oder Rapsöl und einen niedrigen Verzehr von verarbeitetem und unverarbeitetem Fleisch. Vermieden werden soll der Konsum von Innereien, Chips und Softgetränken. Der AIDI konnte von der Arbeitsgruppe bereits mit einer reduzierten kardiovaskulären Mortalität in Verbindung gebracht werden (Kaluza et al. 2019a).

Während des knapp 15-jährigen Follow-ups wurden 1.528 AAA-Fälle registriert, davon 277 rAAA. Die Auswertung der Autoren ergab eine inverse Assoziation zwischen dem AIDI und dem AAA-Risiko. Der Vergleich des höchsten mit dem niedrigsten Quartil des AIDI (≥ 8 versus ≤ 5 Punkte) zeigte ein Hazard Ratio von 0,55 (95% KI 0,36-0,83) bei Frauen und von 0,81 (95% KI 0,68-0,98) bei Männern für ein rAAA oder nrAAA (Tabelle 19). Auffällig war, dass die Assoziation stärker war bei Frauen als bei Männern und deutlicher bei rAAA als bei nrAAA. Zudem zeigte sich, dass insbesondere Raucher von einer entzündungshemmenden Ernährungsweise profitieren, also jene Personen, die das höchste AAA-Risiko aufweisen.

Es konnte also beobachtet werden, dass die Adhärenz zu einer antiinflammatorischen Ernährung mit einem reduzierten AAA-Risiko einhergeht. Da dies die erste Erhebung dieser Art war, wäre es interessant, ob sich diese Ergebnisse in anderen Kollektiven reproduzieren lassen. Inwiefern die einzelnen Bestandteile des AIDI zur AAA-Prävention beitragen ist nicht untersucht worden und bei einigen Index-Punkten ist dies grundsätzlich infrage zu stellen, wie etwa dem Verzehr von Schokolade oder Kaffee und insbesondere ohne verfügbare Mengenangaben.

Tabelle 19. Assoziation zwischen dem Anti-Inflammatory Diet Index (AIDI) und dem AAA-Risiko. Verglichen wurde das Quartil mit der niedrigsten AIDI-Punktzahl mit dem Quartil der höchsten Punktzahl. Nach Kaluza et al. (2019b).

Hazard Ratio (95% KI)	Quartile der AIDI-Punkte (Median)	
	0-5 Punkte (4)	8-13 (8)
Gesamt, Männer	1,00 (Referenz)	0,81 (0,68-0,98)
Gesamt, Frauen	1,00 (Referenz)	0,55 (0,36-0,83)
Nichtraucher (niemals)	1,00 (Referenz)	0,90 (0,62-1,29)
Raucher	1,00 (Referenz)	0,58 (0,43-0,78)
rAAA, Männer	1,00 (Referenz)	0,69 (0,45-1,06)
rAAA, Frauen	1,00 (Referenz)	0,38 (0,14-1,00)
nrAAA, Männer	1,00 (Referenz)	0,85 (0,69-1,04)
nrAAA, Frauen	1,00 (Referenz)	0,60 (0,38-0,95)

Adjustiert wurde für Patientenalter, Geschlecht, Bildung, Rauchverhalten, BMI, körperliche Betätigung, Diabetes mellitus, Blutdruck, Cholesterin, kardiovaskuläre Erkrankung oder familiäre Belastung, Aspiringebrauch, Energiezufuhr.

Tabelle 20. Komponenten und die entsprechenden Cut-off-Werte des Anti-Inflammatory Diet Index. Der AIDI rangiert zwischen 0 und 16 Punkten, wobei 16 Punkte das höchste antiinflammatorische Potential bedeuten. Für jede Komponente wird ein Punkt vergeben, wenn der jeweilige Cut-off-Wert erreicht bzw. nicht überschritten wurde (Kaluza et al. 2019b).

Anti-Inflammatory Diet Index (AIDI)	Portionen*
Antiinflammatorische Nahrungsmittel	
Obst und Gemüse	≥6 pro Tag
Tee	≥3 pro Tag
Kaffee	≥2 pro Tag
Vollkornbrot	≥2 pro Tag
Frühstückszerealien	≥1 pro Tag
Fettarmer Käse	≥1 pro Tag
Schokolade	≥1 pro Tag
Olivenöl und/oder Rapsöl	Jeglicher Konsum
Nüsse	≥2 pro Woche
Rotwein	2-7 pro Woche
Bier	2-14 pro Woche
Proinflammatorische Lebensmittel	
Unverarbeitetes rotes Fleisch	≤0,5 pro Tag
Verarbeitetes Fleisch	≤0,5 pro Tag
Innereien	Kein Konsum
Chips	Kein Konsum
Softgetränke	Kein Konsum
*Der AIDI und die Ergebnisse der beiden Kohortenstudien basieren auf Food-Frequency-Questionnaires (FFQ, siehe Anhang). Die hier eingesetzten FFQ waren keine reinen semi-quantitativen FFQ, was bedeutet, dass meist nur die Frequenz und nicht die jeweiligen Portionsgrößen des Verzehrs der Probanden abgefragt wurde (Karolinska Institutet 2019).	

Obst, Gemüse, Vollkorn und Olivenöl oder Rapsöl haben entzündungshemmende Eigenschaften. Eine gesunde Ernährung, definiert als ≥8 Punkte im Anti-Inflammatory Diet Index (AIDI), hat ein präventives Potential für AAA.

3.2.2.3 Obst und Gemüse

Die Weltgesundheitsorganisation empfiehlt als Teil einer gesunden Ernährung den Verzehr von mindestens 400 g/Tag an Obst und Gemüse, um unter anderem das Risiko für nicht übertragbare Erkrankungen zu reduzieren (WHO 2018).

Erstmals haben sich 2010 Kent et al. mit der Frage beschäftigt, ob die Entwicklung eines AAA neben dem Rauchen auch durch weitere Lebensstilfaktoren zu beeinflussen ist (Kent et al. 2010). Für ihre Analyse nutzten die Autoren die Daten der retrospektiven Kohorte des Life Line Screening Programms aus den USA. Im Zuge des Programms hatten die knapp 3,1 Millionen Teilnehmer (mittleres Alter 63,1 Jahre) vor dem Ultraschallscreening auf AAA einen medizinischen und Lifestyle-bezogenen 36-teiligen Fragebogen auszufüllen. Unter anderem konnte anhand dieser Analyse aufgezeigt werden, dass der Konsum von Obst, Gemüse, Nüssen und Fisch im altersadjustierten Modell eine mengenabhängige inverse Assoziation zur AAA-Prävalenz aufwies. In der multivariablen Regressionsanalyse waren der mindestens dreimal wöchentliche Verzehr von Obst und Gemüse (OR: 0,91; 95% KI: 0,88-0,92; $p < 0,0001$) und auch von Nüssen (OR: 0,90; 95% KI: 0,89-0,93; $p < 0,0001$) signifikant und invers mit der AAA-Prävalenz assoziiert. Die Autoren wiesen jedoch anhand der Odds-Ratios auch darauf hin, dass der Einfluss der Ernährung auf die Entwicklung eines AAA deutlich geringer ist als Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, Blutdruck und Rauchverhalten. Eine gesunde Ernährung kann demnach diese Risikofaktoren nicht kompensieren.

Aufbauend auf diesen Ergebnissen haben Stackelberg et al. eine prospektive Studie mit der Frage durchgeführt, ob bei Inflammation und oxidativem Stress, als potenzielle Risikofaktoren in der AAA-Genese, die antioxidativen Qualitäten von Obst und Gemüse von Nutzen wären (Stackelberg et al. 2013). Zu diesem Zweck wurden zwei große populationsbasierte prospektive Kohorten untersucht: die Prospective Cohort of Swedish Men mit 44.317 Männern und die Swedish Mammography Cohort mit 36.109 Frauen im Alter von 46 bis 84 Jahren bei Studienbeginn. Während des 13-jährigen Follow-up entwickelte sich bei 1.086 Teilnehmern ein AAA (222 rAAA), was einer kumulativen Inzidenz von 1,3% für das Gesamtkollektiv entsprach. Der Verzehr von Obst und Gemüse wurde mittels eines 96-teiligen Ernährungsfragebogens ausgewertet. Die Auswertung ergab, dass der

Konsum von Obst, nicht aber der von Gemüse invers mit der AAA-Inzidenz assoziiert war. Teilnehmer im höchsten Quartil (>2,0 Portionen Obst pro Tag) hatten im Vergleich zu Teilnehmer mit dem geringsten Obstkonsum (<0,7 Portionen pro Tag) ein um 25% (95% KI: 9%-38%) niedrigeres Risiko ein AAA zu entwickeln und ein um 43% (95% KI: 11%-64%) niedrigeres Rupturrisiko (Tabellen 21 und 22). Für einzelne Früchte konnte in einer anschließenden Subgruppenanalyse jedoch keine signifikante inverse Assoziation zwischen Konsum und AAA-Risiko gefunden werden.

Tabelle 21. Assoziationen von Obst- und Gemüsekonsum mit dem Risiko für die Entwicklung eines AAA (Hazard Ratio, HR). Nach Stackelberg et al. (2013).

Höhe des Konsums	Quartil 1	Quartil 2	Quartil 3	Quartil 4	p-Wert
Obst, Portionen/Tag	<0,7	0,7-1,2	1,3-2,0	>2,0	
Fälle / Personenjahre	401 / 240.443	287 / 242.147	215 / 237.143	183 / 240.291	
Modell 1, HR (95% KI)	1 (Referenz)	0,76 (0,65–0,89)	0,62 (0,52–0,74)	0,58 (0,48–0,70)	<0,001
Modell 2, HR (95% KI)	1 (Referenz)	0,88 (0,75–1,03)	0,79 (0,67–0,95)	0,75 (0,62–0,91)	0,003
Gemüse, Portionen/Tag	<1,4	1,4-2,2	2,3-3,3	>3,3	
Fälle / Personenjahre	384 / 232.152	273 / 241.770	222 / 242.403	207 / 243.698	
Modell 1, HR (95% KI)	1 (Referenz)	0,90 (0,77–1,05)	0,87 (0,74–1,04)	0,99 (0,82–1,19)	0,51
Modell 2, HR (95% KI)	1 (Referenz)	0,96 (0,81–1,12)	0,98 (0,82–1,17)	1,11 (0,92–1,35)	0,39
Modell 1 ist stratifiziert und altersadjustiert. Modell 2 wurde zusätzlich adjustiert für Bildung, Taillenumfang, Rauchverhalten, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, Kalorienzufuhr, Konsum von Fisch und Vollkorn, Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Hypercholesterinämie und kardiovaskuläre Erkrankungen (Angina pectoris, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Herzversagen).					

Tabelle 22. Assoziationen zwischen dem Konsum von Obst und dem rupturbezogenen AAA-Risiko (Hazard Ratio, HR). Nach Stackelberg et al. (2013).

Höhe des Konsums	Quartil 1	Quartil 2	Quartil 3	Quartil 4	p-Wert
Nicht-rupturiertes AAA					
Fälle / Personenjahre	312 / 240.443	224 / 242.147	176 / 237.143	152 / 240.291	
Modell 1, HR (95% KI)	1 (Referenz)	0,76 (0,64-0,90)	0,65 (0,53-0,78)	0,60 (0,49-0,75)	<0,001
Modell 2, HR (95% KI)	1 (Referenz)	0,88 (0,74-1,05)	0,84 (0,69-1,02)	0,81 (0,65-1,01)	0,060
Rupturiertes AAA					
Fälle / Personenjahre	89 / 240.443	63 / 242.147	39 / 237.143	31 / 240.291	
Modell 1, HR (95% KI)	1 (Referenz)	0,77 (0,56-1,08)	0,54 (0,36-0,80)	0,48 (0,31-0,74)	<0,001
Modell 2, HR (95% KI)	1 (Referenz)	0,87 (0,63-1,22)	0,65 (0,44-0,97)	0,57 (0,36-0,89)	0,007
Modell 1 ist stratifiziert und alters-adjustiert. Im Modell 2 wurde zusätzlich adjustiert für Bildung, Taillenumfang, Rauchverhalten, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, Kalorienzufuhr, Konsum von Fisch und Vollkorn, Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Hypercholesterinämie und kardiovaskuläre Erkrankungen (Angina pectoris, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Herzversagen).					

Kürzlich sind zwei weitere Studien in diesem Themengebiet erschienen, die jeweils das Risiko für abdominale Aortenaneurysmen innerhalb der Malmö Diet and Cancer Study (MDCS) untersucht haben (Nordkvist et al. 2018, Bergwall et al. 2019). Die MDCS ist eine prospektive Kohortenstudie mit 26.133 Teilnehmern, welche Fragebögen zu Ernährungsgewohnheiten zu bearbeiten hatten und sich einem durchschnittlichen Follow-up von 20,7 Jahren unterzogen. Anhand der MDCS konnte anderorts bereits ein Zusammenhang zwischen einer qualitativ hochwertigen Ernährung und der Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen nachgewiesen werden, Aortenaneurysmen wurden zuvor jedoch nicht berücksichtigt (Hlebowicz et al. 2013). Nordkvist et al. untersuchten die Einhaltung der schwedischen Ernährungsempfehlungen, wobei ein Cut-Off-Wert für Obst und Gemüse (Säfte ausgenommen) entsprechend der Empfehlung von ≥ 400 g/Tag festgelegt wurde. Im Grundmodell A hatten Teilnehmer mit empfohlenem Konsum an Obst und Gemüse ein signifikant niedrigeres AAA-Risiko (HR 0,59). Im

multivariablen Modell B – zusätzlich adjustiert für Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, Rauchen, Bildung und BMI – blieb zumindest ein Trend erhalten zwischen dem empfohlenen Konsum von Obst und Gemüse und einem niedrigeren AAA-Risiko (HR 0,79; $p = 0,07$). In dieser Untersuchung wurde die Einnahme von Obst und Gemüse in vier Gruppen unterteilt (<100 g/Tag, 100-200 g/Tag, 200-300 g/Tag, >300 g/Tag). Im multivariablen Modell war bei dieser Unterteilung sowohl ein hoher Konsum von Obst ($p = 0,017$) als auch von Gemüse ($p = 0,006$) jeweils mit einem niedrigeren Risiko für eine AAA-Inzidenz assoziiert. Nordkvist et al. sahen diese Ergebnisse in Bezug auf den Obstkonsum im Einklang mit den zuvor beschriebenen Studien von Stackelberg et al. und Kent et al. (Stackelberg et al. 2013, Kent et al. 2010). Eine potenzielle Erklärung für die Assoziation zwischen hohem Gemüsekonsum und erniedrigter AAA-Inzidenz - im Gegensatz zu den Befunden von Stackelberg et al. - sahen Nordkvist et al. in unterschiedlichen Bewertungsmethoden der Ernährung in beiden Studien (Nordkvist et al. 2018).

Eine nachfolgende Untersuchung der MDCS lieferte übereinstimmende Ergebnisse und setzte den Fokus auf einzelne Nahrungsbestandteile von Obst und Gemüse (Bergwall et al. 2019). Es zeigte sich ein erniedrigtes Risiko ein AAA zu entwickeln bei einem hohen Verzehr pflanzlicher Lebensmittel, wie Obst, Gemüse und insbesondere Blattgemüse und Ballaststoffen. Teilnehmer mit dem höchsten Gemüseverzehr hatten ein um 43% niedrigeres AAA-Risiko als Teilnehmer im niedrigsten Quintil des Konsums. Bei Obst waren es entsprechende 40%, wobei insbesondere Beeren einen positiven Einfluss hatten und sich kein Unterschied zwischen Zitrus- und nicht-Zitrusfrüchten zeigte. Die beobachteten Einflüsse bestätigen auch die Ergebnisse von Haring et al. zur DASH-Diät, die ebenfalls mit einem hohen Verzehr von Obst und Gemüse einhergeht und reich an Ballaststoffen ist (Haring et al. 2018).

An dieser Stelle sei angemerkt, dass von großen Teilen der Bevölkerung westlicher Länder weniger als zwei Früchte pro Tag konsumiert werden (Pincemail et al. 2011). Deutschland ist hiervon nicht ausgenommen, wie das Robert Koch-Institut in der Gesundheitsberichterstattung des Bundes darlegt. So wird in Deutschland sowohl von Erwachsenen, also auch von Kindern und Jugendlichen zu wenig Obst und Gemüse konsumiert (Robert Koch-Institut (Hrsg) 2015). Hier ist es auch die Aufgabe des Arztes, seine Patienten auf die Notwendigkeit eines ausreichenden Obst- und

Gemüseverzehr hinzuweisen. Erwähnenswert ist auch, dass Patienten Ärzten gegenüber oftmals nicht die Wahrheit sagen, gerade wenn es um Themen des persönlichen Gesundheitsverhaltens, wie etwa Sport und Ernährung geht. Dies geht aus einem kürzlich in der Süddeutschen Zeitung veröffentlichten Artikel hervor (Bartens 2018), welcher sich auf eine amerikanische Analyse bezieht, in die gut 4.500 Erwachsene einbezogen wurden (Levy et al. 2018). Die häufigsten Gründe für unehrliche Aussagen von Patienten waren demzufolge, dass Patienten nicht wollen, dass die Ärzte über sie urteilen, oder hören, wie schädigend ihr eigenes Verhalten ist. Während einer Beratung von Patienten zur optimalen Ernährung – auch von AAA-Patienten – sind Patientenaussagen also mit Vorsicht zu genießen. Ein feinfühligere Beratungsansatz mag hier die Erfolgsaussichten erhöhen.

Große Teile der Bevölkerung konsumieren weniger als zwei Früchte pro Tag. Der von der WHO empfohlene Verzehr von täglich mindestens 400g Obst und Gemüse ist insbesondere AAA-Patienten und Patienten mit entsprechendem Risikoprofil zu empfehlen.

3.2.2.3.1 Antioxidantien

Die potenzielle Rolle von oxidativem Stress in der AAA-Entwicklung und wie Antioxidantien dies möglicherweise verhindern oder entschleunigen könnten, ist in einem umfangreichen aktuellen Übersichtsartikel von Pincemail et al. thematisiert worden (Pincemail et al. 2018). Oxidativer Stress wird definiert als ein Ungleichgewicht zwischen reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) - einschließlich freier und nicht-freier Radikale - und Antioxidantien zugunsten der ersteren, was zu einer Unterbrechung der Redox-Signalisierung und/oder molekularen Schädigung von Lipiden, Proteinen und der DNA führt. So wird den ROS eine wichtige Rolle in der AAA-Pathogenese zugeschrieben, indem es zu einer überschüssigen Produktion von ROS im Gewebe der Aorta kommt. Hypertonus, Hypercholesterinämie, Rauchen, Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz sind mit endothelialer Dysfunktion assoziiert. Endotheliale Dysfunktion wiederum ist eine bedeutende Ursache der ROS-Produktion (Jones 2006, Pincemail et al. 2018). Hinsichtlich der

therapeutischen Nutzung von Antioxidantien zur Senkung des AAA-Risikos gibt es jedoch nur eine limitierte Anzahl experimenteller Studien. Zudem waren bisherige Studien mit dem Einsatz von synthetischen Antioxidantien nicht erfolgreich (Tornwall et al. 2001, Miller et al. 2005, Bjelakovic et al. 2007). Pincemail et al. schlussfolgerten aufgrund dieser Untersuchungen, dass eine Behandlung mit Antioxidantien, basierend auf der Supplementierung mit synthetischem Vitamin C und E oder Carotinoiden oder eine Kombination dieser Substanzen aktuell zur AAA-Prävention nicht empfohlen werden kann (Pincemail et al. 2018).

Eine Behandlung mit synthetischen Antioxidantien kann nicht empfohlen werden.

Zu den Antioxidantien gehören auch Polyphenole. Die mögliche Wirksamkeit von Obst und Gemüse in Hinblick auf das AAA-Risiko könnte unter anderem durch die in diesen Nahrungsmitteln enthaltenen Polyphenole zu erklären sein. Polyphenole kommen in Obst, Gemüse und Getränken auf pflanzlicher Basis (Obstsäfte, Rotwein, grüner Tee), aber auch in Olivenöl und schwarzem Kakao vor. Ebenso konnte die Wirksamkeit von Beeren auf die Endothelfunktion nachgewiesen werden, wie etwa der Saft von schwarzen Johannisbeeren, welche reichlich Polyphenole enthalten. Polyphenole können bei gesunden Personen dazu beitragen, die endotheliale Funktion zu erhalten und diese im Fall der Dysfunktion wiederherzustellen. Aus diesem Grund bekommen über Ernährung aufgenommene Polyphenole Beachtung als potenziell wirksame Präventionsoption für abdominelle Aortenaneurysmen. Neben Polyphenolen enthalten Früchte zudem bedeutende Mengen an Folsäure, welche eventuell ebenfalls in der AAA-Prävention beteiligt ist, unter anderem über die Verbesserung der Endothelfunktion und die Reduzierung von Homocystein (Pincemail et al. 2018). Ernährungsempfehlungen zur AAA-Prävention mit Polyphenolen können aber nicht formuliert werden.

3.2.2.4 Einfluss einzelner Nahrungsbestandteile

3.2.2.4.1 Omega-3 Fettsäuren

In der Annahme, dass es sich bei der Entwicklung eines AAA um eine inflammatorische Erkrankung handelt, ist die Hypothese aufgestellt worden, dass die antiinflammatorischen Effekte von Omega-3 Fettsäuren wie Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) und ihrer Metabolite die inflammatorischen Infiltrate in der Aortenwand zurückdrängen und damit die Progression der Erkrankung verlangsamen könnten. Den aktuellen Wissensstand der hauptsächlich tierexperimentellen Untersuchungen hierzu haben Meital et al. dargestellt (Meital et al. 2017). Während es experimentell einige Hinweise gibt, dass die prophylaktische Gabe dieser Substanzen tatsächlich der Aneurysmabildung vorbeugen kann, ist ihr Nutzen bei der Behandlung eines bereits existierenden Aneurysmas nicht belegt. Erstmals prüften in diesem Zusammenhang Aikawa et al. in einer japanischen Querschnittsstudie mit 67 AAA-Patienten die Beziehung zwischen den Serumspiegeln von EPA und DHA und einer AAA-Entwicklung (Aikawa et al. 2017). Die EPA-Serumspiegel der Patienten waren in dieser Untersuchung invers zu AAA-Größe und Wachstum assoziiert, eine Beziehung, die sich für DHA nicht nachweisen ließ. Warum lediglich für EPA, nicht aber für DHA eine solche negative Beziehung zwischen Serumspiegeln und Aneurysmagröße gefunden wurde, konnten die Autoren nicht erklären und demnach auch keine klinischen Folgerungen ziehen.

Eine wesentlich größere Erhebung zu der Beziehung zwischen AAA-Größe und Omega-3-Fettsäurespiegel liegt aus Dänemark vor. Im Rahmen des VIVA-Screening-Trials wurde bei 498 AAA-Patienten und 199 altersgematchten Kontrollpatienten ohne AAA oder periphere arterielle Verschlusskrankheit die Nüchternwerte an Omega-3-Fettsäuren bestimmt (Lindholt et al. 2018). Dazu wurde der Omega-3-Index ermittelt, also die Summe der Prozentsätze von EPA und DHA an der Gesamtkonzentration der Fettsäuren in roten Blutkörperchen. Nach einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 4,85 Jahren erreichten 141 AAA-Patienten die Kriterien für eine AAA-Versorgung. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen AAA-Patienten und Kontrollen hinsichtlich des Omega-3-Index gefunden werden. Eine Korrelation zwischen maximalem Aortendurchmesser oder Aneurysmawachstumsrate und Omega-3-Index existiert nicht. Hingegen war

der Prozentsatz an Arachidonsäure (Omega-6 Fettsäure) bei den AAA-Patienten höher als bei den Kontrollpatienten. Die Botschaft war, dass in Dänemark, einem Land mit hohem Konsum von Omega-3-Fettsäuren, der Omega-3-Index weder mit dem Vorhandensein noch mit der Progression eines AAA assoziiert ist. Jedoch war die Arachidonsäurekonzentration mit der Progression eines AAA unabhängig von seiner Größe assoziiert ($p = 0,007$), was dafür spricht, in Zukunft den Arachidonsäure-Stoffwechselweg zu modellieren, um so einem AAA möglicherweise vorzubeugen.

Es besteht keine Korrelation zwischen maximalem Aortendurchmesser oder Aneurysmawachstumsrate und Omega-3-Index.

3.2.2.4.2 Nüsse

Larsson et al. haben in einer prospektiven Erhebung (Swedish Men and Swedish Mammography Cohort) mit 61.364 Teilnehmern und einem 17-jährigen Follow-up untersucht, inwieweit der Verzehr von Nüssen mit der Inzidenz an AAA und sechs anderen kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert ist (Larsson et al. 2018). Im Beobachtungszeitraum entwickelten 983 Patienten ein AAA. In dieser Untersuchung wurde eine grenzwertig statistisch signifikante Beziehung zwischen Nussverzehr und der Entwicklung eines AAA bei Frauen beobachtet ($p = 0,06$), nicht aber bei Männern ($p = 0,63$). Wesentlicher Störfaktor für die Signifikanzberechnung war der Obstkonsum. Zuvor hatten Kent et al. in ihrer Analyse der gut 3 Millionen Life Line Screening Teilnehmer neben Obst und Gemüse auch für den Verzehr von Nüssen eine dosisabhängige inverse Korrelation mit der AAA-Prävalenz festgestellt (Kent et al. 2010). In der multivariablen Regressionsanalyse hatte der Konsum von Nüssen mehr als dreimal pro Woche eine leicht erniedrigte AAA-Prävalenz ergeben (Odds Ratio 0,9; 95% KI: 0,89-0,93, $p < 0,0001$).

3.2.2.4.3 Salz

Übereinstimmend mit Studien zu anderen gefäßmedizinischen Erkrankungen konnten Golledge et al. zeigen, dass auch das Risiko für abdominelle Aortenaneurysmen mit erhöhtem Salz-Verzehr ansteigt (Golledge et al. 2014). Das gelegentliche (OR: 1,22; 95% KI: 1,03-1,44) oder ständige (OR: 1,23; 95% KI: 1,04-1,47) nachsalzen von Speisen war in dieser Studie mit 11.742 älteren Männern mit einer erhöhten AAA-Prävalenz assoziiert und mit einem größeren infrarenalen Aortendurchmesser, unabhängig vom Blutdruck. Es existieren jedoch bisher keine Studien, die belegen könnten, ob eine verminderte Salzaufnahme einen protektiven Effekt auf das AAA-Risiko hätte.

3.2.2.4.4 Alkohol

Die mitunter protektiven Einflüsse eines gemäßigten Alkoholkonsums wurden lange Zeit nur für andere kardiovaskuläre Erkrankungen postuliert, nicht jedoch für das AAA. Stackelberg et al. sind der Assoziation zwischen Alkoholkonsum und AAA-Inzidenz anhand der prospektiven bevölkerungsbasierten Kohorte Schwedischer Männer (n=44.715) und der Swedish Mammography Cohort (35.569 Frauen) nachgegangen (14 Jahre Follow-up) (Stackelberg et al. 2014). Letztlich stellte sich heraus, dass moderater Alkoholkonsum mit einem niedrigeren Risiko für AAA assoziiert war, Männer HR 0,80, Frauen HR 0,57. Dies galt für Bier und Wein, nicht aber andere Spirituosen. In einer Subkohorte mit Teilnehmern ohne kardiovaskuläre Erkrankungen war bei Männern Bier, bei Frauen Wein bei mäßigem Konsum umgekehrt assoziiert zu der Entwicklung eines AAA. Als mögliche Erklärung konnte gezeigt werden, dass vor allem Rotwein, aber auch Weißwein und Bier, Antioxidantien enthalten und dass geringer bis moderater Alkoholkonsum systemische Inflammation und oxidativen Stress senken können – und demzufolge präventive Auswirkungen auf die AAA-Pathogenese haben können (Pincemail et al. 2018, Arranz et al. 2012, Brien et al. 2011, Stackelberg et al. 2014). Trotz der an dieser Stelle potenziellen protektiven Wirkungen des Alkohols, kann der Konsum von Alkohol selbstverständlich nicht als präventive Maßnahme empfohlen werden. Jedoch erscheint ein moderater Alkoholkonsum zumindest in Bezug auf das abdominelle Aortenaneurysma nicht schädlich (Stackelberg et al. 2014).

Etwas anderslautende Ergebnisse lieferte eine spätere systematische Übersicht mit Metaanalyse von Spencer et al. zur Assoziation zwischen Alkoholkonsum und der Entwicklung eines AAA (Spencer et al. 2017). Insgesamt wurden elf Kohorten in die Analyse eingeschlossen, 3.580 Personen mit einem AAA bei 473.092 Teilnehmern, wobei auch die beiden Kohorten von Stackelberg et al. (2014) berücksichtigt wurden. Letztlich erbrachte weder der Vergleich von hohem gegenüber niedrigem Alkoholkonsum noch eine Analyse zur linearen Dosis-Wirkungsbeziehung Evidenz für eine starke Assoziation zwischen Alkoholkonsum und AAA-Inzidenz. Jedoch konnte der Nachweis der Assoziation durch eine nicht-lineare Beziehung maskiert worden sein. Danach ist davon auszugehen, dass ein geringerer Konsum von bis zu 15-20 g Alkohol täglich mit einem niedrigeren AAA-Risiko assoziiert ist, während bei höherem Verbrauch das Risiko wieder ansteigt, eine Art der Korrelation, wie sie auch für Alkohol und ischämische Herzerkrankung oder Schlaganfall gefunden wird.

Auch wenn Alkoholkonsum grundsätzlich nicht empfohlen werden sollte, so ist doch wahrscheinlich ein mäßiger Konsum von maximal 15-20 g Alkohol täglich mit einer erniedrigten AAA-Inzidenz assoziiert.

3.2.2.5 Ernährungszustand und Mangelernährung bei AAA

Mangelernährung ist vergesellschaftet mit Muskelschwäche, Erschöpfung, schlechterer Wundheilung und immunologischen Problemen. Bei mehr als der Hälfte der AAA-Patienten besteht präoperativ eine Form von Mangelernährung, was die besonderen Anforderungen bei diesem Patientenkollektiv aufzeigt (van Zanten 2013). Die perioperative Risikoerhöhung bei Mangelernährung ist erforscht und wird entsprechend in den Leitlinien der Society for Vascular Surgery berücksichtigt. Sie empfehlen eine Verbesserung des präoperativen Ernährungszustands vor offener elektiver Versorgung des AAA (Empfehlungsgrad 1, Evidenzgrad A), sofern der Eingriff nicht übermäßig verzögert wird (Chaikof et al. 2018). Vor allem besteht das Risiko für Patienten mit präoperativer Niereninsuffizienz. Dies ist also eine Patientengruppe, bei der sich das Ergebnis durch die Beurteilung des Ernährungsstatus und eine entsprechende Intervention verbessern lässt (Westvik

et al. 2006). Auf der anderen Seite ist der Zustand postoperativer Malnutrition nach endovaskulären Eingriffen (EVAR) eher ungewöhnlich, durch den Beginn der Nahrungsaufnahme noch am Tag des Eingriffs (Chaar et al. 2009).

Zur Beurteilung der Auswirkung eines mangelhaften Ernährungszustands auf klinischen Outcome wurde bei pAVK-Patienten in mehreren Studien der CONUT-Score herangezogen (siehe 3.1.2.3 und Tabelle 9). In einer japanischen retrospektiven Single-Center-Studie mit 360 konsekutive OAR-Patienten, konnte kürzlich erstmals gezeigt werden, dass bereits ein moderates Risiko für Mangelernährung – ermittelt per CONUT – ein Prädiktor für Mortalität bei AAA-Patienten nach OAR ist (Kodama et al. 2019). Für ein mäßiges CONUT-Risiko ergab sich gegenüber einem normalen/leichten CONUT-Risiko (Tabelle 9) ein OR von 4,16 (95% KI 1,03-16,76) für Mortalität nach mittleren 4,1 Jahren nach OAR. Weitere Prädiktoren waren Patientenalter ≥ 71 Jahre, Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min/1,73m²) und geringe Muskelmasse. CONUT könnte also auch bei AAA-Patienten eingesetzt werden, um Hochrisikopatienten zu identifizieren, die nicht von OAR profitieren und denen alternativ zu EVAR geraten werden könnte. Diese Schlussfolgerung müsste zuvor noch von nachfolgenden Studien bestätigt werden. In Anbetracht der Tatsache, dass bei der Elektivversorgung des AAA EVAR - sofern technisch machbar - OAR weitgehend verdrängt hat, haben solche Untersuchungen aber nur noch geringe Bedeutung.

Demgegenüber haben Inagaki et al. präoperative Hypalbuminämie als Marker für eine Malnutrition verwendet, um den Ernährungszustand mit dem Ergebnis nach offener und endovaskulärer AAA-Versorgung korrelieren zu können (Inagaki et al. 2017). Ausgewertet wurden retrospektive Daten des American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (ACS-NSQIP) der Jahre 2005 - 2012 (15.002 Patienten). Unterschieden wurde zwischen schwerer Hypalbuminämie ($< 2,8$ g/dl), mäßiger Hypalbuminämie (2,8-3,5 g/dl) und Normalwerten ($> 3,5$ g/dl). Eine schwere Hypalbuminämie wurde bei 6% der 4956 OAR-Patienten gesehen, eine moderate bei 19%. Von den 10.046 EVAR-Patienten wiesen 4% eine schwere und 17% eine moderate Hypalbuminämie auf. Die Ergebnisse der multivariablen Analyse zeigten, dass eine präoperative Hypalbuminämie mit erhöhter Mortalität und Morbidität nach OAR und auch nach EVAR assoziiert war (Tabelle 23 und 24). Da die Ergebnisse desto ungünstiger wurden, je ausgeprägter die Hypalbuminämie war, sahen die Autoren die

Hypalbuminämie gleichzeitig als einen Marker für den Schweregrad der Erkrankung des Patienten an. Die Studie unterstreicht den Wert der präoperativen Albumin-Bestimmung als Prognoseparameter. Speziell bei schwerer Hypalbuminämie sollte vor dem Eingriff der Ernährungszustand des Patienten verbessert werden. Die Betonung der Bedeutung einer Mangelernährung für das Ergebnis nach AAA-Versorgung durch Inagaki et al. findet in der Literatur einstimmige Bestätigung (Hassen et al. 2007, Boitano et al. 2012, Dua et al. 2015, Wohlaer et al. 2017). Eine schwere Hypalbuminämie erfordert nach diesen Untersuchungen eine präoperative Verbesserung des Ernährungszustands. Konkrete Empfehlungen gibt es hierzu für die Gefäßchirurgie nicht, auch keine Studien, jedoch kann in diesem Zusammenhang auf das ERAS-(Enhanced-Recovery-After-Surgery-)Konzept in der Viszeralchirurgie verwiesen werden. Die ERAS-Gruppe empfiehlt in ihrem Konsensuspapier (Lassen et al. 2009) kurzfristig unter anderem neben ausreichender präoperativer Flüssigkeitszufuhr für drei Tage präoperativ die Einnahme von wenigstens vier Proteindrinks (Basse et al. 2000).

Bei Patienten mit elektiver AAA-Versorgung sollte der Albuminspiegel präoperativ als Marker für Malnutrition bestimmt werden. Eine schwere Hypalbuminämie erfordert zumindest bei offener Versorgung des AAA eine präoperative Verbesserung des Ernährungszustands.

Tabelle 23. Adjustierte Odds Ratios (OR) und Means Ratio (MR) der Assoziation zwischen Hypalbuminämie und dem postoperativen Outcome nach endovaskulärer AAA-Versorgung (EVAR). Nach Inagaki et al. (2017).

Ergebnis nach EVAR bei Hypalbuminämie				
	Moderate Hypalbuminämie (2,8-3,5 g/dl)		Schwere Hypalbuminämie (<2,8 g/dl)	
	OR (95% KI)	p-Wert	OR (95% KI)	p-Wert
30-Tage-Letalität	1,90 (1,38-2,62)	<0,001	2,98 (1,96-4,53)	<0,001
Pulmonale Komplikationen	1,61 (1,26-2,04)	<0,001	1,88 (1,32-2,67)	<0,001
Re-Operation	1,39 (1,12-1,74)	0,004	1,54 (1,08-2,19)	0,018
Verlängerte Aufenthaltsdauer	MR: 1,23 (1,18-1,29)	<0,001	MR: 1,52 (1,40-1,65)	<0,001

Tabelle 24. Adjustierte Odds Ratios (OR) und Means Ratio (MR) der Assoziation zwischen Hypalbuminämie und dem postoperativen Outcome nach offener chirurgischer AAA-Versorgung (OAR). Nach Inagaki et al. (2017).

Ergebnis nach OAR bei Hypalbuminämie				
	Moderate Hypalbuminämie (2,8-3,5 g/dl)		Schwere Hypalbuminämie (<2,8 g/dl)	
	OR (95% KI)	p-Wert	OR (95% KI)	p-Wert
30-Tage-Letalität	1,32 (1,02-1,70)	0,035	1,92 (1,37-2,70)	<0,001
Pulmonale Komplikationen	n.b.	n.b.	1,40 (1,06-1,86)	0,017
Re-Operation	n.b.	n.b.	1,80 (1,32-2,48)	<0,001
Verlängerte Aufenthaltsdauer	MR: 1,10 (1,04-1,16)	0,001	MR: 1,33 (1,21-1,45)	<0,001
<i>n.b.</i> nicht bestimmt				

3.2.2.6 Fazit für die Praxis

- Die DASH-Diät ist bei kardiovaskulären Erkrankungen ein etablierter Ernährungsplan, der eine präventive Wirkung erzielen kann. In der ARIC-Studie konnte nun erstmals auch ein protektiver Effekt durch die DASH-Diät für AAA-Patienten beobachtet werden.
- Der DASH-Plan enthält viel Obst, Gemüse, Vollkorn, fettarme Milchprodukte, Nüsse und Hülsenfrüchte, und wenig rotes Fleisch oder gesüßte Speisen.
- Die Adhärenz zu einer per AIDI definierten antiinflammatorischen Ernährung geht mit einem verminderten AAA-Risiko einher. Insbesondere Raucher profitieren von einer derartigen Ernährungsweise.
- Studien, die explizit die Wirkung von Obst und Gemüse untersucht haben, zeigen, dass ein Verzehr gemäß der WHO-Empfehlung von mindestens 400 g Obst und Gemüse pro Tag mit einem niedrigeren AAA-Risiko assoziiert ist.
- Eine Verabreichung von synthetischen Antioxidantien kann zur AAA-Prävention nicht empfohlen werden.
- Eine Korrelation zwischen maximalem Aortendurchmesser oder der Aneurysmawachstumsrate und dem Omega-3-Index existiert nicht.
- Mangelernährung ist bei AAA-Patienten mit einer höheren periprozeduralen Morbidität und Mortalität assoziiert und sollte präoperativ ausgeglichen werden. Dies gilt speziell für das offen chirurgische Vorgehen und möglicherweise auch für EVAR.
- Der Serum-Albuminspiegel eignet sich sowohl als Prognoseparameter als auch als Indikator für eine Mangelernährung und hilft so, Hochrisikopatienten zu identifizieren.

3.3 Karotisstenose

3.3.1 Epidemiologie

3.3.1.1 Definition

Eine Karotisstenose wird als Verengung des Gefäßlumens der A. carotis interna von mindestens 50% nach NASCET definiert. Unterschieden werden muss dabei zwischen einer symptomatischen und einer asymptomatischen Stenose. Eine Stenose wird als symptomatisch kategorisiert, wenn assoziierte ipsilaterale Symptome in den vergangenen sechs Monaten aufgetreten sind (Aboyans et al. 2018). Karotisstenosen zählen zum atherosklerotischen Formenkreis. Allerdings ist das Befallsmuster der Atherosklerose als Grunderkrankung im Gefäßverlauf unterschiedlich verteilt. Am häufigsten ist die Bifurkation (Karotidgabel) und das Ostium der A. carotis interna betroffen. Der intrakranielle Gefäßabschnitt und nachfolgende Äste sind hingegen seltener beeinträchtigt (Prasad 2015).

Zu beachten ist, dass der Stenosegrad unterschiedlich definiert sein kann. International hat sich die NASCET-Methode durchgesetzt, bei der der innere Gefäßdurchmesser der engsten Stelle der A. carotis interna ausgemessen und mit dem Gefäßabschnitt ins Verhältnis gesetzt wird, an dem die Gefäßwände wieder parallel verlaufen. Die zunehmend seltener eingesetzte ECST-Methode (European Carotid Surgery Trial) liefert abweichende Ergebnisse. Ein Stenosegrad von 50% nach NASCET entspricht einem Stenosegrad von 70% nach ECST. Von der deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin wird seit 2012 die NASCET-Methode vorgegeben (AQUA 2012).

3.3.1.2 Prävalenz der Karotisstenose

De Weerd et al. untersuchten anhand einer Meta-Analyse von 23.706 Teilnehmern aus vier großen bevölkerungsbasierten Studien (Malmö Diet and Cancer Study, Tromsø, Carotid Atherosclerosis Progression Study und Cardiovascular Health Study) die Prävalenz moderater ($\geq 50\%$) und hochgradiger ($\geq 70\%$) asymptomatischer Karotisstenosen in der Allgemeinbevölkerung (de Weerd et al. 2010). In diesem US-amerikanischen und europäischen Kollektiv fand sich eine altersabhängige Prävalenz von 0% bis 7,5% ($\geq 50\%$) und 0% bis 3,1% ($\geq 70\%$) (Abbildung 5).

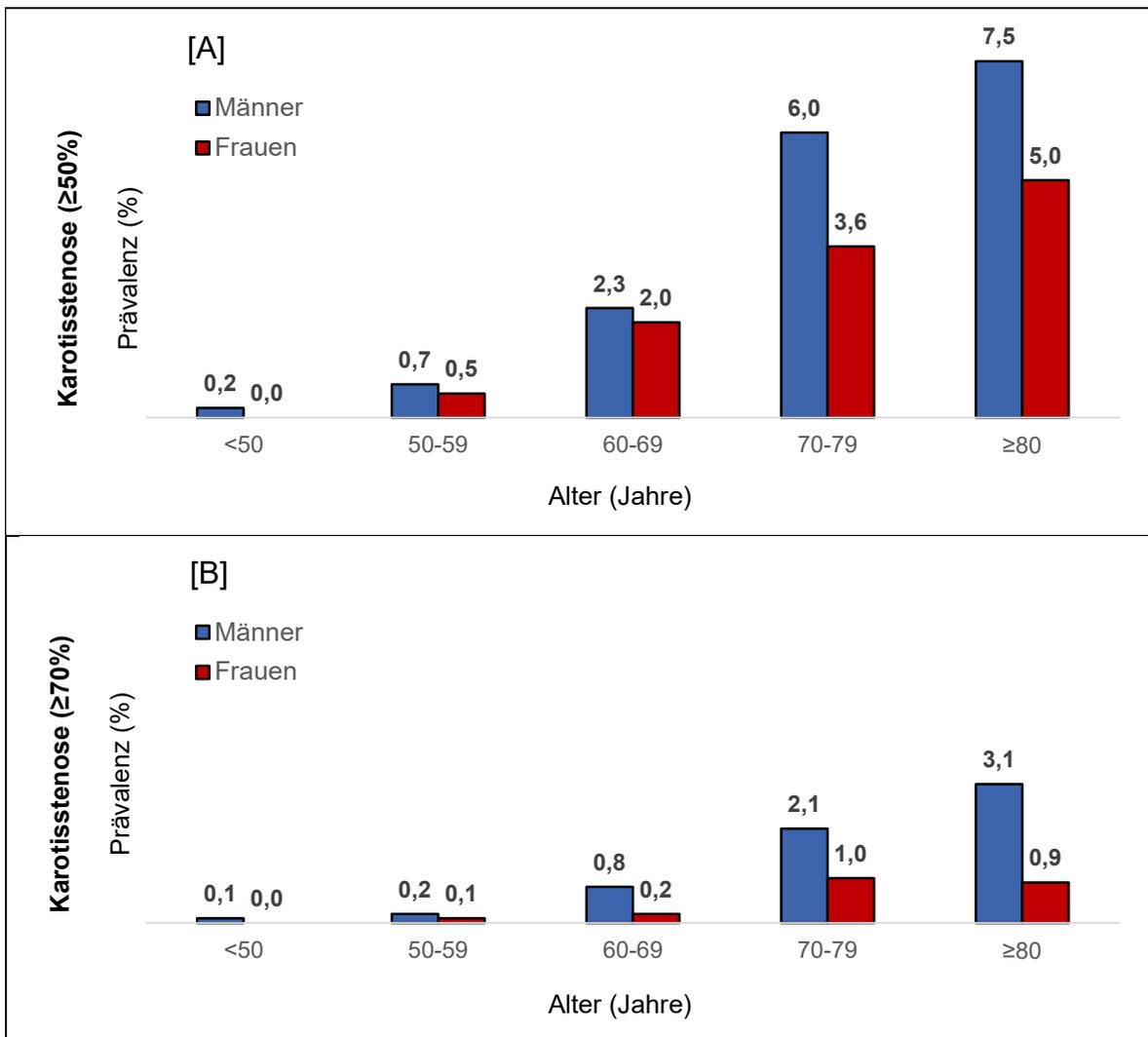


Abbildung 5. Alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz moderater (A) und hochgradiger Karotisstenosen (B) bei Männern und Frauen, nach de Weerd et al. (2010).

Obwohl diese Ergebnisse bereits knapp zehn Jahre alt sind, berufen sich noch heute Autoren und Leitlinien zur Benennung der epidemiologischen Verbreitung der Karotisstenose auf diese Meta-Analyse von de Weerd. Tatsächlich ist im letzten Jahrzehnt nur sehr wenig neue Literatur erschienen, die eine aktuelle Prävalenz der Erkrankung abschätzen lässt. Kürzlich sind jedoch Ergebnisse von zwei Screening-Studien aus Skandinavien veröffentlicht worden. In der norwegischen ACE (Akershus Cardiac Examination) 1950 Studie wurden 3.683 Teilnehmer der Allgemeinbevölkerung untersucht, die im Jahr 1950 geboren wurden und somit zum Zeitpunkt der Untersuchung 63 bis 65 Jahre alt waren (Ihle-Hansen et al. 2018). Bei

neun von zehn Teilnehmern konnten Plaques in den Karotiden nachgewiesen werden. Die Prävalenz einer >50%igen Karotisstenose lag bei 2,3%, ohne signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Über 70%ige Stenosen fand sich insgesamt nur bei 0,2%. Ähnliche Daten lieferte eine schwedische Studie an über 3.000 Männern der Allgemeinbevölkerung aus der Region Uppsala im Alter von 65 Jahren. Es fand sich eine Prävalenz von 1,4% für über 50%ige Karotisstenosen. Fünf Jahre später lag diese bei den dann 70-jährigen Männern bei 2,2% (Högberg et al. 2019). Eine große chinesische Screeningstudie untersuchte im Rahmen des National Stroke Prevention Project 84.880 Männer und Frauen (Alter ≥ 40 Jahre). In diesem chinesischen Kollektiv mit einem mittleren Alter von 60 Jahren fand sich eine recht niedrige Prävalenz >50%iger Karotisstenosen von 0,4%. In der Altersgruppe 40-49 lag diese bei 0,1% und in der Altersgruppe ≥ 70 bei 1,2%, mit insgesamt nur geringen Unterschieden zwischen Männern und Frauen oder urbaner und ländlicher Bevölkerung (Wang et al. 2018).

Die Ergebnisse der europäischen Screening-Untersuchungen bestätigen die Prävalenz-Daten von de Weerd et al. aus dem Jahr 2010. In Asien scheint die Prävalenz gemäß der Studie von Wang et al. etwas niedriger zu liegen, was auch durch eine Screening-Untersuchung aus Korea bestätigt wird. Hier lag die Gesamt-Prävalenz bei 1,1% und selbst in der Altersgruppe 70-79 nur bei 1,6% (Woo et al. 2017).

Behandlungsfallzahlen in Deutschland

Das Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) veröffentlicht im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses jährlich einen Qualitätsreport, der zusammenfassende Ergebnisse von über drei Millionen Datensätzen enthält (IQTIG 2019). Im Rahmen des Qualitätssicherungsverfahrens zu Karotis-Revaskularisationen werden auch Behandlungsfallzahlen veröffentlicht. Demzufolge wurden im Jahr 2018 31.855 Revaskularisationen durchgeführt, mit einem Männeranteil von etwa 2:1 (Tabelle 25). Im Vergleich mit den Daten der vorherigen Jahre sind die Zahlen und Verteilungen auf einem stabilen Niveau, mit geringen Änderungen in den vergangenen Jahren. Auch die Komplikationsrate (Schlaganfälle und Todesfälle) blieben mit 2,35% (offen-chirurgisch) und 4,16% (kathetergestützt) konstant.

Anteilmäßig wurden etwa 60% der Revaskularisationen (offen-chirurgisch und kathetergestützt) an asymptomatischen Patienten durchgeführt. Im internationalen Vergleich existieren hier starke Schwankungen. In den USA werden 60-90% der Karotis-Revaskularisationen an asymptomatischen Patienten durchgeführt, in Italien sind es 73%, im Vereinigten Königreich 15% und in Dänemark 0%. Diese großen regionalen Unterschiede zeigen die Ungewissheit und widersprüchliche Empfehlungen im Management der Patienten mit asymptomatischen Karotisstenosen auf (Venermo et al. 2017, de Waard et al. 2017).

Anzahl Karotis-Revaskularisationen 2018		
	Offen chirurgisch	Kathetergestützt
Männeranteil	67,84 %	68,95 %
<50 Jahre	196	121
50-59 Jahre	2.473	847
60-69 Jahre	7.185	2.109
70-79 Jahre	10.275	2.428
80-89 Jahre	4.879	1.101
≥ 90 Jahre	171	70
Gesamt	25.179	6.676

Tabelle 25. Behandlungsfallzahlen von offen chirurgischen oder kathetergestützten Karotis-Revaskularisationen im Jahr 2018 in Deutschland (IQTIG 2019).

3.3.1.3 Ethnische Unterschiede

Anhand der Daten des Life Line Screening Programms konnten Rockman et al. die Prävalenz der Karotisstenose innerhalb unterschiedlicher ethnischer Gruppen untersuchen (Rockman et al. 2013). In dieser Studie machten Menschen mit heller Haut, definiert als Kaukasier, mit knapp 90% den mit Abstand größten Anteil der Teilnehmer aus. Der Rest der Studienpopulation setzte sich aus Afroamerikanern (3,1%), Hispanoamerikanern (2,4%), Asiaten (2,0%) und amerikanischen Ureinwohnern (2,8%) zusammen. Jede ethnische Gruppe war mit mindestens 60.000 Personen vertreten. Verglichen mit hellhäutigen Teilnehmern, ergab die Analyse erniedrigte Odds für eine ≥50%ige Karotisstenose bei Afroamerikanern,

Hispanoamerikanern und Asiaten (Tabelle 26). Ein erhöhtes Risiko fand sich hingegen in der Gruppe der amerikanischen Ureinwohner. Adjustiert wurde für die kardiovaskulären Risikofaktoren Rauchen, Diabetes, Hypercholesterinämie, Bluthochdruck und Alter. Das unterschiedlich hohe Risiko ist also nicht, oder zumindest nicht in vollen Umfang durch unterschiedliche Verbreitung der kardiovaskulären Risikofaktoren zu erklären.

Trotz der ätiologischen Gemeinsamkeiten der pAVK und der Karotisstenose bestehen hier Unterschiede zur ethnischen Verteilung der pAVK-Prävalenz (siehe 3.1.1.7). Afroamerikaner haben verglichen mit hellhäutigen Personen ein geringeres Risiko für Karotisstenosen, und ein erhöhtes pAVK-Risiko.

	OR für Karotisstenose	95% KI	p-Wert
Kaukasier	Referenz	-	-
Asiaten	0,65	0,62-0,68	<0,0001
Afroamerikaner	0,74	0,70-0,78	<0,0001
Hispanoamerikaner	0,69	0,65-0,73	<0,0001
Amerikanische Ureinwohner	1,3	1,25-1,34	<0,0001

Tabelle 26. Adjustierte Odds Ratios (OR) unterschiedlicher Ethnien für eine Karotisstenose ($\geq 50\%$) verglichen mit Kaukasiern, nach Rockman et al. (2013).

3.3.1.4 Entwicklung und Prognose

Die Prävalenzdaten von de Weerd et al. (Abbildung 5) und die deutschen Behandlungsfallzahlen (Tabelle 25) zeigen einen klaren Zusammenhang zum Patientenalter, sowohl für die Krankheitshäufigkeit als auch für den Stenosegrad.

Der Grund für die ansteigende Häufigkeit mit höherem Alter ist im Fortschreiten der Stenosierung zu sehen. Die Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke (ACSRS) Study Group untersuchte 1121 Patienten mit asymptomatischer Karotisstenose (50-99% nach ECST-Methode) per Duplexsonographie und bis zu acht Jahren Follow-up. Etwa 20% zeigten sich progredient, während mit über 76% die Mehrzahl keine Veränderung und knapp 4% sogar eine Regression aufwiesen. Welche Relevanz diese Progression der Erkrankungen hat, zeigt sich in dem in

dieser Studie ermittelten Schlaganfallrisiko. Eine progressive asymptomatische Karotisstenose ist in etwa mit einem verdoppelten Risiko für einen ipsilateralen Schlaganfall vergesellschaftet, verglichen mit nicht-progredienten Stenosen (Kakkos et al. 2014).

Eine schwedische Screeningstudie fand einen ähnlich geringen Anteil an fortschreitenden Karotisstenosen. Es zeigte sich, dass Männer mit einer moderaten Stenose (50-79%) eine gute Prognose aufweisen, jedoch jene mit einer hochgradigen Stenose ein hohes Risiko für neurologische Ereignisse haben (Högberg et al. 2019). Die 5-Jahres-Rate für neurologische Ereignisse lag bei 0,2% bei Männern mit normalen Karotisarterien, bei 0,6% bei Karotis-Plaque, bei 6,5% bei moderater Karotisstenose und bei 42% bei Männern mit mindestens 80%iger Stenose. Allerdings erhielten in dieser Erhebung ein sehr hoher Prozentsatz der Patienten nicht die heute geforderte optimale medikamentöse Therapie (Spence 2020).

Auch nach einer erfolgten Revaskularisation besteht das Risiko für eine erneute Stenosierung. Kürzlich untersuchte eine Meta-Analyse mit insgesamt knapp 16.000 Patienten die Inzidenz solcher Restenosen nach endovaskulärer Therapie (Clavel et al. 2019). Die Ergebnisse zeigten eine niedrige kumulative Inzidenz einer Restenose ($\geq 50\%$) von 6% ein Jahr nach Stentimplantation und in den meisten Fällen war diese Restenose asymptomatisch. Die Rate ipsilateraler Schlaganfälle war mit 1,6% innerhalb von 30 Tagen ebenfalls niedrig. Verglichen hierzu kommt es nach chirurgischer Endarteriektomie in bis zu 9% zu einer Restenose.

3.3.1.6 Mortalität und Morbidität

Eine Untersuchung der NASCET-Studie konnte aufzeigen, dass nur etwa 55% aller Schlaganfälle bei ipsilateraler Karotisstenose durch diese verursacht waren (Inzitari et al. 2000). Aus diesem Grund ist die gesamte Mortalität und Morbidität, welche durch Karotisstenosen verursacht wird, schwierig zu quantifizieren.

Atherosklerotisch veränderte Karotisarterien sind für etwa 15 bis 20% aller ischämischen Schlaganfälle verantwortlich und bei Patienten mit einer hochgradigen asymptomatischen Stenose beträgt das jährliche Schlaganfallrisiko etwa 2-5% (Mughal et al. 2011, de Weerd et al. 2010).

Die Ergebnisse der Global Burden of Disease Study zeigen zwar, dass die Inzidenz, Mortalität und die Rate an behinderungsbedingten Lebensjahren (DALYs) in den letzten Jahrzehnten rückläufig ist (Tabelle 27). Schlaganfälle sind dennoch weltweit die zweithäufigste Todesursache und waren 2016 für 5,5 Millionen Todesfälle ursächlich (Krishnamurthi et al. 2013, GBD 2016 Causes of Death Collaborators 2017).

Perioperative Schlaganfälle tragen ebenfalls zur Mortalität und Morbidität von Karotisstenosen bei. Eine Auswertung der jährlichen Qualitätsreporthe des AQUA-Instituts zeigte, dass im Rahmen der von 2009 bis 2014 in Deutschland durchgeführten 142.074 Karotisendarterektomien 1,4% aller asymptomatischen Patienten und 2,5% aller symptomatischen Patienten einen periprozeduralen Schlaganfall oder Tod erlitten (Schmid et al. 2017). Das in früheren Studien beschriebene höhere Risiko für Frauen konnten die Autoren nicht bestätigen. Vielmehr war das Patientenalter der wesentliche Faktor für ein erhöhtes periprozedurales Risiko.

	1990			2010		
	Inzidenz	Mortalität	DALYs	Inzidenz	Mortalität	DALYs
DE	176,31	48,11	573,82	141,66	21,11	281,30
UK	107,73	45,64	533,70	85,22	24,15	276,52
USA	173,61	31,19	406,58	143,11	19,06	295,76

Tabelle 27. Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität pro 100.000 Personenjahre und behinderungsbedingte Lebensjahre (DALYs) pro 100.000 Einwohner aufgrund ischämischer Schlaganfälle in Deutschland (DE), dem Vereinigten Königreich (UK) und den USA in 1990 und 2010. Nach Krishnamurthi et al. (2013).

Karotisstenose als kardiovaskuläre Markererkrankung

Ähnlich wie die periphere arterielle Verschlusskrankheit, gilt die Karotisstenose als eine Art Markererkrankung für kardiovaskuläre Erkrankungen, Ereignisse, bzw. für systemische Atherosklerose. In der aktuellen ESC-Leitlinie heißt es diesbezüglich, dass eine Karotisstenose eher ein Marker für hochgradige atherosklerotische

Veränderungen der Aorta und für Schlaganfälle ist, als die direkte Ursache (Aboyans et al. 2018).

Die atherosklerotischen Veränderungen der Karotisarterien sind oftmals begleitend in den Herzkranzgefäßen und den Arterien der Extremitäten vorhanden und daher liegt die Atherosklerose als Grunderkrankung dem hohen kardiovaskulären Risiko zugrunde (Brott et al. 2011, Razzouk et al. 2015). Dies belegt eine systematische Übersichtsarbeit mit Meta-Analyse, welche die 5-Jahres bzw. 10-Jahres Gesamtmortalität auf 23,6% und 52,5% für Patienten mit asymptomatischer Karotisstenose ($\geq 50\%$) bezifferte. Knapp zwei Drittel (63%) aller Todesfälle waren kardialer Genese (Giannopoulos et al. 2015).

3.3.2 Ernährung und Karotisstenose

3.3.2.1 Hintergrund

Den Einfluss, den die Ernährung als Risikofaktor für Schlaganfälle hat, wird weitgehend unterschätzt (Spence 2019). Eine Auswertung Health Professionals Follow-up Study und der Nurses' Health Study zeigte, dass ein gesunder Lebensstil das Risiko für ischämische Schlaganfälle um bis zu 80% senken konnte (Chiuve et al. 2008).

Weitestgehend unklar ist der Stellenwert, den die Ernährung im Krankheitsbild der Karotisstenose hat. Die gültigen Behandlungsleitlinien führen allesamt verschiedene Studienergebnisse mit Hinblick auf die Ernährung auf und erkennen eine schlechte Ernährung als kardiovaskulären Risikofaktor an. Es werden jedoch kaum klare Empfehlungen hinsichtlich eines Ernährungsplans ausgegeben, die explizit für die Karotisstenose formuliert sind, an denen sich Patienten oder behandelnde Ärzte orientieren könnten. Die AWMF-Leitlinien übernehmen zur Behandlung der Risikofaktoren der extrakraniellen Karotisstenose allgemeinmedizinische Empfehlungen, wie Anpassungen des Lebensstils mit Gewichtsreduktion, körperlicher Aktivität, Ernährungsumstellung bei fetthaltiger tierischer Kost und Nikotinkarenz. Wichtig sei die Berücksichtigung des Lebensstils auch in der Sekundärprävention und diese entspräche im Wesentlichen den Empfehlungen für zerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Patienten. Es sei laut den Autoren plausibel, diese Empfehlungen zu übernehmen, da die Karotisstenose als Manifestation der generalisierten Atheromatose zu betrachten sei (Eckstein et al. 2020). In den Leitlinien der ASA/AHA und der Society for Vascular Surgery wird das Thema Ernährung hingegen vernachlässigt (Brott et al. 2011, Ricotta et al. 2011). Auch die ESC-Leitlinien empfehlen zwar eine gesunde Ernährung und körperliche Betätigung für alle Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (Class I, Level C), eine separate Empfehlung für Karotisstenose gibt es jedoch nicht (Aboyans et al. 2018).

3.3.2.2 Evidenz zum Einfluss der Ernährung

Es sind so gut wie keine Studien erhältlich, die die Beziehung zwischen der Ernährung und der definitionsgemäßen Karotisstenose untersuchen. Im Rahmen

der einzigen randomisierten kontrollierten Studie untersuchten Allison et al. den Einfluss einer Ernährungs-Intervention auf die Inzidenz von Karotisstenosen (Allison et al. 2014). An der amerikanischen Women's Health Initiative Diet Modification Trial (WHI DMT) nahmen 48.835 postmenopausale Frauen im Alter zwischen 50-79 Jahren teil. Eine inzidente Karotisstenose wurde definiert als eine Krankenhausaufnahme mit Übernachtung und eines der folgenden drei Kriterien: Symptome einer Karotisstenose und deren Erwähnung im Entlassungsbrief, Symptome einer Karotisstenose bei abnormer Diagnostik ($\geq 50\%$ Stenosegrad), oder ein gefäßchirurgischer Eingriff zur Flussverbesserung. Die Interventions-Diät war fettarm, mit anteilig nicht mehr als 20% der gesamten Energieaufnahme, dafür aber viel Obst, Gemüse und Getreide. Die Autoren hofften, dass eine solche Intervention den Bedarf an Revaskularisationen der Karotiden vermindern kann. Allerdings unterschied sich die Inzidenz symptomatischer Karotisstenosen in der Kontrollgruppe, nach einem mittleren Follow-up von 8,3 Jahren, nicht von der Inzidenz in der Interventionsgruppe (HR 1,08; 95% KI 0,9-1,4). Auch in den fünf Jahren nach der Intervention zeigte sich kein signifikanter Einfluss. In diesem Kollektiv postmenopausaler Frauen hatte eine Intervention mit einer fettreduzierten Diät keinen signifikanten Einfluss auf das Risiko einer inzidenten Karotisstenose.

3.3.2.2.1 Surrogatparameter der Karotisstenose: Intima-Media-Dicke

Aufgrund der extremen Knappheit an verfügbarer Literatur zur definitionsgemäßen Karotisstenose, beziehen sich die folgenden Ausführungen im Wesentlichen auf Surrogatparameter der Karotisstenose – insbesondere die Intima-Media-Dicke der Karotisarterien (cIMT).

Die cIMT ist ein oft genutzter, per Ultraschall erhobener Biomarker zur Beurteilung früher Atherosklerose und wird im Allgemeinen als verlässlicher Surrogatparameter für kardiovaskuläres Risiko und vaskuläre Outcomes angesehen (Coll und Feinsein 2008, Lorenz et al. 2012). In vielen Studien wurde und wird von Autoren angenommen, dass eine Progression dieser cIMT mit einem weiteren Zuwachs des Risikos einhergeht, wie es bei einem zunehmenden Stenosegrad der Fall ist. Dies ist allerdings nicht belegt. Lorenz et al. fanden selbst in einem Hochrisiko-Kollektiv keine Veränderungen des kardiovaskulären Risikos in Zusammenhang mit der cIMT-Progression. Unverändert sei die cIMT ein sehr nützlicher Biomarker für ein

kardiovaskuläres Risiko und Ereignisse, allerdings sollten Veränderungen der cIMT kritisch beurteilt werden (Lorenz et al. 2018).

3.3.2.3 Mediterrane Diät

Der Aufbau dieses Ernährungsmusters ist bereits im Kapitel zum Einfluss der Ernährung auf die periphere arterielle Verschlusskrankheit beschrieben.

Petersen et al. haben 2014 eine umfassende Übersichtsarbeit mit drei wesentlichen Fragestellungen publiziert: 1. Bestehen Korrelationen zwischen einzelnen Nahrungsbestandteilen und der Intima-Media-Dicke der Karotisarterien? 2. In welcher Beziehung stehen unterschiedliche Ernährungsmuster und die cIMT? 3. Welchen Einfluss haben diätische Interventionen auf die cIMT-Progression (Petersen et al. 2014). Sie identifizierten drei Interventionsstudien, die die Wirksamkeit der mediterranen Diät auf die cIMT-Progression untersucht haben. Eine Studie untersuchte 68 präpubertäre Kinder (davon 36 mit Hypercholesterinämie), bei denen sich nach zwölf Monaten ein signifikanter Rückgang des Gesamtcholesterins, LDL-Cholesterins und auch ein Rückgang der cIMT zeigte (Giannini et al. 2014). Eine andere Studie untersuchte 563 ältere Männer und berichtete von einer, verglichen mit der Kontrollgruppe, verlangsamten cIMT-Progression durch das Befolgen eines mediterranen Ernährungsstils für drei Jahre. Die Wirksamkeit korrelierte mit einem Verzehr von Früchten, Beeren und einer gesteigerten Aufnahme von Vitamin C (Ellingsen et al. 2009). Übereinstimmende Ergebnisse lieferte eine Erhebung mit mehreren Ernährungsplänen (fettarme-, mediterrane- und Low-Carb Diät). In einem Zeitraum von zwei Jahren wurde bei den 140 übergewichtigen Teilnehmern neben einer Gewichtsreduktion eine Regression der cIMT und einer Reduktion des Gefäßwandvolumens festgestellt. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Ergebnisse waren laut den Autoren auf ein günstigeres Blutdruckprofil im Rahmen des Gewichtverlusts zurückzuführen (Shai et al. 2010).

Zwei Subanalysen der PREDIMED-Studie beschrieben ebenfalls einen Einfluss der mediterranen Diät auf die cIMT. In einem Erhebungszentrum (Navarra) fand sich bei 187 Teilnehmern nach einem Jahr zumindest ein Einfluss bei Teilnehmern mit einer hohen initialen cIMT. Dies suggeriere laut den Autoren, dass diese Ernährungsintervention bei Personen mit zu Beginn hoher atherosklerotischer Last

wirksam sein kann (Murie-Fernandez et al. 2011). In der zweiten Substudie zeigte sich nach 2,4 Jahren ein Rückgang der cIMT und der Plaques der A. carotis interna unter einer mediterranen Diät ergänzt mit Nüssen (Sala-Vila et al. 2014).

In der Northern Manhattan Studie, eine große epidemiologische Beobachtungsstudie, wurde der Fokus auf mehrere Marker für die Atherosklerose der Karotisarterien gelegt (Gardener et al. 2014). Die Autoren fanden in dieser Studie mit 1.374 Teilnehmern keine Assoziation zwischen der mediterranen Diät und der cIMT oder Plaque der Karotiden. Eine hohe Adhärenz zur mediterranen Diät war jedoch invers mit der 75. Perzentile für Plaque-Dicke und der 50. Perzentile für zweidimensionale Plaque-Fläche assoziiert. Dies lasse den Rückschluss zu, dass eine höhere Adhärenz zur mediterranen Diät mit einer moderaten Minderung der atherosklerotischen Last assoziiert ist.

Einige Jahre später konnte in einer randomisierten kontrollierten Studie, im Rahmen einer Ernährungsintervention, ein äußerst kleiner, aber statistisch signifikanter und positiver Einfluss der mediterranen Diät auf die cIMT bei Diabetikern nachgewiesen werden (Maiorino et al. 2017). Hier wurden 215 Männer und Frauen, welche kürzlich mit Diabetes mellitus diagnostiziert wurden, randomisiert entweder einer mediterranen Diät (n=108) oder einer fettarmen Diät (n=107) zugeteilt. Nach einem Follow-up von bis zu acht Jahren, zeigte sich nur in der Studiengruppe mit mediterraner Ernährung eine signifikante Reduktion der cIMT (Tabelle 28).

Tabelle 28. Per Ultraschall gemessene kumulative Veränderungen der cIMT im Rahmen einer Ernährungsintervention bei Diabetikern mit mediterraner und fettarmer Diät (Maiorino et al. 2017). EOT Studienende (end of trial).

Intima-Media-Dicke der Karotisarterien (mm)				
Follow-up Zeit	Mediterrane Diät	Fettarme Diät	Differenz (95% KI)	p-Wert
2 Jahre	-0,032 (0,07)	-0,010 (0,06)	-0,022 (-0,045 bis -0,0)	0,050
4 Jahre	-0,022 (0,08)	-0,003 (0,07)	-0,019 (-0,035 bis -0,003)	0,031
EOT (8,1 Jahre)	-0,026 (0,07)	-0,001 (0,06)	-0,025 (-0,040 bis -0,005)	0,024

Die mediterrane Diät hat einen positiven Einfluss auf die Intima-Media-Dicke der Karotisarterien. Inwiefern dies mit einem verbesserten Risikoprofil hinsichtlich der Entwicklung einer Stenose einhergeht, ist bisher nicht eindeutig geklärt.

3.3.2.4 Weitere Ernährungspläne und Bewertungssysteme für gesunde Ernährung

Mehrere Studien konnten eine Assoziation zwischen der Qualität der Ernährung und der cIMT nachweisen. In der Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) war ein von den Autoren vordefiniertes gesundes Ernährungskonzept mit einer niedrigeren IMT der A. carotis communis assoziiert, nicht jedoch mit der IMT der A. carotis interna (Nettleton et al. 2008). Zudem gab es keine Assoziationen zum ABI oder zur arteriellen Gefäßsteifigkeit. In der Cardiovascular Risk in Young Finns Studie wurden die Teilnehmer im Alter zwischen 3-18 Jahren für 21 Jahre nachverfolgt und deren Essgewohnheiten dokumentiert. Hierbei zeigte sich bei Männern, die sich traditionell finnisch ernährten, eine Assoziation zur IMT. Eine langanhaltende Adhärenz war bei Männern also mit einem erhöhten Risiko für subklinische Atherosklerose assoziiert. Bei Frauen zeigte sich kein Zusammenhang. Zum traditionellen finnischen Ernährungsmuster gehören ein hoher Verzehr von Roggen, Kartoffeln, Butter, Würsten und Milch. Die Wirkung der einzelnen Bestandteile des Ernährungsplans wurden nicht untersucht (Mikkila et al. 2009).

DASH-Diät

Als Entität des atherosklerotischen Formenkreises ist es naheliegend, dass nachweislich erfolgreiche Ernährungskonzepte auch für die Karotisstenose eine Rolle spielen könnten. Die Ergebnisse einer Längsschnittstudie mit 1.409 Teilnehmern aus Großbritannien zeigen, dass eine höhere Adhärenz zur DASH-Diät (Tabelle 17) über einen Zeitraum von 24 bis 28 Jahren mit einem günstigeren Risikoprofil assoziiert ist (Maddock et al. 2018). Teilnehmer mit einer höheren Adhärenz hatten signifikant niedrigere Triglycerid- und Blutdruck-Werte und ein höheres HDL-Cholesterin. Darüber hinaus konnte, auch unabhängig der konventionellen Risikofaktoren, eine verbesserte vaskuläre Morphologie festgestellt

werden – gemessen an der Intima-Media-Dicke der Karotisarterien und der Pulswellengeschwindigkeit. Eine genauere Betrachtung der Karotisstenose wurde jedoch ähnlich wie in Studien zur mediterranen Diät nicht vorgenommen.

Alternative Healthy Eating Index

Andere Autoren haben wiederum die Ernährungsqualität und deren Einfluss anhand von Bewertungssystemen untersucht. Petersen et al. haben in einer prospektiven randomisierten kontrollierten Studie mit 87 Typ 1 oder Typ 2 Diabetikern festgestellt, dass eine höhere Ernährungsqualität nach mittleren 2,3 Jahren Follow-up mit einem größeren Rückgang der IMT der A. carotis communis assoziiert ist. Eine Assoziation mit der Pulswellengeschwindigkeit konnte nicht festgestellt werden (Petersen et al. 2018). Um die Qualität der Ernährung bestimmen zu können, wurde der AHEI (Alternative Healthy Eating Index, Tabelle 29) genutzt. Viele der Komponenten sind deckungsgleich mit den Ernährungsplänen der mediterranen Diät und auch des DASH-Ernährungsplans, weshalb übereinstimmende Ergebnisse bezüglich der vaskulären Gesundheit mit der Nutzung des AHEI zu erwarten sind. Entsprechende Ergebnisse lieferte auch eine Fallkontrollstudie aus Saudi-Arabien mit 210 Teilnehmern mit und ohne Atherosklerose der Karotiden. Auch hier war ein niedriger Wert im AHEI mit subklinischer Atherosklerose in Form einer cIMT ≥ 0.9 mm assoziiert (Alissa et al. 2018).

Diet-Quality-Index

Im Gegensatz hierzu haben Recio-Rodriguez et al. den Diet-Quality-Index (DQI, Tabelle 30) genutzt, der jedoch in einer spanischen Querschnittsstudie mit 500 Teilnehmern mit mittlerem kardiovaskulärem Risiko nicht mit der IMT der A. carotis communis assoziiert war (Recio-Rodriguez et al. 2017). Dies liegt laut den Autoren möglicherweise am niedrigen bis mittleren kardiovaskulären Risiko dieses Kollektivs oder eventuell auch an Schwächen des Index, der Punkte für nachweislich vorteilhafte und auch nicht belegte Nahrungsmittel vergibt.

Tabelle 29. Komponenten und Kriterien des Alternative Healthy Eating Index. 100 Punkte entsprechen perfekter Adhärenz (Wang et al. 2019).

Alternative Healthy Eating Index	Kriterium für		
	0 Punkte	10 Punkte	
Gemüse ¹ , Portionen/Tag	0	≥5	
Obst ² , Portionen/Tag	0	≥4	
Vollkorn ³ , Portionen/Tag	Frauen	0	5
	Männer	0	6
Zuckerhaltige Getränke und Fruchtsäfte ⁴ , Portionen/Tag	≥1	0	
Nüsse und Hülsenfrüchte ⁵ , Portionen/Tag	0	≥1	
Rotes/verarbeitetes Fleisch ⁶ , Portionen/Tag	≥1,5	0	
Transfette, % der Energieaufnahme	≥4	≤0,5	
Langkettige Fettsäuren (EPA, DHA), mg/Tag	0	250	
PUFA, % der Energieaufnahme	≤2	≥10	
Natrium, mg/Tag	Höchstes Dezil	Niedrigstes Dezil	
Gesamtpunktzahl	0	100	

DHA, Docosahexaensäure; EPA, Eicosapentaensäure; PUFA, mehrfach ungesättigte Fettsäuren.
¹ Portionsgröße 65g, ² Portionsgröße 65g, ³ Portionsgröße 40g, ⁴ Portionsgröße 226,8g (8oz), ⁵ Portionsgröße 50g, ⁶ Portionsgröße 100g.

Tabelle 30. Bewertungssystem des Diet Quality Index. Jede Kategorie wird je nach Frequenz des Konsums mit 1, 2 oder 3 Punkten bewertet, sodass sich eine Gesamtpunktzahl von 18 bis 54 addieren lässt. Eine hohe Punktzahl zeigt eine hohe Ernährungsqualität an (Recio-Rodriguez et al. 2017).

Diet Quality Index	Verzehr in den letzten 12 Monaten			
	Menge	<1 Mal /Tag	1 Mal /Tag	≥2 Mal /Tag
1. Täglicher Verzehr				
Brot	1-2 Scheiben	1	2	3
Gemüse/ Salat	1 Portion*	1	2	3
Obst	1 Stück	1	2	3
Jogurt oder Milch	1 Becher / 1 Glas	1	2	3

Nudeln oder Reis	1 Portion*	1	2	3
Oliven- oder Sonnenblumenöl	1 Esslöffel	1	2	3
Alkoholische Getränke	1 Getränk*	1	3	1
Frühstücksflocken	1 Schüssel	1	2	3
2. Wöchentlicher Verzehr	Menge	<4 Mal /Woche	4-6 Mal /Woche	≥7Mal /Woche
Fleisch	1 Portion*	3	2	1
Wurst	1-3 Scheiben	3	2	1
Käse	1 Portion*	3	2	1
Gebäck oder Süßigkeiten	1 Stück / 1 Portion*	3	2	1
Butter oder Schmalz	1 Teelöffel	3	2	1
Andere Gemüseöle	1 Esslöffel	3	2	1
Fast Food	1 Portion*	3	2	1
3. Wöchentlicher Verzehr	Menge	<2 Mal /Woche	2-3 Mal /Woche	≥4 Mal /Woche
Fisch	1 Portion*	1	2	3
Hülsenfrüchte	1 Portion*	1	2	3
Nüsse	1 Handvoll	1	2	3
*Die genauen Portionsangaben wurden von den Autoren nicht definiert.				

3.3.2.5 Einfluss einzelner Nahrungsmittel

Auch wenn die Forschung mittlerweile eher die Gesamtheit eines Ernährungsplans betrachtet (Gardener et al. 2014) und nicht einzelne Nahrungsmittel oder bestimmte Bestandteile einer Diät, sind dennoch mehrere Studien mit ebensolchen Schwerpunkten publiziert worden. Zumeist handelt es sich bei den untersuchten Nahrungsmitteln um die wesentlichen Bestandteile der Ernährungsmuster, die sich kardiovaskulär als wirksam erwiesen haben, wie etwa die mediterrane Diät.

Obst und Gemüse

Den positiven Einfluss, den der Verzehr von Obst auf die cIMT hat, haben Petersen et al. in einer Übersichtsarbeit dargestellt (Petersen et al. 2014). In der PREDIMED-Studie zeigte sich nach multivariater Adjustierung eine signifikante und inverse

Assoziation zwischen dem Obst-Konsum und der cIMT (Buil-Cosiales et al. 2009). Übereinstimmende Ergebnisse lieferten Studien mit Teilnehmern mit erhöhtem kardiovaskulärem Risikoprofil. Bei Männern mit Hypercholesterinämie zeigte sich in einer anderen Studie eine um 5,5% niedrigere cIMT, bei Teilnehmern im höchsten Quartil verglichen mit dem niedrigsten Quartil für Obst-Verzehr (>256 g/Tag gegenüber 4-97 g/Tag) (Ellingsen et al. 2008). Für jede Portion Obst (150g) wurde ein 2,4% niedrigerer cIMT festgestellt. Ähnliches zeigten auch zwei chinesische Studien für Teilnehmer mit Diabetes mellitus (Zhu et al. 2011, Chan et al. 2013). Studienteilnehmer mit einem höheren Obst-Verzehr wiesen eine niedrigere cIMT auf als Teilnehmer, die weniger Obst aßen. In einer kanadischen Querschnittsstudie konnte einige Jahre später bei 325 Diabetikern ebenfalls eine günstige Beeinflussung der cIMT durch Hülsenfrüchte nachgewiesen werden (Chiavaroli et al. 2017). In einer prospektiven randomisierten kontrollierten Studie mit 87 Typ 1 oder Typ 2 Diabetikern konnte der Obst-Verzehr allerdings nicht nachhaltig angehoben werden, um positive kardiovaskuläre Auswirkungen zu erreichen. In der Interventionsgruppe konnte der Verzehr von Obst zwar innerhalb von drei Monaten gesteigert werden, allerdings war der Konsum nach 12 Monaten wieder auf dem Ausgangsniveau, sodass keine Assoziation mit der IMT der A. carotis communis hergestellt werden konnte (Petersen et al. 2018).

Laut Petersen et al. lassen sich anhand dieser epidemiologischer Daten Empfehlungen für einen täglichen Verzehr von Obst von mindestens 93 g und optimalerweise bis 256 g formulieren, um einen kardiovaskulären Benefit zu erreichen (Petersen et al. 2014). Der vorteilhafte Einfluss auf die cIMT durch Obst ist bisher jedoch nicht vollends verstanden. Obst ist eine gute Quelle für Vitamine, Kalium und lösliche Ballaststoffe, welche möglicherweise zum Einfluss beitragen. Obst enthält überdies Carotinoide und Polyphenole, welche antioxydative Wirkungen haben. Diese Antioxydantien könnten folglich oxidativen Stress in Blutgefäßen reduzieren und den Prozess der Atherosklerose verlangsamen.

Die AHA/ASA empfehlen eine Ernährung mit reichlich Obst und Gemüse, welche möglicherweise das Schlaganfallrisiko vermindert (Klasse 1, Evidenzlevel B) (Meschia et al. 2014). Diese Empfehlung kann in Betracht der vorhandenen Studienergebnisse auch für die Karotisstenose übernommen werden.
--

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFA)

Der Verzehr von gesättigten Fettsäuren gilt als allgemeiner kardiovaskulärer Risikofaktor und ist neben Transfetten und Cholesterin mit einer höheren cIMT assoziiert. Mehrere Querschnittsstudien haben einen Zusammenhang zwischen der cIMT und Omega-3 PUFA hergestellt – bzw. mit Docosahexaensäure (DHA) und Eicosapentaensäure (EPA) (Djousse et al. 2003, He et al. 2008, Sala-Vila et al. 2010). In einer spanischen Studie mit Teilnehmern mit Dyslipidämie stand Alpha-Linolensäure (n-3 PUFA) in einer inversen Assoziation mit der cIMT (Sala-Vila et al. 2010). Übereinstimmend berichteten Djoussé et al. von einer inversen Assoziation zwischen Linolensäure (Alpha und Gamma) und der cIMT der A. carotis interna und der Karotisbifurkation, in einer Studie mit familiär koronar vorbelasteten Teilnehmern. Keine unabhängige Assoziation fand sich mit der IMT der A. carotis communis (Djousse et al. 2003). Eine italienische Querschnittsstudie mit 108 älteren asymptomatischen Frauen untersuchte den Einfluss von Salz und mehrfach ungesättigten Fettsäuren auf die Atherosklerose der Karotiden (Mazza et al. 2018). In diesem Setting waren eine Salz-arme Ernährung von < 1,5 g/Tag und mehr als 9 g/Tag an PUFA mit einer niedrigeren Prävalenz für atherosklerotischen Plaque assoziiert. Kürzlich konnte ein atheroprotektiver Einfluss von Omega-3 Fettsäuren auch anhand der Daten der MESA-Studie von Steffen et al. beschrieben werden. In der prospektiven Studie mit 3.314 Teilnehmern und 9,5 Jahren Follow-up, observierten die Autoren einen schützenden Effekt der Docosahexaensäure (DHA) auf Plaques der Karotisarterien, deren Progression und somit auf die atherosklerotische Last (Steffen et al. 2018).

Allerdings konnte ein protektiver Effekt von n-3 PUFA auf Meeres- oder Pflanzenbasis, der in diesen epidemiologischen Studien beschrieben wurde, bisher in keiner Interventionsstudie nachgewiesen werden. Randomisierte doppelblinde plazebokontrollierte Studien zeigten bisher keine Reduktion der cIMT-Entwicklung nach bis zu drei Jahren Follow-up, mit DHA/EPA-Supplementierung (Angerer et al. 2002, Hjerkin et al. 2005, Baldassarre et al. 2008). In einer RCT-Studie mit Teilnehmern mit Diabetes mellitus konnte lediglich ein verlangsamtes cIMT-Fortschreiten mittels 1800 mg/Tag EPA festgestellt werden (Mita et al. 2007).

Eine mögliche Begründung hierfür könnte eine nicht ausreichend starke Assoziation zwischen der cIMT und den Omega-3 Fettsäuren sein. Eine in der Fachzeitschrift *Atherosclerosis* publizierte Studie untersuchte die Auswirkungen von mehrfach

ungesättigten Fettsäuren und Kohlenhydraten bzw. dem glykämischen Index auf die Atherosklerose der Karotisarterien anhand der ARIC-Studie und der Carotid MRI Studie (Dearborn et al. 2016). Der glykämische Index beschreibt die Form und den Verlauf des Blutzuckeranstiegs nach dem Verzehr von Lebensmitteln im Vergleich zu einer Referenz (Glukose oder Weißbrot). Die glykämische Last errechnet sich aus dem glykämischen Index und der Kohlenhydratmenge (Tabelle 31).

$$\text{Glykämischer Index: } \frac{\text{Fläche unter Blutzucker-Antwort-Kurve (50g Referenz)}}{\text{Fläche unter Blutzucker-Antwort-Kurve (50g Test-Kohlenhydrat)}} \times 100$$

$$\text{Glykämische Last: Kohlenhydrate pro Portion (g)} \times \frac{\text{Glykämischen Index}}{100}$$

Die Studie demonstrierte letztlich zwei zentrale Punkte. Zum einen stünden die diätischen Komponenten in keiner engen Assoziation mit der Atherosklerose der Karotisarterien. Zweitens seien der glykämische Index und mehrfach ungesättigte Fettsäuren nicht unabhängig von traditionellen Risikofaktoren wie Diabetes oder Hypertonus mit Merkmalen von Hochrisiko-Plaques assoziiert.

Fettsäuren sind als alleinstehende diätische Komponente nicht stark oder unabhängig genug für eine gezielte diätische Prävention von Karotisstenosen.

Nahrungsmittel	Glykämischer Index	Kohlenhydrate	Glykämische Last
Wassermelone, 120 g	72	6 g	4
Speiseeis (fettreich), 50 g	37	9 g	4
Kartoffelbrei, 150 g	74	20 g	15
Makkaroni, 180 g	47	48 g	23
Naturreis, 150 g	64	36 g	23
Schokoriegel, 60 g	65	40 g	26
Haferbrei, 250 g	58	22 g	13
Cornflakes, 30 g	81	26 g	21

Tabelle 31. Beispielwerte des glykämischen Index (Referenz Glukose = 100) verschiedener Lebensmittel (Venn und Green 2007, Foster-Powell et al. 2002).

Eigelb

Laut einer Übersichtsarbeit von JD Spence sind Eier zwar eine gute Quelle für Protein, allerdings sei besonders das Eigelb kardiovaskulär schädlich (Spence 2019). Eigelb intensiviert laut einiger Studien die atherosklerotische Last von Karotis-Plaques (Spence et al. 2012, Spence et al. 2013). Ein einzelnes großes Ei (ca 50 g) enthält 207 mg Cholesterin. Das entspricht mehr als dem doppelten Cholesterin-Gehalt eines Big Mac von McDonald's (USDA 2019a, USDA 2019b). Was die Karotisstenose anbelangt, konnte an einer Subpopulation der Nothern Manhattan Studie ein Zusammenhang zwischen dem Verzehr von Eiern und Markern für Atherosklerose der Karotisarterien, wie cIMT, Plaque-Präsenz, Plaque-Dicke und der gesamten Plaque-Fläche beschrieben werden (Goldberg et al. 2014). Es konnte hingegen keine Assoziation mit klinischen Ereignissen (wie etwa Schlaganfällen) gefunden werden. Es gibt aber auch Gegenstimmen, die Debatte um den Verzehr von Eiern und deren gesundheitlichen Konsequenzen wird seit vielen Jahren geführt und ist weiterhin aktuell (Kalogeropoulos und Papanastasiou 2019). Mehrere großangelegte Studien haben keine negativen Auswirkungen von dem Verzehr von Eiern auf KHK oder Schlaganfälle finden können (Alexander et al. 2016, Abdollahi et al. 2019). Eine aktuelle sechs US-Kohorten und knapp 30.000 Teilnehmer umfassende Studie kam hingegen zu dem Ergebnis, dass diätetisches Cholesterin und Eier signifikant mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko und allgemeiner Mortalität assoziiert sind (Zhong et al. 2019). Errechnet wurde ein adjustierter HR von 1,06 (95% KI 1,03-1,10) für jedes zusätzlich verzehrte halbe Ei und 1,17 (1,09-1,26) für jede weitere 300 mg Cholesterin pro Tag. Die Autoren kamen daher zu dem Schluss, dass diese Ergebnisse in zukünftigen Ernährungsleitlinien berücksichtigt werden sollten. Kalogeropoulos und Papanastasiou konkludieren demgegenüber, dass die Ergebnisse von Zhong und Kollegen zwar eine starke Assoziation zwischen diätetischem Cholesterin und kardiovaskulären Erkrankungen und Mortalität zeigen, eine strikte Vermeidung von Eiern und Cholesterin jedoch nicht empfohlen werden sollte, bis weitere Evidenz erhältlich ist (Kalogeropoulos und Papanastasiou 2019). Die Debatte wird also andauern.

Der Verzehr von Eigelb scheint das kardiovaskuläre Risiko zu erhöhen. Es fehlen Interventionsstudien, die die Einflüsse speziell von Eigelb bei Patienten mit Karotisstenose belegen könnten. Nach aktueller Datenlage sollte Risikopatienten empfohlen werden, bei dem Verzehr von Eigelb Zurückhaltung zu üben. Eine strikte Vermeidung von Eiern ist aktuell nicht angebracht.

Alkohol

Die Leitlinien der American Heart Association und der American Stroke Association zur primären Prävention von Schlaganfällen, empfehlen für Personen mit hohem Alkoholkonsum eine Reduktion oder den kompletten Verzicht von Alkohol (Meschia et al. 2014). Hierzu sollten Screening- und Beratungsstrategien zur Anwendung kommen (Klasse I, Evidenzlevel A). Ansonsten sei ein Alkoholkonsum ≤ 2 Getränken für Männer und ≤ 1 Getränk pro Tag für nichtschwängere Frauen zumutbar (Klasse II, Evidenzlevel B). Die Karotisstenose wird in diesem Zusammenhang jedoch nicht explizit thematisiert.

Hierzu wurden in einer ersten Langzeit-RCT im Rahmen der CASCADE-Studie (CArdiovaSCuAr Diabetes and Ethanol) die Auswirkungen von Wein auf die Atherosklerose der Karotisarterien untersucht (Golan et al. 2018). Hierbei wurden 174 abstinente Diabetiker randomisiert drei Gruppen bzw. Getränken zugeteilt: Rotwein 150 ml/Tag, Weißwein 150 ml/Tag, oder eine Kontrollgruppe mit 150 ml/Tag Mineralwasser. In diesem Patientenkollektiv konnte innerhalb von zwei Jahren keine Veränderungen des Plaque-Volumens der Karotiden (carotid total plaque volume) festgestellt werden. In einer Subgruppen-Analyse zeigte sich bei Teilnehmern, welche zu Studienbeginn das größte Plaque-Volumen aufwiesen, ein potenzieller leichter Rückgang der atherosklerotischen Last.

Alkohol erhöht das Risiko für Hypoglykämien, Gewichtszunahme und bei hohem Konsum auch für Hyperglykämien. Laut der Amerikanischen Diabetes-Gesellschaft ist ein moderater Alkoholkonsum dennoch vertretbar und es gelten für Diabetiker dieselben Empfehlungen wie für Personen ohne Diabetes: ≤ 1 Getränk pro Tag für Frauen und ≤ 2 Getränke für Männer. Ein Getränk entspricht etwa 333ml Bier oder etwa 150ml Wein (American Diabetes Association 2019).

Homocystein, Folsäure und Vitamin B12

Erhöhte Homocysteinspiegel sind ein Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse. Das Risiko für KHK-assoziierte Ereignisse steigt, unabhängig von anderen Risikofaktoren, um etwa 20% für jede 5 µmol/L Homocystein an (Humphrey et al. 2008). In mehreren Studien konnten die Homocystein-Konzentrationen als ein Risikofaktor und Prädiktor für die Prävalenz von Karotisstenosen ($\geq 25\%$ bzw. $\geq 50\%$) identifiziert werden (Selhub et al. 1995, Kim et al. 2011). Homocystein-Konzentrationen sind per diätischer Intervention problemlos modifizierbar. Plasmaspiegel von Homocystein stehen in einer inversen Beziehung zu der Aufnahme und den Plasmaspiegeln von Folsäure, Vitamin B6 und Vitamin B12. Knapp zwei Drittel der Prävalenz hohen Homocysteins sind einem niedrigen Vitamin-Status oder einer mangelhaften Aufnahme von Vitaminen zuzuschreiben (Selhub 2008). Wie sich ein Mangel an Folsäure und Vitamin B12 auf die Homocystein-Regulation auswirken, ist in dem Kapitel zum Einfluss der Ernährung auf die periphere arterielle Verschlusskrankheit beschrieben (Abbildung 3).

Eine Supplementierung mit Folsäure bewirkte in einer randomisierten Doppelblindstudie, mit 819 Teilnehmern im Alter zwischen 50 und 70 Jahren, zwar eine Reduktion der Homocystein-Konzentration, jedoch zeigte sich kein Einfluss auf die cIMT-Progression oder arterielle Gefäßsteifigkeit (Durga et al. 2011). Im Gegensatz hierzu kam eine Meta-Analyse zu dem Schluss, dass Folsäure-Supplementierung zu einer signifikanten Reduktion der cIMT-Progression vor allem bei Patienten mit einem besonderen Risikoprofil führen kann. Hierzu gehörten ein hohes KHK-Risiko und chronische Niereninsuffizienz. Der beobachtete Effekt war größer bei Teilnehmern mit der zu Studienbeginn höchsten cIMT (Qin et al. 2012). In einer prospektiven Single-Center Kohortenstudie wirkten sich hohe Folsäure-Konzentrationen, jedoch nur moderate Vitamin B12-Spiegel, positiv auf Homocystein-Spiegel, das Gesamtüberleben und das Schlaganfall-freie Überleben nach CEA (Karotisendarterektomie) aus (Duschek et al. 2016).

In einer Studie mit gefäßchirurgischen Patienten zeigte sich Homocystein als Prädiktor für Restenosen 24 Monaten nach CEA (Bakoyiannis et al. 2015). Dieser Zusammenhang konnte in früheren Untersuchungen jedoch nicht bestätigt werden (Samson et al. 2004, Assadian et al. 2007, Hillenbrand et al. 2008).

3.3.2.6 Exkurs: Schlaganfall und Ernährung

Die Betrachtung von Schlaganfällen in der Fragestellung dieser Arbeit ist relevant, da etwa 10-25% der ischämischen Hirninfarkte von Thromboembolien, makroangiopathischen Stenosen oder Verschlüssen von hirnversorgenden Arterien – hauptsächlich der Karotisarterien – verursacht werden (Aboyans et al. 2018, Eckstein et al. 2020). Zudem werden etwa 55% der Schlaganfälle bei vorliegender ipsilateraler Karotisstenose auch durch diese verursacht (Mahlmann und Weiss 2015). Das Potential der Ernährung für die Primärprävention von Schlaganfällen ist groß. Mehrere große internationale Studien schreiben modifizierbaren Risikofaktoren, wie etwa der Ernährung, 90% der Last durch Schlaganfälle zu (Feigin et al. 2016, O'Donnell et al. 2010). Eine Analyse repräsentativer Daten der US-Bevölkerung schätzte, dass etwa die Hälfte der Todesfälle durch Schlaganfälle im Zusammenhang mit einer suboptimalen Ernährung stehen (Micha et al. 2017).

3.3.2.6.1 Mediterrane Diät

In der randomisierten spanischen PREDIMED-Studie (7.447 Teilnehmer mit hohem kardiovaskulärem Risiko) konnten Estruch et al. die Wirksamkeit der mediterranen Kost im Rahmen einer 5-Jahres-Intervention nachweisen (Estruch et al. 2018a). Die zunächst aufgrund von Unregelmäßigkeiten im Randomisierungsprozess zurückgezogenen Ergebnisse wurden 2018 neu analysiert und veröffentlicht (Estruch et al. 2018b). Teilnehmer mit mediterraner Ernährung wiesen ein insgesamt reduziertes Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse auf, insbesondere für Schlaganfälle (Tabelle 32) (Estruch et al. 2018a).

Den Einfluss eines mediterranen Ernährungsstils auf die verschiedenen Schlaganfall-Subtypen haben Chen et al. kürzlich in einer umfassenden Meta-Analyse erarbeitet (Chen et al. 2019). Es wurden 20 prospektive Kohortenstudien (davon zwei unveröffentlichte Studien) eingeschlossen mit insgesamt 682.149 Teilnehmern und 16.739 inzidenten Schlaganfällen. Die Adhärenz zur mediterranen Diät wurde standardisiert mit einem MedDiet-Score und einer Punktzahl von null bis neun bewertet, in Abhängigkeit von den erfüllten Vorgaben des Ernährungsplans, wie etwa der Verzehr von Obst, Gemüse oder Fisch (Tabelle 33). Die Meta-Analyse zeigte ein um 16% signifikant niedrigeres Risiko für Schlaganfälle mit jedem Anstieg

des MedDiet-Scores um vier Punkte. Diese vier Punkte entsprechen etwa der Differenz zwischen dem höchsten und dem niedrigsten Quintil der MedDiet-Score-Punktzahl und somit der Adhärenz zum Ernährungsplan. Der Nutzen der mediterranen Diät konnte sowohl für ischämische (RR: 0,86), als auch für hämorrhagische Schlaganfälle (RR: 0,83) nachgewiesen werden (Chen et al. 2019).

	Mediterrane Diät mit Olivenöl (n=2543)	Mediterrane Diät mit Nüssen (n=2454)	Kontroll-Gruppe (n=2450)
Primärer Endpunkt			
Nicht-adjustiert	0,70 (0,53-0,92)	0,70 (0,53-0,94)	1,00 (Referenz)
Adjustiert	0,69 (0,53-0,91)	0,72 (0,54-0,95)	1,00 (Referenz)
Sekundärer Endpunkt			
Schlaganfall	0,65 (0,44-0,95)	0,54 (0,35-0,82)	1,00 (Referenz)

Tabelle 32. Hazard Ratios (95% KI) der Gruppen mit mediterraner Diät verglichen mit der Ernährung der Kontrollgruppe. Primäre Endpunkte waren Myokardinfarkt, Schlaganfall und Tod mit kardiovaskulärer Ursache (Estruch et al. 2018a).

Mediterranean Diet Score	Kriterium für 1 Punkt
Gemüse (außer Kartoffeln)	Mehr als medianer Verzehr (Portion/Tag)
Obst	Mehr als medianer Verzehr (Portion/Tag)
Nüsse	Mehr als medianer Verzehr (Portion/Tag)
Vollkorn	Mehr als medianer Verzehr (Portion/Tag)
Hülsenfrüchte	Mehr als medianer Verzehr (Portion/Tag)
Fisch	Mehr als medianer Verzehr (Portion/Tag)
Verhältnis von einfach ungesättigtem zu gesättigtem Fett	Mehr als medianer Verzehr (Portion/Tag)
Rotes und verarbeitetes Fleisch	Weniger als medianer Verzehr (Portion/Tag)
Ethanol	5-15 g/Tag

Tabelle 33. Bewertungssystem des Mediterranean Diet Scores. Ein Punkt wird pro Komponente in Abhängigkeit zum Median der Studienpopulation vergeben. Neun Punkte entsprechen einer optimalen Adhärenz (Fung et al. 2009).

Ein mediterraner Ernährungsstil hat eine präventive Wirkung auf Schlaganfälle. Die vorhandene Literatur unterstützt die Empfehlung eines mediterranen Ernährungsplans, als diätische Herangehensweise zur Schlaganfall-Prävention. Dies gilt insbesondere für Personen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risikoprofil.

3.3.2.6.2 Nordische Ernährung

Alternativ zur mediterranen Diät konnten Hansen et al. ebenfalls die Wirksamkeit einer „gesunden nordischen Diät“ nachweisen (Hansen et al. 2017). Eingeschlossen wurden insgesamt 55.338 Männer und Frauen der Danish Diet, Cancer and Health Kohorte des dänischen nationalen Patientenregisters, mit einem mittleren Follow-up von 13,5 Jahren. Untersucht wurde die Adhärenz zu der traditionellen nordischen Diät über den Healthy Nordic Food Index (Tabelle 34), der sechs Nahrungsgruppen enthält: Fisch, Äpfel und Birnen, Kohl, Wurzelgemüse, Roggenbrot und Haferbrei. Eine hohe Adhärenz war assoziiert mit einem niedrigeren Risiko für ischämische Schlaganfälle – vor allem für den Subtyp der atherosklerotischen Makroangiopathie (Tabelle 35). Dieser Subtyp wird gemäß der TOAST-Klassifikation als Ursache kategorisiert, wenn bei passender Symptomatik eine Stenose >50% oder ein Verschluss einer hirnversorgenden Arterie vorliegt – also der Schlaganfall-Subtyp, dem am ehesten eine Karotisstenose zugrunde liegt. Die TOAST-Klassifikation (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) dient zur Kategorisierung der Ätiologie ischämischer Schlaganfälle in verschiedene Subtypen: atherosklerotische Makroangiopathie, kardioembolisch, lakunäre Infarkte, Schlaganfälle anderer Ätiologie und Schlaganfälle mit unklarer Ätiologie (Adams et al. 1993).

Hansen et al. (2017) sehen dieses Ernährungsmuster als mögliche alternative Empfehlung zur mediterranen Diät zur Schlaganfall-Prävention. Dies könnte insbesondere die Compliance in skandinavischen Ländern erhöhen, da eine Ernährungsumstellung mit bekannten regionalen Nahrungsmitteln einfacher umzusetzen sei als mit einem lokal eher unbekanntem mediterranen Ernährungsstil. Weitere Interventionsstudien müssten diesen präventiven Zusammenhang allerdings noch bestätigen.

Tabelle 34. Bewertungssystem des Healthy Nordic Food Index. Pro Komponente wird ein Punkt bei erfüllter Verzehrmenge vergeben oder in Abhängigkeit zum Median der Kohorte. Unterschieden wird die Adhärenz in niedrig (0-1 Punkt), mittel (2-3 Punkte) und hoch (4-6 Punkte), nach Hansen et al. (2017).

Healthy Nordic Food Index	Kriterium für 1 Punkt
Fisch	Verzehr > Median (geschlechtsspezifisch)
Kohl ¹	Verzehr > Median (geschlechtsspezifisch)
Roggenbrot	≥2 Scheiben pro Tag (62,5 g/Tag)
Haferbrei	≥2 Portionen pro Woche (21 g/Tag)
Äpfel und Birnen	Verzehr > Median (geschlechtsspezifisch)
Wurzelgemüse ²	Verzehr > Median (geschlechtsspezifisch)

¹Zu Kohl zählen Blumenkohl, Rosenkohl, Grünkohl, Weißkohl, Rotkohl und Brokkoli. ²Zu Wurzelgemüse zählen Karotten und Sellerie.

Tabelle 35. Hazard Ratio (HR) für atherosklerotische Makroangiopathie als Subtyp ischämischer Schlaganfälle in Bezug auf den Healthy Nordic Food Index, nach Hansen et al. (2017).

Atherosklerotische Makroangiopathie	Healthy Nordic Food Index			p-Wert
	0-1	2-3	4-6	
Fälle	74	142	103	
Inzidenzrate pro 10.000 Personenjahre	6,7	4,5	3,5	
Modell 1, HR (95% KI)	1,00 (Referenz)	0,66 (0,49 - 0,87)	0,51 (0,38 - 0,69)	<0,001
Modell 2, HR (95% KI)	1,00 (Referenz)	0,75 (0,56 - 1,00)	0,66 (0,47 - 0,93)	0,023

Beide Modelle sind stratifiziert nach Geschlecht, Alter und Zeitpunkt der Studienteilnahme. Modell 2 ist adjustiert für Gesamtenergieaufnahme, Alkoholkonsum, körperliche Aktivität, Rauchen, Bildung, BMI-adjustierten Taillenumfang, Bluthochdruck, Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus.

3.3.2.7 Fazit für die Praxis

- Über die Rolle der Ernährung bei der Karotisstenose ist wenig bekannt. Aktuelle Leitlinien orientieren sich an den Empfehlungen für Schlaganfall-Patienten, geben jedoch keine spezifischen Empfehlungen für die Karotisstenose aus.
- Es existieren so gut wie keine Studien, die den Einfluss der Ernährung in Bezug auf die Karotisstenose untersucht haben.
- Studien, die stattdessen Assoziationen mit dem Surrogatparameter cIMT untersucht haben, zeigen einen protektiven Zusammenhang mit der mediterranen Diät, DASH-Diät und Obst, und negative Assoziationen mit Eigelb und Homocystein. Dies gilt insbesondere für Personen mit einem höheren Risikoprofil. Die Aussagekraft der Entwicklung oder Regression der cIMT ist jedoch nicht belegt.
- Die Ernährungsbewertungssysteme AHEI und der MedDiet-Score eignen sich, um die Ernährungsqualität von Patienten zu analysieren und gegebenenfalls anzupassen.
- Für die Supplementierung mit einzelnen Nahrungsmitteln wie Omega-3 Fettsäuren oder Folsäure gibt es bisher keine Evidenz.
- Ernährung ist einer der wesentlichen modifizierbaren Risikofaktoren für Schlaganfälle. Repräsentativer Daten der US-Bevölkerung besagen, dass etwa die Hälfte der Schlaganfall-Todesfälle mit einer suboptimalen Ernährung assoziiert sind.
- Anhand von mehreren prospektiven Studien konnte ein präventiver Einfluss der mediterranen Diät auf ischämische Schlaganfälle nachgewiesen werden.

3.3.2.8 Offene Fragen

Die zentrale Limitation dieses Kapitels ist der Mangel an geeigneten Studien zum Einfluss der Ernährung auf die Karotisstenose. Meiner Recherche nach hat nur eine randomisierte kontrollierte Studie die Auswirkungen von Ernährung auf inzidente Karotisstenosen untersucht (Allison et al. 2014) und es existiert keine prospektive Studie zur Entwicklung prozentueller Stenosegrade. Heutzutage erfolgt die Bestimmung von Stenosegraden zumeist mittels Duplexsonographie (AQUA 2012), sodass die Ermittlung der Stenosegrade in Studien ebenso unkompliziert zu realisieren sein müsste wie die Bestimmung der cIMT. Dieses Vorgehen wäre von entscheidender Bedeutung für die Frage nach dem Einfluss der Ernährung auf die Entwicklung einer Karotisstenose. Der in Studien zum Einsatz kommende Surrogatparameter cIMT korreliert zwar eindeutig mit dem kardiovaskulären Risiko, allerdings ist der oft genutzte Endpunkt „cIMT-Progression“ nicht mit einer Entwicklung des Risikos oder der Krankheitslast durch Karotisstenosen gleichzusetzen (Lorenz et al. 2018), wie es bei einem zunehmenden Stenosegrad der Fall ist.

So bleibt zu klären wie sich das Verhältnis von fortschreitenden und gleichbleibenden Karotisstenosen (Kakkos et al. 2014) unter einer bestimmten Ernährung verändert, und ob das Schlaganfallrisiko mit dem Ansprechen der Karotisstenose auf eine spezifische Diät parallel geht.

4 Konsequenzen

In der vorliegenden Untersuchung wird der aktuelle Wissensstand zur Bedeutung der Ernährung bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, dem abdominellen Aortenaneurysma und der Karotisstenose dargestellt.

Die für die Krankheitsbilder vorteilhaften Ernährungsmuster wiesen mehrere Überschneidungen auf. Vordergründig konnte gezeigt werden, dass eine gesunde Ernährung reich ist an Obst, Gemüse, Vollkorn, Nüssen, Hülsenfrüchten, Ballaststoffen und einfach oder mehrfach ungesättigten Fettsäuren. Bei rotem Fleisch und Fleischprodukten sollte dagegen Zurückhaltung geübt werden. Mehrere Studien zeigten zudem, dass insbesondere jene Individuen, die das höchste kardiovaskuläre Risiko aufweisen (wie etwa Raucher), von einem gesunden Ernährungsstil profitieren. Auch konnte eindeutig festgestellt werden, dass ein Zustand der Mangelernährung mit einem schlechteren Ergebnis bei gefäßchirurgischen Eingriffen einhergeht. Um diesbezüglich gefährdete Patienten zu identifizieren, können verschiedene Indices herangezogen werden.

4.1 Limitationen

Die Aussagekraft der vorliegenden Untersuchung ist in vielen Bereichen aufgrund des Mangels an relevanten Studien eingeschränkt. Insbesondere bei der Karotisstenose fehlen geeignete Untersuchungen, um den Einfluss der Ernährung bewerten zu können. Darüber hinaus weisen die vorhandenen Studien Schwächen auf, die generell in der Ernährungsforschung zu beobachten sind. Dazu gehören ganz wesentlich, dass es sich mehrheitlich um Fragebogenrecherchen handelte. Insgesamt war die Datenlage aus den nachfolgenden Gründen limitiert.

Schwierigkeiten im Studienaufbau

Der Großteil der Ernährungsforschung basiert auf Beobachtungsstudien (siehe Tabelle 7 als Beispiel). Der Goldstandard der Evidenzqualität sind randomisierte kontrollierte Studien (RCT), deren Aufbau vor mehreren Ursachen für Bias schützt (Zeilstra et al. 2018). In dieser Arbeit konnte verhältnismäßig selten auf RCTs zurückgegriffen werden, da die Durchführung von RCTs im Bereich der Ernährung

äußerst schwierig ist (Meschia et al. 2014). Eine Verblindung der Studie oder ein Placebo einzusetzen, das von der getesteten Substanz oder Lebensmittel nicht zu unterschieden ist, ist so gut wie unmöglich. Folglich sind RCTs für einzelne Mikronährstoffe und Nahrungsergänzungsmittel noch deutlich einfacher umzusetzen als für Makronährstoffe, Vollwertkost oder ein gar ein umfangreiches Ernährungsmuster. Hinzu kommt, dass durch Unterschiede in der Zubereitung, Herkunft, Quantität, Qualität und Aufnahme der Nahrungsmittel die Effekte auf den Körper variieren und etwaige Assoziationen abgeschwächt werden können (Weaver und Miller 2017, Kamangar und Karimi 2013, Zeilstra et al. 2018).

Messung der Ernährung

Die Ernährungsgewohnheiten von Studienteilnehmern werden durch verschiedene Verfahren bestimmt, die jedoch aus mehreren Gründen fehleranfällig sind. In den meisten Fällen werden Verzehrshäufigkeitsfragebögen (Food Frequency Questionnaire, FFQ; siehe Anhang) genutzt. Diese Fragebögen umfassen typischerweise zwischen 80 und 200 Punkte und erfassen so die Nahrungsmittel und zumeist auch deren Menge, die innerhalb eines zuvor festgelegten Zeitraums (zumeist ein Jahr) verzehrt wurden (Kamangar und Karimi 2013). Die Genauigkeit dieser Fragebögen ist aus den nachfolgenden Gründen limitiert. 1. Es ist unwahrscheinlich, dass Probanden sich präzise daran erinnern, wieviel sie von den spezifischen Nahrungsmitteln in der letzten Woche/Monat/Jahr gegessen haben. Untersuchungen zeigen, dass dies bereits für die vergangenen 24 Stunden schwierig sein kann (Todd et al. 1983) – eine Tatsache die wohl jeder nachempfinden wird. 2. Reflektiert die Nahrungsaufnahme einer Person innerhalb eines Jahres nicht zwangsläufig die Ernährung vorangegangener oder zukünftiger Jahre, sodass die Ergebnisse nicht gänzlich repräsentativ sind. 3. Einige FFQ erfassen lediglich die Frequenz und nicht die tatsächlich verzehrten Mengen, sodass die Verwertbarkeit eingeschränkt ist. 4. Die FFQ sind lang, sodass die Teilnehmer möglicherweise nicht alle Fragen mit der notwendigen Sorgfalt oder wahrheitsgetreu beantworten (Self-Report Bias).

Rolle der Medien

Annahme und Zuspruch von Ernährungsstudien sind zum Teil durch die Rolle der Medien limitiert. Viele Menschen interessiert welche Auswirkungen die eigene Ernährung hat, weshalb Ernährungsstudien ein hohes Maß an Aufmerksamkeit in den Medien erhalten. Mittlerweile werden derartige Berichterstattungen jedoch mehr und mehr mit Skepsis wahrgenommen und die Glaubwürdigkeit wird von der Bevölkerung infrage gestellt (Kamangar und Karimi 2013, Penders et al. 2017). Dies liegt daran, dass Schlagzeilen und Artikel oft stark vereinfachte Aussagen enthalten, die unverhältnismäßig aufgebläht werden, nicht entsprechend eingeordnet werden können und kurze Zeit später wieder bestritten werden. Widersprüchliche Informationen können unerwünschte Auswirkungen auf die Erkenntnisse und das Verhalten der Menschen haben (Nagler 2014). Aufklärung der Bevölkerung und regelmäßige Informationen über gesunde Ernährung in der Laienpresse und Fernsehen sind essenziell und verstärkt zu fordern – am besten mit Beginn bereits in der Schule. Dennoch tragen Autoren und Medien eine Verantwortung, die Informationen entsprechend einzuordnen und reißerische Aussagen zu vermeiden. Hier steht der kommerzielle Zeitungsjournalismus generell in der Kritik.

4.2 Konsequenzen und aktuelle Implikationen

Bei einer zunehmend älter werdenden Bevölkerung steigt das Risiko für die oben genannten Krankheitsbilder an (siehe Tabelle 3, Tabelle 13 und Abbildung 5, sodass der Ernährungsforschung und Empfehlungen große gesellschaftliche und ökonomische Bedeutung zukommen. Im Rahmen der Prävention der genannten Erkrankungen muss es ein Ziel sein, die Ernährungsrisiken der Bevölkerung zu minimieren. Zumal die Prävention der genannten Erkrankungen sehr viel kostengünstiger ist als ihre Therapie und mehrere Analysen die Kosteneffektivität von Lifestyle-Interventionen nachweisen konnten (Saha et al. 2013, Benjamin et al. 2017, Neumann et al. 2017).

Entsprechend gibt es aktuell weltweit mehrere Projekte und Anreizsysteme mit dem Ziel, die Ernährung der Bevölkerung zu verbessern (Vandevijvere und Vanderlee 2019). Beispielsweise wurde in den USA kürzlich ein überarbeitetes Label für Inhaltsstoffe implementiert, welches besser über zugesetzten Zucker aufklären soll.

Berechnungen zufolge könnten somit allein in den USA zwischen 2018 und 2037 über 350.000 kardiovaskuläre Erkrankungen verhindert werden, knapp 600.000 Diabetes-Erkrankungen und etwa 727.000 qualitätskorrigierte Lebensjahre (quality-adjusted life year, QALY) gewonnen werden. Gleichzeitig könnten \$31 Milliarden an Kosten für das Gesundheitssystem eingespart werden oder \$61,9 Milliarden Kosten für die Gesellschaft (Huang et al. 2019). Die Effektivität des Labels wird anhand des Einflusses auf das Konsumverhalten der Verbraucher festgemacht. Gleichzeitig ergibt sich ein Anreiz für Hersteller, die Rezeptur ihrer Produkte anzupassen, sodass sich der Effekt entsprechend vergrößert.

Auch in Deutschland gibt es aktuell derartige Bestrebungen, das Nährwertlabel „Nutri-Score“ im Jahr 2020 einzuführen. Der Nutri-Score ist eine fünfstufige Skala von einem dunkelgrünen A bis zu einem roten E (Abbildung 6) und beinhaltet eine zusammenfassende Bewertung von Gesamtenergie, Zucker, Fett, Salz, Obst und Gemüse, Ballaststoffen und Proteingehalt (Tabelle 36). Anhand des hervorgehobenen Buchstabens sollen Konsumenten mit einem Blick gesundes von ungesundem Essen unterscheiden können. Der Nutri-Score wurde 2017 bereits in Frankreich eingeführt und erste Studienergebnisse konnten zeigen, dass durch die Produktkennzeichnung die Gesamtkalorienaufnahme pro Person durchschnittlich um 9% gesenkt wurde. Zudem wurde 12,4% mehr Obst, 5,4% mehr Gemüse, 7,2% mehr Ballaststoffe verzehrt und 29,9% weniger gesättigte Fettsäuren und 4,1% weniger Salz. Somit hat der Score das Potenzial, die Mortalität ernährungsbedingter Erkrankungen zu reduzieren (nec/aerzteblatt.de 2019, Egnell et al. 2019).

Der Verzehr von Obst, Gemüse und Ballaststoffen wurde in der vorliegenden Untersuchung mehrfach mit einem reduzierten Risiko für die behandelten gefäßmedizinischen Erkrankungen in Verbindung gebracht. Daher kann man annehmen, dass eine Implementierung des Nutri-Scores in Deutschland ebenfalls das Risiko dieser Erkrankungen positiv beeinflussen kann. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass der Nutri-Score auch mit den deutschen Ernährungsempfehlungen kompatibel und die Implementierung für den deutschen Markt gerechtfertigt ist (Szabo de Edelenyi et al. 2019).

Derartige praktische Umsetzungen von Ernährungsevidenz ist neben Empfehlungen und Leitlinienintegration genau die Form von Konsequenz, die aus

Studien zum Einfluss der Ernährung auf die hier untersuchten Krankheitsbilder gezogen werden kann und soll.



Abbildung 6. Grafisches Format des Nutri-Scores (Szabo de Edelenyi et al. 2019).

Punkte	Energie (kJ)	Zucker (g)	ges. Fettsäuren (g)	Salz (mg)	Obst, Gemüse (%)	Ballaststoffe (g)	Protein (g)
0	≤ 335	≤ 4,5	≤ 1	≤ 90	≤ 40	≤ 0,7	≤ 1,6
1	> 335	> 4,5	> 1	> 90	> 40	> 0,7	> 1,6
2	> 670	> 9	> 2	> 180	> 60	> 1,4	> 3,2
3	> 1005	> 13,5	> 3	> 270		> 2,1	> 4,8
4	> 1340	> 18	> 4	> 260		> 2,8	> 6,4
5	> 1675	> 22,5	> 5	> 450	> 80	> 3,5	> 8,0
6	> 2010	> 27	> 6	> 540			
7	> 2345	> 31	> 7	> 630			
8	> 2680	> 36	> 8	> 720			
9	> 3015	> 40	> 9	> 810			
10	> 2255	> 45	> 10	> 900			
	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)	(g)
Gesamtpunktzahl = (a + b + c + d) – (e + f + g)							
Bewertung: A = -15 bis -1, B = 0-2, C = 3-10, D = 11-18, E = 19-40							

Tabelle 36. Berechnung des Nutri-Scores für feste Lebensmittel. Die Punkte basieren auf Nährwerten pro 100g des Nahrungsmittels. Für Getränke gibt es separate Grenzwerte (Julia et al. 2017).

5 Zusammenfassung

Zielsetzung: Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, für die drei Krankheitsbilder periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und kritische Extremitätenischämie (CLI), abdominelles Aortenaneurysma (AAA) und Karotisstenose den aktuellen Wissensstand der Epidemiologie zu erarbeiten und die derzeitig vorhandene Evidenz zu Ernährungsrisiken und Vorteilen bestimmter Ernährungsweisen aufzuführen. Des Weiteren sollten anhand der Studienlage Kernaussagen formuliert und jeweils ein Fazit für die Praxis für Empfehlungen bei diesen Patientengruppen erstellt werden. Methodik: Hierzu erfolgte für die einzelnen Krankheitsbilder und Themengebiete eine Literaturrecherche und Auswertung der PubMed Datenbank ab dem Jahr 2000 unter den Schlüsselwörtern: peripheral artery disease, abdominal aortic aneurysm und carotid artery stenosis kombiniert mit diet, nutrition und malnutrition. Der Fokus lag hierbei auf Publikationen der letzten zehn Jahre und als Stichtag wurde der 01.10.2019 festgelegt.

Ergebnisse: Die pAVK-Prävalenz ist zwischen 2010 und 2015 in entwickelten Ländern um 4,5% angestiegen. Nur etwa die Hälfte der Patienten ist symptomatisch und nur jeder zehnte entwickelt eine CLI. Die pAVK ist oftmals nicht die alleinige atherosklerotische Manifestation und gilt als Markererkrankung für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität. Beobachtungsstudien zeigen, dass eine ballaststoffreiche Ernährung und ein mediterraner Ernährungsstil mit einem reduzierten pAVK-Risiko einhergehen. Eine randomisierte Primärpräventionsstudie mit kardiovaskulärem Risikokollektiv zeigte bei mediterraner Diät und zusätzlichen Olivenöl eine starke präventive Wirkung für symptomatische pAVK (Hazard Ratio 0,34). Ein mediterraner Ernährungsstil reich an Ballaststoffen sollte präventiv angeraten werden. Etwa 50-75% der pAVK- und CLI-Patienten weisen einen mangelhaften Ernährungszustand auf, was das Ergebnis und die Prognose nach Intervention und chirurgischer Behandlung eindeutig negativ beeinflusst. Um den Zustand der Ernährung zu bestimmen eignen sich in der Praxis der CONUT-Score (Controlling Nutritional Status), NRI (Nutritional Risk Index), GNRI (Geriatric Nutritional Risk Index) oder einfach der Albuminspiegel. Eine Mangelernährung sollte bei gefährdeten Patienten präoperativ festgestellt und behandelt werden.

Seit einigen Jahren sind Prävalenz, Rupturrisiko und Mortalität des AAA deutlich rückläufig. Gleichzeitig werden rupturierte (rAAA) und nichtrupturierte AAA (nrAAA)

zunehmend häufiger mittels endovaskulärer Aortenreparatur (EVAR) versorgt. Ergebnisse einer umfassenden Beobachtungsstudie zeigen, dass eine hohe Adhärenz zum DASH-Ernährungsplan (Dietary Approaches to Stop Hypertension) mit einem bis zu 40% geringeren Risiko für eine AAA-Hospitalisierung einhergeht. DASH kann daher zur Reduktion der Krankheitslast empfohlen werden. Insbesondere geht obstreiche Ernährung in mehreren Kohortenstudien mit einer geringeren Inzidenz von nrAAA und rAAA einher. Der von der WHO empfohlene Verzehr von täglich mindestens 400g Obst und Gemüse kann für AAA-Patienten und Personen mit entsprechendem Risikoprofil übernommen werden. Wie bei der pAVK sind viele AAA-Patienten mangelernährt. SVS-Leitlinien (Society for Vascular Surgery) empfehlen daher den Ernährungszustand vor elektiver offen-chirurgischer Behandlung zu verbessern (Empfehlungsgrad 1, Evidenzgrad A). Gefährdete Patienten sollten mittels CONUT oder Albuminspiegel identifiziert werden.

Für die Karotisstenose existiert bezüglich der Ernährung bei unzureichender Studienlage so gut wie keine Evidenz. Bisherige Studien befassten sich zumeist mit dem Surrogatparameter cIMT (Intima-Media-Dicke der Karotisarterien) und zeigen einen präventiven Einfluss der mediterranen Diät, DASH und Obst und Gemüse. Die cIMT kann jedoch nicht mit der Karotisstenose gleichgesetzt werden und die Aussagekraft ist unklar. Hier fehlen geeignete Studien, um evidenzbasierte Empfehlungen auszusprechen. Unabhängig von Karotisstenosen zeigen eine randomisierte Studie und eine Meta-Analyse von 20 prospektiven Kohortenstudien zumindest die Effektivität der mediterranen Diät in der Schlaganfallprävention.

Insgesamt ist der Einfluss der Ernährung bei allen drei abgehandelten Erkrankungsbildern ungenügend geprüft und es existieren diesbezüglichen keine klaren Behandlungsempfehlungen für Patienten oder behandelnde Ärzte auf Basis von Leitlinien. Die Ernährung ist ein bedeutender modifizierbaren Risikofaktor und ein Großteil der weltweiten kardiovaskulären Mortalität und Morbidität wird mit Ernährungsrisiken in Verbindung gebracht. In Hinsicht auf die Prävention der oben genannten Erkrankungen muss es ein Ziel sein, die Ernährungsrisiken von Risikogruppen und der Allgemeinbevölkerung zu reduzieren. Hierzu sollte vermehrt Evidenz aus Ernährungsstudien Einzug in Leitlinien erhalten und auch der Bevölkerung sinnvoll zugänglich gemacht werden, zumal Kosten-Nutzen-Analysen zeigen, dass Prävention und Lebensstil-Interventionen kostengünstiger sind als entsprechende Therapien.

6 Summary

Aim: the aim of this dissertation was to present the current state of knowledge of the epidemiology and to present the available evidence of nutrition and dietary risks and benefits for the peripheral artery disease (PAD) and critical limb ischemia (CLI), abdominal aortic aneurysm (AAA) and carotid artery stenosis. Furthermore, the aim was to highlight the key findings of the available literature and to work out conclusions and recommendations for the clinical practice for each of the three conditions, respectively. **Methods:** for this purpose, a search of literature was conducted for each condition and every respective subject area. The database PubMed was searched for relevant articles published after the year 2000 using the following keywords: peripheral artery disease, abdominal aortic aneurysm, and carotid artery stenosis in combination with diet, nutrition, and malnutrition. The focus was on publications from the past ten years and the cut-off date was the first October 2019.

Results: between 2010 and 2015 the prevalence of PAD in developed countries has increased by 4,5%. Only about every second patient is symptomatic and every tenth patient develops a CLI. PAD is rarely the only atherosclerotic manifestation and is regarded as a marker disease for adverse cardiovascular events and mortality. Results from observational studies show that a diet rich in dietary fibre and a Mediterranean style diet are associated with a reduced risk for PAD. A randomized primary prevention trial with cardiovascular high-risk participants showed that a Mediterranean Diet plus extra-virgin olive oil has a strong preventive effect for symptomatic PAD (hazard ratio 0.34). A Mediterranean style diet with high dietary fibre can be recommended as a preventive measure. About 50-75% of PAD and CLI patients are malnourished. This condition has a distinct negative effect on the outcome and the prognosis after interventional treatment or surgery. In order to determine the nutritional status, the use of the CONUT-score (Controlling Nutritional Status), NRI (Nutritional Risk Index), GNRI (Geriatric Nutritional Risk Index) or serum albumin levels are feasible. A low nutritional status should be detected in high-risk patients and should be addressed prior to a procedure.

Prevalence, risk of rupture and mortality of AAA has been declining in the last few years. At the same time there has been an increase in endovascular aortic repair

(EVAR) for non-ruptured (nrAAA) and ruptured AAA (rAAA), respectively. Results from a comprehensive observational study show that a high adherence to the DASH-diet (Dietary Approaches to Stop Hypertension) can lead to a up to 40% reduced risk of hospitalization due to AAA. DASH can therefore be recommended to reduce the disease burden of AAA. Especially a high consumption of fruit was associated with a lower incidence of nrAAA and rAAA in multiple observational studies. The daily consumption of 400g of fruit and vegetables, as recommended by the WHO (World Health Organization), can be adopted for AAA patients and individuals with a relevant risk profile. Like PAD, AAA-patients are likewise affected by malnutrition. Guidelines by the Society for Vascular Surgery therefore recommend an optimization of the nutritional state of patients before elective open aortic repair (level of recommendation 1, quality of evidence A). However, the outcome after EVAR is also affected. Patients at risk should identified by ways of CONUT or serum albumin levels.

Regarding the carotid artery disease there is next to no evidence available in terms of nutritional or dietary impact. Previous studies have usually focussed on the surrogate parameter cIMT (carotid intima-media thickness) and report an effect of the Mediterranean diet, DASH, and fruit and vegetables. But cIMT is non-identical to carotid stenosis and clinical implications remain unclear. There is a paucity of relevant literature and to date no evidence-based recommendations can be made. Independent of carotid stenosis, one randomized study and a meta-analysis of 20 prospective cohort studies found the Mediterranean diet to be effective in stroke prevention.

Overall, the impact of nutrition on the three listed conditions has not been thoroughly established and no respective distinct guidelines exist for patients or physicians. Diet is a major modifiable risk factor and large proportions of the worldwide cardiovascular morbidity and mortality are connected to nutritional risks. In terms of the prevention of the above-mentioned conditions it must be a goal to minimize the dietary risks of the general public and especially of individuals at risk. For this purpose, evidence from nutritional studies should increasingly be implemented in guidelines and be made reasonably accessible to the public. Particularly as studies demonstrate that prevention and lifestyle interventions are more cost-effective than the respective therapies.

7 Abkürzungsverzeichnis

AAA	Abdominelles Aortenaneurysma
ABI	Ankle-Brachial-Index; Knöchel-Arm-Index
ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
AHEI	Alternative Healthy Eating Index
AIDI	Anti-Inflammatory Diet Index
AQUA	Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities
ASA	American Stroke Association
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BMI	Body-Mass-Index
CEA	Carotid endarterectomy; Karotisendarterektomie
cIMT	Intima-Media-Dicke der Karotisarterien
CLI	Critical limb ischemia; kritische Extremitätenischämie
CONUT	Controlling Nutritional Status
DALY	Disability-adjusted life years; behinderungsbereinigte Lebensjahre
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
ECST	European Carotid Surgery Trial
DGG	Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie und Gefäßmedizin
DHA	Docosahexaensäure
DM	Diabetes mellitus
DRG	Diagnosis Related Groups
EPA	Eicosapentaensäure
ESC	European Society of Cardiology
EVAR	Endovascular Aortic Repair; Endovaskuläre Aortenreparatur
EVT	Endovaskuläre Therapie
FFQ	Food Frequency Questionnaire; Verzehrshäufigkeitsfragebogen
GNRI	Geriatric Nutritional Risk Index
HIC	High-Income Countries
HPFS	Health Professionals Follow-up Study

HR	Hazard Ratio
IMT	Intima-Media-Thickness; Intima-Media-Dicke
IQTIG	Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LMIC	Low and Middle-Income Countries
MACE	Major Adverse Cardiac Events
MACLE	Major Adverse Cardiovascular and Leg Events
MDCS	Malmö Diet and Cancer Study
MESA	Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NHLBI	National Heart, Lung, and Blood Institute
nrAAA	Nichtrupturiertes abdominelles Aortenaneurysma
NRI	Nutritional Risk Index
OAR	Open Aortic Repair; offen-chirurgische Behandlung
OD	Odds Ratio
PAD	Peripheral artery disease
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PREDIMED	Prevención con Dieta Mediterránea
PUFA	Mehrfach ungesättigte Fettsäuren
rAAA	Rupturiertes abdominales Aortenaneurysma
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
RR	Relatives Risiko
SVS	Society for Vascular Surgery
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
WHO	World Health Organization; Weltgesundheitsorganisation

8 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1	Prävalenz mangelhafter, mittelmäßiger und idealer Erfüllung der sieben 2020-AHA-Ziele für kardiovaskuläre Gesundheit.	S. 8
Abbildung 2	Geschlechts- und altersspezifischen pAVK-Prävalenz in HIC und LMIC.	S. 14
Abbildung 3	Zusammenhang zwischen Folsäure- und Vitamin B12-Mangel und dem pAVK-Risiko.	S. 21
Abbildung 4	Deutsche Krankenhausinzidenz aller AAA und aller rAAA von 2005 bis 2014.	S. 39
Abbildung 5	Prävalenz moderater und hochgradiger Karotisstenosen bei Männern und Frauen.	S. 67
Abbildung 6	Grafisches Format des Nutri-Scores.	S. 97
Tabelle 1	Raten für Mortalität und DALYs pro 100.000 Einwohner in Deutschland, welche durch Ernährungsrisiken bedingt sind.	S. 8
Tabelle 2	Einteilung der pAVK-Stadien nach Fontaine.	S. 10
Tabelle 3	pAVK-Prävalenz in einkommensstarken Ländern.	S. 11
Tabelle 4	Krankenhausaufnahmen in Deutschland aufgrund einer pAVK.	S. 12
Tabelle 5	Odds Ratios unterschiedlicher pAVK-Risikofaktoren verglichen mit dem Risiko durch ethnische Zugehörigkeit.	S. 15
Tabelle 6	Kardiovaskuläre Zehn-Jahres-Mortalität bei Menschen einer pAVK und unterschiedlichem Krankheitsstadium.	S. 16
Tabelle 7	Nährstoffe und Ernährungsmuster, welche eine inverse Assoziation mit der pAVK aufweisen.	S. 18
Tabelle 8	Diet Quality Index der schwedischen Ernährungsempfehlungen (DQI-SNR).	S. 24
Tabelle 9	CONUT-Score zur Erfassung der Mangelernährung.	S. 31
Tabelle 10	Berechnungsformeln und Grenzwerte des Nutritional Risk Index (NRI) und Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI).	S. 32
Tabelle 11	Korrelation zwischen CONUT-Score und GNRI und Outcome bei pAVK.	S. 33
Tabelle 12	Outcome von Patienten mit versus ohne Hypalbuminämie nach infrainguinaler Bypass-Operation bei CLI.	S. 35
Tabelle 13	AAA-Prävalenzrate pro 100.000 Einwohner in Industrienationen für die Jahre 1990 und 2010.	S. 38
Tabelle 14	Geschätzte Wachstumsraten abdomineller Aortenaneurysmen für Männer und Frauen.	S. 40
Tabelle 15	Beziehung zwischen dem AAA-Durchmesser und dem minimalen und maximalen jährlichen Rupturrisiko.	S. 41
Tabelle 16	Postoperative Mortalität und RR von Frauen versus Männer nach OAR und EVAR des nichtrupturierten AAA.	S. 42

Tabelle 17	Bestandteile der DASH-Diät basierend auf einer Gesamtenergiezufuhr von 2000 kcal pro Tag.	S. 48
Tabelle 18	Assoziation zwischen den Vorgaben des DASH-Ernährungsplans und der AAA-Inzidenz.	S. 49
Tabelle 19	Assoziation zwischen dem AIDI und dem AAA-Risiko.	S. 50
Tabelle 20	Komponenten und die entsprechenden Cut-off-Werte des Anti-Inflammatory Diet Index.	S. 51
Tabelle 21	Assoziationen von Obst- und Gemüsekonsum mit dem Risiko für die Entwicklung eines AAA.	S. 53
Tabelle 22	Assoziationen zwischen dem Konsum von Obst und dem rupturbezogenen AAA-Risiko.	S. 54
Tabelle 23	Odds Ratios und Means Ratio der Assoziation zwischen Hypalbuminämie und postoperativen Outcome nach EVAR.	S. 64
Tabelle 24	Odds Ratios und Means Ratio der Assoziation zwischen Hypalbuminämie und postoperativen Outcome nach OAR.	S. 64
Tabelle 25	Behandlungszahlen von offen chirurgischen oder kathetergestützten Karotis-Revaskularisationen im Jahr 2018 in Deutschland	S. 69
Tabelle 26	Odds Ratios unterschiedlicher Ethnien für eine Karotisstenose ($\geq 50\%$) verglichen mit Kaukasiern.	S. 70
Tabelle 27	Inzidenz, Mortalität und DALYs aufgrund ischämischer Schlaganfälle in Deutschland, UK und USA in 1990 & 2010.	S. 72
Tabelle 28	Veränderungen der cIMT durch eine Ernährungsintervention bei Diabetikern mit mediterraner und fettarmer Diät.	S. 77
Tabelle 29	Komponenten und Kriterien des Alternative Healthy Eating Index.	S. 80
Tabelle 30	Bewertungssystem des Diet Quality Index.	S. 80
Tabelle 31	Beispielwerte des glykämischen Index verschiedener Lebensmittel.	S. 84
Tabelle 32	Einfluss der mediterranen Diät auf Myokardinfarkt, Schlaganfall und Tod mit kardiovaskulärer Ursache.	S. 89
Tabelle 33	Bewertungssystem des Mediterranean Diet Scores.	S. 89
Tabelle 34	Bewertungssystem des Healthy Nordic Food Index.	S. 91
Tabelle 35	Hazard Ratio für atherosklerotische Makroangiopathie in Bezug auf den Healthy Nordic Food Index.	S. 91
Tabelle 36	Berechnung des Nutri-Scores für feste Lebensmittel.	S. 98

9 Literaturverzeichnis

- ABDOLLAHI, A. M., VIRTANEN, H. E. K., VOUTILAINEN, S., KURL, S., TUOMAINEN, T. P., SALONEN, J. T. & VIRTANEN, J. K. 2019. Egg consumption, cholesterol intake, and risk of incident stroke in men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am J Clin Nutr*, 110, 169-176.
- ABDULAMEER, H., AL TAIL, H., AL-KINDI, S. G. & MILNER, R. 2019. Epidemiology of fatal ruptured aortic aneurysms in the United States (1999-2016). *J Vasc Surg*, 69, 378-384.e2.
- ABDULLAH, M. M., JONES, J. P. & JONES, P. J. 2015. Economic benefits of the Mediterranean-style diet consumption in Canada and the United States. *Food Nutr Res*, 59, 27541.
- ABOYANS, V., RICCO, J.-B., BARTELINK, M.-L. E. L., BJÖRCK, M., BRODMANN, M., COHNERT, T., COLLET, J.-P., CZERNY, M., DE CARLO, M., DEBUS, S., ESPINOLA-KLEIN, C., KAHAN, T., KOWNATOR, S., MAZZOLAI, L., NAYLOR, A. R., ROFFI, M., RÖTHER, J., SPRYNGER, M., TENDERA, M., TEPE, G., VENERMO, M., VLACHOPOULOS, C., DESORMAIS, I. & GROUP, E. S. C. S. D. 2018. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal*, 39, 763-816.
- ADAMS, H. P., JR., BENDIXEN, B. H., KAPPELLE, L. J., BILLER, J., LOVE, B. B., GORDON, D. L. & MARSH, E. E., 3RD 1993. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, 24, 35-41.
- AIKAWA, T., MIYAZAKI, T., SHIMADA, K., SUGITA, Y., SHIMIZU, M., OUCHI, S., KADOGUCHI, T., YOKOYAMA, Y., SHIOZAWA, T., HIKI, M., TAKAHASHI, S., AL SHAHI, H., DOHI, S., AMANO, A. & DAIDA, H. 2017. Low Serum Levels of EPA are Associated with the Size and Growth Rate of Abdominal Aortic Aneurysm. *J Atheroscler Thromb*, 24, 912-920.
- ALEXANDER, D. D., MILLER, P. E., VARGAS, A. J., WEED, D. L. & COHEN, S. S. 2016. Meta-analysis of Egg Consumption and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke. *J Am Coll Nutr*, 35, 704-716.
- ALISSA, E. M., HELMI, S. R. & AL-SALMI, M. M. 2018. Relationship between diet quality and carotid intima-media thickness in people with and without carotid atherosclerosis. *J Family Med Prim Care*, 7, 531-537.
- ALLISON, M. A., ARAGAKI, A., EATON, C., LI, W., VAN HORN, L., DAVIGLUS, M. L. & BERGER, J. S. 2014. Effect of dietary modification on incident carotid artery disease in postmenopausal women: results from the women's health initiative dietary modification trial. *Stroke*, 45, 1748-56.
- ALLISON, M. A., HO, E., DENENBERG, J. O., LANGER, R. D., NEWMAN, A. B., FABSITZ, R. R. & CRIQUI, M. H. 2007. Ethnic-specific prevalence of peripheral arterial disease in the United States. *Am J Prev Med*, 32, 328-33.

- ALZAMORA, M. T., FORES, R., PERA, G., BAENA-DIEZ, J. M., HERAS, A., SORRIBES, M., VALVERDE, M., MUNOZ, L., MUNDET, X. & TORAN, P. 2016. Incidence of peripheral arterial disease in the ARTPER population cohort after 5 years of follow-up. *BMC Cardiovasc Disord*, 16, 8.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION 2019. 5. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*, 42, S46-s60.
- ANGERER, P., KOTHNY, W., STORK, S. & VON SCHACKY, C. 2002. Effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acids on progression of atherosclerosis in carotid arteries. *Cardiovasc Res*, 54, 183-90.
- ANJUM, A., VON ALLMEN, R., GREENHALGH, R. & POWELL, J. T. 2012. Explaining the decrease in mortality from abdominal aortic aneurysm rupture. *Br J Surg*, 99, 637-45.
- ANTONELLI-INCALZI, R., PEDONE, C., MCDERMOTT, M. M., BANDINELLI, S., MINIATI, B., LOVA, R. M., LAURETANI, F. & FERRUCCI, L. 2006. Association between nutrient intake and peripheral artery disease: results from the InCHIANTI study. *Atherosclerosis*, 186, 200-6.
- APPEL, L. J., MOORE, T. J., OBARZANEK, E., VOLLMER, W. M., SVETKEY, L. P., SACKS, F. M., BRAY, G. A., VOGT, T. M., CUTLER, J. A., WINDHAUSER, M. M., LIN, P. H. & KARANJA, N. 1997. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med*, 336, 1117-24.
- AQUA. 2012. *Qualitätsreport 2011* [Online]. Göttingen: AQUA - Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH.
<http://www.sgg.de/sgg/upload/CONTENT/Qualitaetsberichte/2011/AQUA-Qualitaetsreport-2011.pdf> [Stand 20.09.2019].
- ARNETT, D. K., BLUMENTHAL, R. S., ALBERT, M. A., BUROKER, A. B., GOLDBERGER, Z. D., HAHN, E. J., HIMMELFARB, C. D., KHERA, A., LLOYD-JONES, D., MCEVOY, J. W., MICHOS, E. D., MIEDEMA, M. D., MUNOZ, D., SMITH, S. C., JR., VIRANI, S. S., WILLIAMS, K. A., SR., YEBOAH, J. & ZIAEIAN, B. 2019. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 140, e596-e646.
- ARRANZ, S., CHIVA-BLANCH, G., VALDERAS-MARTINEZ, P., MEDINA-REMON, A., LAMUELA-RAVENTOS, R. M. & ESTRUCH, R. 2012. Wine, beer, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease and cancer. *Nutrients*, 4, 759-81.
- ARYA, S., BINNEY, Z., KHAKHARIA, A., BREWSTER, L. P., GOODNEY, P., PATZER, R., HOCKENBERRY, J. & WILSON, P. W. F. 2018. Race and Socioeconomic Status Independently Affect Risk of Major Amputation in Peripheral Artery Disease. *J Am Heart Assoc*, 7.
- ASHTON, H. A., GAO, L., KIM, L. G., DRUCE, P. S., THOMPSON, S. G. & SCOTT, R. A. 2007. Fifteen-year follow-up of a randomized clinical trial of ultrasonographic screening for abdominal aortic aneurysms. *Br J Surg*, 94, 696-701.
- ASSADIAN, A., ROTTER, R., ASSADIAN, O., SENEKOWITSCH, C., HAGMULLER, G. W. & HUBL, W. 2007. Homocysteine and early re-stenosis after carotid eversion endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 33, 144-8.

- BAKOYIANNIS, C., KARAOLANIS, G., MORIS, D., PALLA, V., SKRAPARI, I., BASTOUNIS, E. & GEORGOPOULOS, S. 2015. Homocysteine as a risk factor of restenosis after carotid endarterectomy. *Int Angiol*, 34, 166-71.
- BALDASSARRE, D., DE JONG, A., AMATO, M., WERBA, J. P., CASTELNUOVO, S., FRIGERIO, B., VEGLIA, F., TREMOLI, E. & SIRTORI, C. R. 2008. Carotid intima-media thickness and markers of inflammation, endothelial damage and hemostasis. *Ann Med*, 40, 21-44.
- BARTENS, W. 2018. *Warum Patienten beim Arzt flunkern* [Online]. Süddeutsche Zeitung. <https://www.sueddeutsche.de/gesundheit/sport-und-alkohol-warum-patienten-beim-arzt-flunkern-1.4235689> [Stand 20.09.2019].
- BASSE, L., HJORT JAKOBSEN, D., BILLESBOLLE, P., WERNER, M. & KEHLET, H. 2000. A clinical pathway to accelerate recovery after colonic resection. *Ann Surg*, 232, 51-7.
- BATH, M. F., GOKANI, V. J., SIDLOFF, D. A., JONES, L. R., CHOKE, E., SAYERS, R. D. & BOWN, M. J. 2015. Systematic review of cardiovascular disease and cardiovascular death in patients with a small abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*, 102, 866-72.
- BENJAMIN, E. J., BLAHA, M. J., CHIUVE, S. E., CUSHMAN, M., DAS, S. R., DEO, R., DE FERRANTI, S. D., FLOYD, J., FORNAGE, M., GILLESPIE, C., ISASI, C. R., JIMENEZ, M. C., JORDAN, L. C., JUDD, S. E., LACKLAND, D., LICHTMAN, J. H., LISABETH, L., LIU, S., LONGENECKER, C. T., MACKAY, R. H., MATSUSHITA, K., MOZAFFARIAN, D., MUSSOLINO, M. E., NASIR, K., NEUMAR, R. W., PALANIAPPAN, L., PANDEY, D. K., THIAGARAJAN, R. R., REEVES, M. J., RITCHEY, M., RODRIGUEZ, C. J., ROTH, G. A., ROSAMOND, W. D., SASSON, C., TOWFIGHI, A., TSAO, C. W., TURNER, M. B., VIRANI, S. S., VOEKS, J. H., WILLEY, J. Z., WILKINS, J. T., WU, J. H., ALGER, H. M., WONG, S. S. & MUNTNER, P. 2017. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 135, e146-e603.
- BENJAMIN, E. J., MUNTNER, P., ALONSO, A., BITTENCOURT, M. S., CALLAWAY, C. W., CARSON, A. P., CHAMBERLAIN, A. M., CHANG, A. R., CHENG, S., DAS, S. R., DELLING, F. N., DJOUSSE, L., ELKIND, M. S. V., FERGUSON, J. F., FORNAGE, M., JORDAN, L. C., KHAN, S. S., KISSELA, B. M., KNUTSON, K. L., KWAN, T. W., LACKLAND, D. T., LEWIS, T. T., LICHTMAN, J. H., LONGENECKER, C. T., LOOP, M. S., LUTSEY, P. L., MARTIN, S. S., MATSUSHITA, K., MORAN, A. E., MUSSOLINO, M. E., O'FLAHERTY, M., PANDEY, A., PERAK, A. M., ROSAMOND, W. D., ROTH, G. A., SAMPSON, U. K. A., SATOU, G. M., SCHROEDER, E. B., SHAH, S. H., SPARTANO, N. L., STOKES, A., TIRSCHWELL, D. L., TSAO, C. W., TURAKHIA, M. P., VANWAGNER, L. B., WILKINS, J. T., WONG, S. S. & VIRANI, S. S. 2019. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 139, e56-e528.
- BENSON, R. A., POOLE, R., MURRAY, S., MOXEY, P. & LOFTUS, I. M. 2016. Screening results from a large United Kingdom abdominal aortic aneurysm screening center in the context of optimizing United Kingdom National Abdominal Aortic Aneurysm Screening Programme protocols. *J Vasc Surg*, 63, 301-4.
- BERGER, J. S., HOCHMAN, J., LOBACH, I., ADELMAN, M. A., RILES, T. S. & ROCKMAN, C. B. 2013. Modifiable risk factor burden and the prevalence of

- peripheral artery disease in different vascular territories. *J Vasc Surg*, 58, 673-81.e1.
- BERGWALL, S., ACOSTA, S. & SONESTEDT, E. 2019. Intake of fibre and plant foods and the risk of abdominal aortic aneurysm in a large prospective cohort study in Sweden. *Eur J Nutr*.
- BERTOIA, M. L., PAI, J. K., COOKE, J. P., JOOSTEN, M. M., MITTLEMAN, M. A., RIMM, E. B. & MUKAMAL, K. J. 2014. Plasma homocysteine, dietary B vitamins, betaine, and choline and risk of peripheral artery disease. *Atherosclerosis*, 235, 94-101.
- BJELAKOVIC, G., NIKOLOVA, D., GLUUD, L. L., SIMONETTI, R. G. & GLUUD, C. 2007. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *Jama*, 297, 842-57.
- BOITANO, L. T., WANG, E. C. & KIBBE, M. R. 2012. Differential effect of nutritional status on vascular surgery outcomes in a Veterans Affairs versus private hospital setting. *Am J Surg*, 204, e27-37.
- BORK, C. S., LASOTA, A. N., LUNDBYE-CHRISTENSEN, S., JAKOBSEN, M. U., TJONNELAND, A., CALDER, P. C., SCHMIDT, E. B. & OVERVAD, K. 2019. Intake of alpha-linolenic acid is not consistently associated with a lower risk of peripheral artery disease: results from a Danish cohort study. *Br J Nutr*, 122, 86-92.
- BOWN, M. J., SWEETING, M. J., BROWN, L. C., POWELL, J. T. & THOMPSON, S. G. 2013. Surveillance intervals for small abdominal aortic aneurysms: a meta-analysis. *Jama*, 309, 806-13.
- BREWSTER, D. C., CRONENWETT, J. L., HALLETT, J. W., JR., JOHNSTON, K. W., KRUPSKI, W. C. & MATSUMURA, J. S. 2003. Guidelines for the treatment of abdominal aortic aneurysms. Report of a subcommittee of the Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg*, 37, 1106-17.
- BRIEN, S. E., RONKSLEY, P. E., TURNER, B. J., MUKAMAL, K. J. & GHALI, W. A. 2011. Effect of alcohol consumption on biological markers associated with risk of coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of interventional studies. *Bmj*, 342, d636.
- BROSTOW, D. P., HIRSCH, A. T., COLLINS, T. C. & KURZER, M. S. 2012. The role of nutrition and body composition in peripheral arterial disease. *Nat Rev Cardiol*, 9, 634-43.
- BROSTOW, D. P., HIRSCH, A. T., PEREIRA, M. A., BLISS, R. L. & KURZER, M. S. 2016. Nutritional status and body composition in patients with peripheral arterial disease: A cross-sectional examination of disease severity and quality of life. *Ecol Food Nutr*, 55, 87-109.
- BROTT, T. G., HALPERIN, J. L., ABBARA, S., BACHARACH, J. M., BARR, J. D., BUSH, R. L., CATES, C. U., CREAGER, M. A., FOWLER, S. B., FRIDAY, G., HERTZBERG, V. S., MCIFF, E. B., MOORE, W. S., PANAGOS, P. D., RILES, T. S., ROSENWASSER, R. H. & TAYLOR, A. J. 2011. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology,

Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery.
Circulation, 124, e54-130.

- BUIL-COSIALES, P., IRIMIA, P., ROS, E., RIVEROL, M., GILABERT, R., MARTINEZ-VILA, E., NUNEZ, I., DIEZ-ESPINO, J., MARTINEZ-GONZALEZ, M. A. & SERRANO-MARTINEZ, M. 2009. Dietary fibre intake is inversely associated with carotid intima-media thickness: a cross-sectional assessment in the PREDIMED study. *Eur J Clin Nutr*, 63, 1213-9.
- BUNOUT, D., PETERMANN, M., HIRSCH, S., DE LA MAZA, P., SUAZO, M., BARRERA, G. & KAUFFMAN, R. 2000. Low serum folate but normal homocysteine levels in patients with atherosclerotic vascular disease and matched healthy controls. *Nutrition*, 16, 434-8.
- CALIGIURI, S. P., RODRIGUEZ-LEYVA, D., AUKEMA, H. M., RAVANDI, A., WEIGHELL, W., GUZMAN, R. & PIERCE, G. N. 2016. Dietary Flaxseed Reduces Central Aortic Blood Pressure Without Cardiac Involvement but Through Changes in Plasma Oxylipins. *Hypertension*, 68, 1031-8.
- CEREDA, E. & PEDROLLI, C. 2009. The Geriatric Nutritional Risk Index. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 12, 1-7.
- CHAAR, C. I., FITZGERALD, T. N., DEWAN, M., HUDDLE, M., SCHLOSSER, F. J., PERKAL, M., MUHS, B. E. & DARDIK, A. 2009. Endovascular aneurysm repair is associated with less malnutrition than open abdominal aortic aneurysm repair. *Am J Surg*, 198, 623-7.
- CHAIKOF, E. L., DALMAN, R. L., ESKANDARI, M. K., JACKSON, B. M., LEE, W. A., MANSOUR, M. A., MASTRACCI, T. M., MELL, M., MURAD, M. H., NGUYEN, L. L., ODERICH, G. S., PATEL, M. S., SCHERMERHORN, M. L. & STARNES, B. W. 2018. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*, 67, 2-77.e2.
- CHAN, H. T., YIU, K. H., WONG, C. Y., LI, S. W., TAM, S. & TSE, H. F. 2013. Increased dietary fruit intake was associated with lower burden of carotid atherosclerosis in Chinese patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*, 30, 100-8.
- CHEN, G. C., NEELAKANTAN, N., MARTIN-CALVO, N., KOH, W. P., YUAN, J. M., BONACCIO, M., IACOVIELLO, L., MARTINEZ-GONZALEZ, M. A., QIN, L. Q. & VAN DAM, R. M. 2019. Adherence to the Mediterranean diet and risk of stroke and stroke subtypes. *Eur J Epidemiol*, 34, 337-349.
- CHIAVAROLI, L., MIRRAHIMI, A., IRELAND, C., MITCHELL, S., SAHYE-PUDARUTH, S., COVENEY, J., OLOWOYEYE, O., PATEL, D., DE SOUZA, R. J., AUGUSTIN, L. S., BASHYAM, B., PICHKA, S. C., BLANCO MEJIA, S., NISHI, S. K., LEITER, L. A., JOSSE, R. G., MCKEOWN-EYSEN, G. E., MOODY, A. R., KENDALL, C. W., SIEVENPIPER, J. L. & JENKINS, D. J. 2017. Cross-sectional associations between dietary intake and carotid intima media thickness in type 2 diabetes: baseline data from a randomised trial. *BMJ Open*, 7, e015026.
- CHIUIVE, S. E., REXRODE, K. M., SPIEGELMAN, D., LOGROSCINO, G., MANSON, J. E. & RIMM, E. B. 2008. Primary prevention of stroke by healthy lifestyle. *Circulation*, 118, 947-54.
- CICCARONE, E., DI CASTELNUOVO, A., SALCUNI, M., SIANI, A., GIACCO, A., DONATI, M. B., DE GAETANO, G., CAPANI, F. & IACOVIELLO, L. 2003. A

- high-score Mediterranean dietary pattern is associated with a reduced risk of peripheral arterial disease in Italian patients with Type 2 diabetes. *J Thromb Haemost*, 1, 1744-52.
- CLAUDINA, P., AMARAL, T. & DINIS DA GAMA, A. 2010. [Nutritional status of patients with critical ischemia of the lower extremities]. *Rev Port Cir Cardiotorac Vasc*, 17, 239-44.
- CLAVEL, P., HEBERT, S., SALEME, S., MOUNAYER, C., ROUCHAUD, A. & MARIN, B. 2019. Cumulative incidence of restenosis in the endovascular treatment of extracranial carotid artery stenosis: a meta-analysis. *J Neurointerv Surg*, 11, 916-923.
- COLL, B. & FEINSTEIN, S. B. 2008. Carotid intima-media thickness measurements: techniques and clinical relevance. *Curr Atheroscler Rep*, 10, 444-50.
- CRIQUI, M. H. & ABOYANS, V. 2015. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res*, 116, 1509-26.
- CRIQUI, M. H., VARGAS, V., DENENBERG, J. O., HO, E., ALLISON, M., LANGER, R. D., GAMST, A., BUNDENS, W. P. & FRONEK, A. 2005. Ethnicity and peripheral arterial disease: the San Diego Population Study. *Circulation*, 112, 2703-7.
- DANIELS, P., DEBUS, E. S. & GRUNDMANN, R. T. 2018. Ernährung und periphere arterielle Verschlusskrankheit – Teil 1. *Gefäßchirurgie*, 23, 592-599.
- DANIELS, P., DEBUS, E. S. & GRUNDMANN, R. T. 2019a. Ernährung und Bauchaortenaneurysma. *Gefäßchirurgie*, 24, 329-337.
- DANIELS, P., DEBUS, E. S. & GRUNDMANN, R. T. 2019b. Ernährung und periphere arterielle Verschlusskrankheit – Teil 2. *Gefäßchirurgie*, 24, 62-64.
- DE WAARD, D. D., MORRIS, D., DE BORST, G. J., BULBULIA, R. & HALLIDAY, A. 2017. Asymptomatic carotid artery stenosis: who should be screened, who should be treated and how should we treat them? *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 58, 3-12.
- DE WEERD, M., GREVING, J. P., HEDBLAD, B., LORENZ, M. W., MATHIESEN, E. B., O'LEARY, D. H., ROSVALL, M., SITZER, M., BUSKENS, E. & BOTS, M. L. 2010. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: an individual participant data meta-analysis. *Stroke*, 41, 1294-7.
- DEARBORN, J. L., QIAO, Y., GUALLAR, E., STEFFEN, L. M., GOTTESMAN, R. F., ZHANG, Y. & WASSERMAN, B. A. 2016. Polyunsaturated fats, carbohydrates and carotid disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Carotid MRI study. *Atherosclerosis*, 251, 361-366.
- DEBUS, E. S., HEIDEMANN, F., GROSS-FENGELS, W. & AL., E. 2018. S3-Leitlinie zu Screening, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Bauchaortenaneurysmas. *AWMF-Registernummer 004-14*.
- DEBUS, E. S., TORSSELLO, G., SCHMITZ-RIXEN, T., HUPP, T., LANG, W., NOPPENY, T., OBERHUBER, A. & GRUNDMANN, R. T. 2013. Manifestationen und Prävention der Arteriosklerose. *Gefäßchirurgie*, 18, 644-651.
- DIEHM, C., SCHUSTER, A., ALLENBERG, J. R., DARIUS, H., HABERL, R., LANGE, S., PITTRROW, D., VON STRITZKY, B., TEPOHL, G. & TRAMPISCH, H. J. 2004. High prevalence of peripheral arterial disease

- and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis*, 172, 95-105.
- DJOUSSE, L., FOLSOM, A. R., PROVINCE, M. A., HUNT, S. C. & ELLISON, R. C. 2003. Dietary linolenic acid and carotid atherosclerosis: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am J Clin Nutr*, 77, 819-25.
- DONNAN, P. T., THOMSON, M., FOWKES, F. G., PRESCOTT, R. J. & HOUSLEY, E. 1993. Diet as a risk factor for peripheral arterial disease in the general population: the Edinburgh Artery Study. *Am J Clin Nutr*, 57, 917-21.
- DRAKE, I., GULLBERG, B., ERICSON, U., SONESTEDT, E., NILSSON, J., WALLSTROM, P., HEDBLAD, B. & WIRFALT, E. 2011. Development of a diet quality index assessing adherence to the Swedish nutrition recommendations and dietary guidelines in the Malmo Diet and Cancer cohort. *Public Health Nutr*, 14, 835-45.
- DUA, A., ALGODI, M. M., FURLOUGH, C., RAY, H. & DESAI, S. S. 2015. Development of a scoring system to estimate mortality in abdominal aortic aneurysms management. *Vascular*, 23, 586-91.
- DURGA, J., BOTS, M. L., SCHOUTEN, E. G., GROBBEE, D. E., KOK, F. J. & VERHOEF, P. 2011. Effect of 3 y of folic acid supplementation on the progression of carotid intima-media thickness and carotid arterial stiffness in older adults. *Am J Clin Nutr*, 93, 941-9.
- DUSCHEK, N., BASIC, J., FALKENSAMMER, J., TAHER, F. & ASSADIAN, A. 2016. B-Vitamin Serum Concentrations Predicting Long-Term Overall and Stroke-Free Survival after Carotid Endarterectomy. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 25, 1235-1243.
- ECKEL, R. H., JAKICIC, J. M., ARD, J. D., DE JESUS, J. M., HOUSTON MILLER, N., HUBBARD, V. S., LEE, I. M., LICHTENSTEIN, A. H., LORIA, C. M., MILLEN, B. E., NONAS, C. A., SACKS, F. M., SMITH, S. C., JR., SVETKEY, L. P., WADDEN, T. A., YANOVSKI, S. Z., KENDALL, K. A., MORGAN, L. C., TRISOLINI, M. G., VELASCO, G., WNEK, J., ANDERSON, J. L., HALPERIN, J. L., ALBERT, N. M., BOZKURT, B., BRINDIS, R. G., CURTIS, L. H., DEMETS, D., HOCHMAN, J. S., KOVACS, R. J., OHMAN, E. M., PRESSLER, S. J., SELLKE, F. W., SHEN, W. K., SMITH, S. C., JR. & TOMASELLI, G. F. 2014. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 129, S76-99.
- ECKSTEIN, H., KÜHNEL, A., BERKEFELD, J., DÖRFLER, A., KOPP, I., LANGHOFF, R., LAWALL, H., RINGLEB, P., SANDER, D., STORCK, M., CZERNY, M., ENGELHARD, K. & FRAEDRICH, G. 2020. *S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose* [Online]. AWMF Registernummer 004-028. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/004-028l_extracranielle-Carotisstenose-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-02_03.pdf [Stand 08.05.2020].
- EGNELL, M., CROSETTO, P., D'ALMEIDA, T., KESSE-GUYOT, E., TOUVIER, M., RUFFIEUX, B., HERCBERG, S., MULLER, L. & JULIA, C. 2019. Modelling the impact of different front-of-package nutrition labels on mortality from non-communicable chronic disease. *Int J Behav Nutr Phys Act*, 16, 56.

- ELKALIOUBIE, A., HAULON, S., DUHAMEL, A., ROSA, M., RAUCH, A., STAELS, B., SUSEN, S., VAN BELLE, E. & DUPONT, A. 2015. Meta-Analysis of Abdominal Aortic Aneurysm in Patients With Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*, 116, 1451-6.
- ELLINGSEN, I., HJERKINN, E. M., SELJEFLØT, I., ARNESEN, H. & TONSTAD, S. 2008. Consumption of fruit and berries is inversely associated with carotid atherosclerosis in elderly men. *Br J Nutr*, 99, 674-81.
- ELLINGSEN, I., SELJEFLØT, I., ARNESEN, H. & TONSTAD, S. 2009. Vitamin C consumption is associated with less progression in carotid intima media thickness in elderly men: A 3-year intervention study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 19, 8-14.
- ERBEL, R., ABOYANS, V., BOILEAU, C., BOSSONE, E., BARTOLOMEO, R. D., EGGBRECHT, H., EVANGELISTA, A., FALK, V., FRANK, H., GAEMPERLI, O., GRABENWÖGER, M., HAVERICH, A., IUNG, B., MANOLIS, A. J., MEIJBOOM, F., NIENABER, C. A., ROFFI, M., ROUSSEAU, H., SECHTEM, U., SIRNES, P. A., ALLMEN, R. S. & VRINTS, C. J. 2014. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 35, 2873-926.
- ESTRUCH, R., ROS, E., SALAS-SALVADO, J., COVAS, M. I., CORELLA, D., AROS, F., GOMEZ-GRACIA, E., RUIZ-GUTIERREZ, V., FIOL, M., LAPETRA, J., LAMUELA-RAVENTOS, R. M., SERRA-MAJEM, L., PINTO, X., BASORA, J., MUNOZ, M. A., SORLI, J. V., MARTINEZ, J. A., FITO, M., GEA, A., HERNAN, M. A. & MARTINEZ-GONZALEZ, M. A. 2018a. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*, 378, e34.
- ESTRUCH, R., ROS, E., SALAS-SALVADO, J., COVAS, M. I., CORELLA, D., AROS, F., GOMEZ-GRACIA, E., RUIZ-GUTIERREZ, V., FIOL, M., LAPETRA, J., LAMUELA-RAVENTOS, R. M., SERRA-MAJEM, L., PINTO, X., BASORA, J., MUNOZ, M. A., SORLI, J. V., MARTINEZ, J. A. & MARTINEZ-GONZALEZ, M. A. 2018b. Retraction and Republication: Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-90. *N Engl J Med*, 378, 2441-2442.
- FEIGIN, V. L., ROTH, G. A., NAGHAVI, M., PARMAR, P., KRISHNAMURTHI, R., CHUGH, S., MENSAH, G. A., NORRVING, B., SHIUE, I., NG, M., ESTEP, K., CERCY, K., MURRAY, C. J. L. & FOROUZANFAR, M. H. 2016. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol*, 15, 913-924.
- FOSTER-POWELL, K., HOLT, S. H. & BRAND-MILLER, J. C. 2002. International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr*, 76, 5-56.
- FOWKES, F. G., ABOYANS, V., FOWKES, F. J., MCDERMOTT, M. M., SAMPSON, U. K. & CRIQUI, M. H. 2017. Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives. *Nat Rev Cardiol*, 14, 156-170.
- FOWKES, F. G., RUDAN, D., RUDAN, I., ABOYANS, V., DENENBERG, J. O., MCDERMOTT, M. M., NORMAN, P. E., SAMPSON, U. K., WILLIAMS, L. J., MENSAH, G. A. & CRIQUI, M. H. 2013. Comparison of global estimates

- of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*, 382, 1329-40.
- FUNG, T. T., REXRODE, K. M., MANTZOROS, C. S., MANSON, J. E., WILLETT, W. C. & HU, F. B. 2009. Mediterranean diet and incidence of and mortality from coronary heart disease and stroke in women. *Circulation*, 119, 1093-100.
- GARDENER, H., WRIGHT, C. B., CABRAL, D., SCARMEAS, N., GU, Y., CHEUNG, K., ELKIND, M. S., SACCO, R. L. & RUNDEK, T. 2014. Mediterranean diet and carotid atherosclerosis in the Northern Manhattan Study. *Atherosclerosis*, 234, 303-10.
- GBD 2016 CAUSES OF DEATH COLLABORATORS 2017. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*, 390, 1151-1210.
- GBD 2017 DIET COLLABORATORS 2019. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 393, 1958-1972.
- GERHARD-HERMAN, M. D., GORNIK, H. L., BARRETT, C., BARSHES, N. R., CORRIERE, M. A., DRACHMAN, D. E., FLEISHER, L. A., FOWKES, F. G., HAMBURG, N. M., KINLAY, S., LOOKSTEIN, R., MISRA, S., MUREEBE, L., OLIN, J. W., PATEL, R. A., REGENSTEINER, J. G., SCHANZER, A., SHISHEBOR, M. H., STEWART, K. J., TREAT-JACOBSON, D. & WALSH, M. E. 2017. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 135, e686-e725.
- GIANNINI, C., DIESSE, L., D'ADAMO, E., CHIAVAROLI, V., DE GIORGIS, T., DI IORIO, C., CHIARELLI, F. & MOHN, A. 2014. Influence of the Mediterranean diet on carotid intima-media thickness in hypercholesterolaemic children: a 12-month intervention study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 24, 75-82.
- GIANNOPOULOS, A., KAKKOS, S., ABBOTT, A., NAYLOR, A. R., RICHARDS, T., MIKHAILIDIS, D. P., GEROULAKOS, G. & NICOLAIDES, A. N. 2015. Long-term Mortality in Patients with Asymptomatic Carotid Stenosis: Implications for Statin Therapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 50, 573-82.
- GIMENO, S. G. A., HIRAI, A., EACUTE, LIA, T., HARIMA, H. A., KIKUCHI, M., AACUTE, RIO, Y., SIMONY, R. F., BARROS JR, N. D., CARDOSO, M. A., FERREIRA, S. R. G. & THE JAPANESE-BRAZILIAN DIABETES STUDY, G. 2008. Fat and Fiber Consumption are Associated With Peripheral Arterial Disease in a Cross-Sectional Study of a Japanese-Brazilian Population. *Circulation Journal*, 72, 44-50.
- GOLAN, R., SHAI, I., GEPNER, Y., HARMAN-BOEHM, I., SCHWARZFUCHS, D., SPENCE, J. D., PARRAGA, G., BUCHANAN, D., WITKOW, S., FRIGER, M., LIBERTY, I. F., SARUSI, B., BEN-AVRAHAM, S., SEFARTY, D., BRIL, N., REIN, M., COHEN, N., CEGLAREK, U., THIERY, J., STUMVOLL, M., BLUHER, M., STAMPFER, M. J., RUDICH, A. & HENKIN, Y. 2018. Effect of wine on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes: a 2-year randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr*, 72, 871-878.
- GOLDBERG, S., GARDENER, H., TIOZZO, E., YING KUEN, C., ELKIND, M. S., SACCO, R. L. & RUNDEK, T. 2014. Egg consumption and carotid

- atherosclerosis in the Northern Manhattan study. *Atherosclerosis*, 235, 273-80.
- GOLLEDGE, J., HANKEY, G. J., YEAP, B. B., ALMEIDA, O. P., FLICKER, L. & NORMAN, P. E. 2014. Reported high salt intake is associated with increased prevalence of abdominal aortic aneurysm and larger aortic diameter in older men. *PLoS One*, 9, e102578.
- GUIRGUIS-BLAKE, J. M., BEIL, T. L., SENGER, C. A. & WHITLOCK, E. P. 2014. Ultrasonography screening for abdominal aortic aneurysms: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 160, 321-9.
- HANSEN, C. P., OVERVAD, K., KYRO, C., OLSEN, A., TJONNELAND, A., JOHNSEN, S. P., JAKOBSEN, M. U. & DAHM, C. C. 2017. Adherence to a Healthy Nordic Diet and Risk of Stroke: A Danish Cohort Study. *Stroke*, 48, 259-264.
- HARING, B., SELVIN, E., HE, X., CORESH, J., STEFFEN, L. M., FOLSOM, A. R., TANG, W. & REBHOLZ, C. M. 2018. Adherence to the Dietary Approaches to Stop Hypertension Dietary Pattern and Risk of Abdominal Aortic Aneurysm: Results From the ARIC Study. *J Am Heart Assoc*, 7, e009340.
- HASSEN, T. A., PEARSON, S., COWLED, P. A. & FITRIDGE, R. A. 2007. Preoperative nutritional status predicts the severity of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) following major vascular surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 33, 696-702.
- HE, K., LIU, K., DAVIGLUS, M. L., MAYER-DAVIS, E., JENNY, N. S., JIANG, R., OUYANG, P., STEFFEN, L. M., SISCOVICK, D., WU, C., BARR, R. G., TSAI, M. & BURKE, G. L. 2008. Intakes of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and fish in relation to measurements of subclinical atherosclerosis. *Am J Clin Nutr*, 88, 1111-8.
- HEFFRON, S. P., ROCKMAN, C. B., ADELMAN, M. A., GIANOS, E., GUO, Y., XU, J. F. & BERGER, J. S. 2017. Greater Frequency of Fruit and Vegetable Consumption Is Associated With Lower Prevalence of Peripheral Artery Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 37, 1234-1240.
- HERNESNIEMI, J. A., VANNI, V. & HAKALA, T. 2015. The prevalence of abdominal aortic aneurysm is consistently high among patients with coronary artery disease. *J Vasc Surg*, 62, 232-240.e3.
- HILLENBRAND, R., HILLENBRAND, A., LIEWALD, F. & ZIMMERMANN, J. 2008. Hyperhomocysteinemia and recurrent carotid stenosis. *BMC Cardiovasc Disord*, 8, 1.
- HIRSCH, A. T., CRIQUI, M. H., TREAT-JACOBSON, D., REGENSTEINER, J. G., CREAGER, M. A., OLIN, J. W., KROOK, S. H., HUNNINGHAKE, D. B., COMEROTA, A. J., WALSH, M. E., MCDERMOTT, M. M. & HIATT, W. R. 2001. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *Jama*, 286, 1317-24.
- HJERKINN, E. M., SELJEFLOT, I., ELLINGSEN, I., BERSTAD, P., HJERMANN, I., SANDVIK, L. & ARNESEN, H. 2005. Influence of long-term intervention with dietary counseling, long-chain n-3 fatty acid supplements, or both on circulating markers of endothelial activation in men with long-standing hyperlipidemia. *Am J Clin Nutr*, 81, 583-9.
- HLEBOWICZ, J., DRAKE, I., GULLBERG, B., SONESTEDT, E., WALLSTROM, P., PERSSON, M., NILSSON, J., HEDBLAD, B. & WIRFALT, E. 2013. A high diet quality is associated with lower incidence of cardiovascular events in the Malmo diet and cancer cohort. *PLoS One*, 8, e71095.

- HOEVENAAR-BLOM, M. P., NOOYENS, A. C., KROMHOUT, D., SPIJKERMAN, A. M., BEULENS, J. W., VAN DER SCHOUW, Y. T., BUENO-DE-MESQUITA, B. & VERSCHUREN, W. M. 2012. Mediterranean style diet and 12-year incidence of cardiovascular diseases: the EPIC-NL cohort study. *PLoS One*, 7, e45458.
- HÖGBERG, D., BJORCK, M., MANI, K., SVENSJO, S. & WANHAINEN, A. 2019. Five Year Outcomes in Men Screened for Carotid Artery Stenosis at 65 Years of Age: A Population Based Cohort Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 57, 759-766.
- HOWARD, D. P., BANERJEE, A., FAIRHEAD, J. F., HANDA, A., SILVER, L. E. & ROTHWELL, P. M. 2015. Age-specific incidence, risk factors and outcome of acute abdominal aortic aneurysms in a defined population. *Br J Surg*, 102, 907-15.
- HUANG, Y., KYPRIDEMOS, C., LIU, J., LEE, Y., PEARSON-STUTTARD, J., COLLINS, B., BANDOSZ, P., CAPEWELL, S., WHITSEL, L., WILDE, P., MOZAFFARIAN, D., O'FLAHERTY, M. & MICHA, R. 2019. Cost-Effectiveness of the US Food and Drug Administration Added Sugar Labeling Policy for Improving Diet and Health. *Circulation*, 139, 2613-2624.
- HUMPHREY, L. L., FU, R., ROGERS, K., FREEMAN, M. & HELFAND, M. 2008. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*, 83, 1203-12.
- HUNG, H. C., MERCHANT, A., WILLETT, W., ASCHERIO, A., ROSNER, B. A., RIMM, E. & JOSHIPURA, K. J. 2003. The association between fruit and vegetable consumption and peripheral arterial disease. *Epidemiology*, 14, 659-65.
- IHLE-HANSEN, H., VIGEN, T., IHLE-HANSEN, H., RONNING, O. M., BERGE, T., THOMMESSEN, B., LYNGBAKKEN, M. N., ORSTAD, E. B., ENGER, S., NYGARD, S., ROSJO, H. & TVEIT, A. 2018. Prevalence of Carotid Plaque in a 63- to 65-Year-Old Norwegian Cohort From the General Population: The ACE (Akershus Cardiac Examination) 1950 Study. *J Am Heart Assoc*, 7.
- INAGAKI, E., FARBER, A., ESLAMI, M. H., KALISH, J., RYBIN, D. V., DOROS, G., PEACOCK, M. R. & SIRACUSE, J. J. 2017. Preoperative hypoalbuminemia is associated with poor clinical outcomes after open and endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg*, 66, 53-63.e1.
- INZITARI, D., ELIASZIW, M., GATES, P., SHARPE, B. L., CHAN, R. K., MELDRUM, H. E. & BARNETT, H. J. 2000. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med*, 342, 1693-700.
- IQTIG. 2019. *Qualitätsreport 2019* [Online]. Berlin: IQTIG – Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen. https://iqtig.org/downloads/berichte/2018/IQTIG_Qualitaetsreport-2019_2019-09-25.pdf [Stand 27.09.2019].
- JACOMELLI, J., SUMMERS, L., STEVENSON, A., LEES, T. & EARNSHAW, J. J. 2016. Impact of the first 5 years of a national abdominal aortic aneurysm screening programme. *Br J Surg*, 103, 1125-31.
- JONES, D. P. 2006. Redefining oxidative stress. *Antioxid Redox Signal*, 8, 1865-79.

- JULIA, C., HERCBERG, S. & ORGANIZATION, W. H. 2017. Development of a new front-of-pack nutrition label in France: the five-colour Nutri-Score. *Public Health Panorama*, 3, 712-725.
- KAKKOS, S. K., NICOLAIDES, A. N., CHARALAMBOUS, I., THOMAS, D., GIANNOPOULOS, A., NAYLOR, A. R., GEROULAKOS, G. & ABBOTT, A. L. 2014. Predictors and clinical significance of progression or regression of asymptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg*, 59, 956-967.e1.
- KALOGEROPOULOS, A. P. & PAPANASTASIOU, C. A. 2019. Egg consumption: to eat or not to eat? *J Thorac Dis*, 11, 2185-2187.
- KALUZA, J., HAKANSSON, N., HARRIS, H. R., ORSINI, N., MICHAELSSON, K. & WOLK, A. 2019a. Influence of anti-inflammatory diet and smoking on mortality and survival in men and women: two prospective cohort studies. *J Intern Med*, 285, 75-91.
- KALUZA, J., STACKELBERG, O., HARRIS, H. R., BJORCK, M. & WOLK, A. 2019b. Anti-inflammatory diet and risk of abdominal aortic aneurysm in two Swedish cohorts. *Heart*, 105, 1876-1883.
- KAMANGAR, F. & KARIMI, P. 2013. The state of nutritional epidemiology: why we are still unsure of what we should eat? *Arch Iran Med*, 16, 483-6.
- KAROLINSKA INSTITUTET. 2019. *Unit of Cardiovascular and Nutritional Epidemiology* [Online]. Stockholm. <https://ki.se/en/imm/unit-of-cardiovascular-and-nutritional-epidemiology> [Stand 08.05.2020].
- KARTHIKESALINGAM, A., HOLT, P. J., VIDAL-DIEZ, A., OZDEMIR, B. A., POLONIECKI, J. D., HINCHLIFFE, R. J. & THOMPSON, M. M. 2014. Mortality from ruptured abdominal aortic aneurysms: clinical lessons from a comparison of outcomes in England and the USA. *Lancet*, 383, 963-9.
- KATSOUYANNI, K., SKALKIDIS, Y., PETRIDOU, E., POLYCHRONOPOULOU-TRICHOPOULOU, A., WILLETT, W. & TRICHOPOULOS, D. 1991. Diet and peripheral arterial occlusive disease: the role of poly-, mono-, and saturated fatty acids. *Am J Epidemiol*, 133, 24-31.
- KENT, K. C. 2014. Clinical practice. Abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med*, 371, 2101-8.
- KENT, K. C., ZWOLAK, R. M., EGOROVA, N. N., RILES, T. S., MANGANARO, A., MOSKOWITZ, A. J., GELIJNS, A. C. & GRECO, G. 2010. Analysis of risk factors for abdominal aortic aneurysm in a cohort of more than 3 million individuals. *J Vasc Surg*, 52, 539-48.
- KIM, D. H., SABOUR, S., SAGAR, U. N., ADAMS, S. & WHELLAN, D. J. 2008. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol*, 102, 1540-4.
- KIM, S. J., SONG, P., PARK, J. H., LEE, Y. T., KIM, W. S., PARK, Y. G., BANG, O. Y., CHUNG, C. S., LEE, K. H. & KIM, G. M. 2011. Biomarkers of asymptomatic carotid stenosis in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Stroke*, 42, 734-9.
- KLIPSTEIN-GROBUSCH, K., DEN BREEIJEN, J. H., GROBBEE, D. E., BOEING, H., HOFMAN, A. & WITTEMAN, J. C. M. 2001. Dietary Antioxidants and Peripheral Arterial Disease The Rotterdam Study. *American Journal of Epidemiology*, 154, 145-149.
- KODAMA, A., TAKAHASHI, N., SUGIMOTO, M., NIIMI, K., BANNO, H. & KOMORI, K. 2019. Associations of nutritional status and muscle size with mortality after open aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg*, 70, 1585-1593.

- KRISHNA, S. M., MOXON, J. V. & GOLLEDGE, J. 2015. A review of the pathophysiology and potential biomarkers for peripheral artery disease. *Int J Mol Sci*, 16, 11294-322.
- KRISHNAMURTHI, R. V., FEIGIN, V. L., FOROUZANFAR, M. H., MENSAH, G. A., CONNOR, M., BENNETT, D. A., MORAN, A. E., SACCO, R. L., ANDERSON, L. M., TRUELSEN, T., O'DONNELL, M., VENKETASUBRAMANIAN, N., BARKER-COLLO, S., LAWES, C. M., WANG, W., SHINOHARA, Y., WITT, E., EZZATI, M., NAGHAVI, M. & MURRAY, C. 2013. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health*, 1, e259-81.
- KUAN, Y.-M., DEAR, A. E. & J., G. M. 2002. Homocysteine: An aetiological contributor to peripheral vascular arterial disease. *ANZ Journal of Surgery*, 72, 668-671.
- KÜHNL, A., ERK, A., TRENNER, M., SALVERMOSER, M., SCHMID, V. & ECKSTEIN, H. H. 2017. Incidence, Treatment and Mortality in Patients with Abdominal Aortic Aneurysms. *Dtsch Arztebl Int*, 114, 391-398.
- KÜHNL, A., SALVERMOSER, M., ERK, A., TRENNER, M., SCHMID, V. & ECKSTEIN, H. H. 2018. Spatial Analysis of Hospital Incidence and in Hospital Mortality of Abdominal Aortic Aneurysms in Germany: Secondary Data Analysis of Nationwide Hospital Episode (DRG) Data. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 55, 852-859.
- KULEZIC, A., BERGWALL, S., FATEMI, S., SONESTEDT, E., ZARROUK, M., GOTTSATER, A. & ACOSTA, S. 2019. Healthy diet and fiber intake are associated with decreased risk of incident symptomatic peripheral artery disease - A prospective cohort study. *Vasc Med*, 24, 511-518.
- LAGIOU, P., SAMOLI, E., LAGIOU, A., SKALKIDIS, Y., KATSOUYANNI, K., PETRIDOU, E. & TRICHOPOULOS, D. 2006. Flavonoid classes and risk of peripheral arterial occlusive disease: a case-control study in Greece. *Eur J Clin Nutr*, 60, 214-9.
- LANE, J. S., MAGNO, C. P., LANE, K. T., CHAN, T., HOYT, D. B. & GREENFIELD, S. 2008. Nutrition impacts the prevalence of peripheral arterial disease in the United States. *J Vasc Surg*, 48, 897-904.
- LARSSON, S. C., DRCA, N., BJORCK, M., BACK, M. & WOLK, A. 2018. Nut consumption and incidence of seven cardiovascular diseases. *Heart*, 104, 1615-1620.
- LASOTA, A. N., GRONHOLDT, M. M., BORK, C. S., LUNDBYE-CHRISTENSEN, S., OVERVAD, K. & SCHMIDT, E. B. 2018. Marine n-3 Fatty Acids and the Risk of Peripheral Arterial Disease. *J Am Coll Cardiol*, 72, 1576-1584.
- LASSEN, K., SOOP, M., NYGREN, J., COX, P. B., HENDRY, P. O., SPIES, C., VON MEYENFELDT, M. F., FEARON, K. C., REVHAUG, A., NORDERVAL, S., LJUNGQVIST, O., LOBO, D. N. & DEJONG, C. H. 2009. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations. *Arch Surg*, 144, 961-9.
- LAWALL, H., HUPPERT, P. & RÜMENAPF, G. 2015. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. *AWMF-Register Nr. 065/003 Entwicklungsstufe 3*. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/065-003.html>: Deutsche Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin.

- LENG, G. C., HORROBIN, D. F., FOWKES, F. G., SMITH, F. B., LOWE, G. D., DONNAN, P. T. & ELLS, K. 1994. Plasma essential fatty acids, cigarette smoking, and dietary antioxidants in peripheral arterial disease. A population-based case-control study. *Arterioscler Thromb*, 14, 471-8.
- LEVY, A. G., SCHERER, A. M., ZIKMUND-FISHER, B. J., LARKIN, K., BARNES, G. D. & FAGERLIN, A. 2018. Prevalence of and Factors Associated With Patient Nondisclosure of Medically Relevant Information to Clinicians. *JAMA Netw Open*, 1, e185293.
- LINDHOLT, J. S., KRISTENSEN, K. L., BURILLO, E., MARTINEZ-LOPEZ, D., CALVO, C., ROS, E., MARTIN-VENTURA, J. L. & SALA-VILA, A. 2018. Arachidonic Acid, but Not Omega-3 Index, Relates to the Prevalence and Progression of Abdominal Aortic Aneurysm in a Population-Based Study of Danish Men. *J Am Heart Assoc*, 7.
- LINDHOLT, J. S., SORENSEN, J., SOGAARD, R. & HENNEBERG, E. W. 2010. Long-term benefit and cost-effectiveness analysis of screening for abdominal aortic aneurysms from a randomized controlled trial. *Br J Surg*, 97, 826-34.
- LINNE, A., LEANDER, K., LINDSTROM, D., TORNBERG, S. & HULTGREN, R. 2014. Reasons for non-participation in population-based abdominal aortic aneurysm screening. *Br J Surg*, 101, 481-7.
- LIU, X., ZHANG, D., LIN, E., CHEN, Y., LI, W., CHEN, Y., SUN, X. & ZHOU, Z. 2018. Preoperative controlling nutritional status (CONUT) score as a predictor of long-term outcome after curative resection followed by adjuvant chemotherapy in stage II-III gastric Cancer. *BMC Cancer*, 18, 699.
- LORENZ, M. W., GAO, L., ZIEGELBAUER, K., NORATA, G. D., EMPANA, J. P., SCHMIDTMANN, I., LIN, H. J., MCLACHLAN, S., BOKEMARK, L., RONKAINEN, K., AMATO, M., SCHMINKE, U., SRINIVASAN, S. R., LIND, L., OKAZAKI, S., STEHOUWER, C. D. A., WILLEIT, P., POLAK, J. F., STEINMETZ, H., SANDER, D., POPPERT, H., DESVARIEUX, M., IKRAM, M. A., JOHNSEN, S. H., STAUB, D., SIRTORI, C. R., IGLSEDER, B., BELOQUI, O., ENGSTROM, G., FRIERA, A., ROZZA, F., XIE, W., PARRAGA, G., GRIGORE, L., PLICHART, M., BLANKENBERG, S., SU, T. C., SCHMIDT, C., TUOMAINEN, T. P., VEGLIA, F., VOLZKE, H., NIJPELS, G., WILLEIT, J., SACCO, R. L., FRANCO, O. H., UTHOFF, H., HEDBLAD, B., SUAREZ, C., IZZO, R., ZHAO, D., WANNARONG, T., CATAPANO, A., DUCIMETIERE, P., ESPINOLA-KLEIN, C., CHIEN, K. L., PRICE, J. F., BERGSTROM, G., KAUKANEN, J., TREMOLI, E., DORR, M., BERENSON, G., KITAGAWA, K., DEKKER, J. M., KIECHL, S., SITZER, M., BICKEL, H., RUNDEK, T., HOFMAN, A., MATHIESEN, E. B., CASTELNUOVO, S., LANDECHO, M. F., ROSVALL, M., GABRIEL, R., DE LUCA, N., LIU, J., BALDASSARRE, D., KAVOUSI, M., DE GROOT, E., BOTS, M. L., YANEZ, D. N. & THOMPSON, S. G. 2018. Predictive value for cardiovascular events of common carotid intima media thickness and its rate of change in individuals at high cardiovascular risk - Results from the PROG-IMT collaboration. *PLoS One*, 13, e0191172.
- LORENZ, M. W., POLAK, J. F., KAVOUSI, M., MATHIESEN, E. B., VOLZKE, H., TUOMAINEN, T. P., SANDER, D., PLICHART, M., CATAPANO, A. L., ROBERTSON, C. M., KIECHL, S., RUNDEK, T., DESVARIEUX, M., LIND, L., SCHMID, C., DASMAHAPATRA, P., GAO, L., ZIEGELBAUER, K., BOTS, M. L. & THOMPSON, S. G. 2012. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the

- PROG-IMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet*, 379, 2053-62.
- LUO, H., YANG, H., HUANG, B., YUAN, D., ZHU, J. & ZHAO, J. 2016. Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI) Independently Predicts Amputation Inchronic Criticallimb Ischemia (CLI). *PLoS One*, 11, e0152111.
- MADDOCK, J., ZIAUDDEEN, N., AMBROSINI, G. L., WONG, A., HARDY, R. & RAY, S. 2018. Adherence to a Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-type diet over the life course and associated vascular function: a study based on the MRC 1946 British birth cohort. *Br J Nutr*, 119, 581-589.
- MAHLMANN, A. & WEISS, N. 2015. [Asymptomatic carotid artery stenosis--is screening useful?]. *Dtsch Med Wochenschr*, 140, 1192-4.
- MAHONEY, E. M., WANG, K., COHEN, D. J., HIRSCH, A. T., ALBERTS, M. J., EAGLE, K., MOSSE, F., JACKSON, J. D., STEG, P. G. & BHATT, D. L. 2008. One-year costs in patients with a history of or at risk for atherothrombosis in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 1, 38-45.
- MAIORINO, M. I., BELLASTELLA, G., PETRIZZO, M., GICCHINO, M., CAPUTO, M., GIUGLIANO, D. & ESPOSITO, K. 2017. Effect of a Mediterranean diet on endothelial progenitor cells and carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: Follow-up of a randomized trial. *Eur J Prev Cardiol*, 24, 399-408.
- MALYAR, N., FURSTENBERG, T., WELLMANN, J., MEYBORG, M., LUDERS, F., GEBAUER, K., BUNZEMEIER, H., ROEDER, N. & REINECKE, H. 2013. Recent trends in morbidity and in-hospital outcomes of in-patients with peripheral arterial disease: a nationwide population-based analysis. *Eur Heart J*, 34, 2706-14.
- MATSUSHITA, K., SANG, Y., NING, H., BALLEW, S. H., CHOW, E. K., GRAMS, M. E., SELVIN, E., ALLISON, M., CRIQUI, M., CORESH, J., LLOYD-JONES, D. M. & WILKINS, J. T. 2019. Lifetime Risk of Lower-Extremity Peripheral Artery Disease Defined by Ankle-Brachial Index in the United States. *J Am Heart Assoc*, 8, e012177.
- MATTEI, J., SOTRES-ALVAREZ, D., GELLMAN, M., CASTANEDA, S. F., HU, F. B., TUCKER, K. L., SIEGA-RIZ, A. M. & KAPLAN, R. C. 2018. Diet quality, inflammation, and the ankle brachial index in adults with or without cardiometabolic conditions. *Clin Nutr*, 37, 1332-1339.
- MATTIOLI, A. V., PALMIERO, P., MANFRINI, O., PUDDU, P. E., NODARI, S., DEI CAS, A., MERCURO, G., SCRUTINIO, D., PALERMO, P., SCIOMER, S., DI FRANCESCO, S., NOVO, G., NOVO, S., PEDRETTI, R. F. E., ZITO, A., PARATI, G., PEDRINELLI, R., FARINETTI, A., MAIELLO, M., MOSCUCCI, F., TENAGLIA, R. L., SUCATO, V., TRIGGIANI, M., CUGUSI, L., SCICCHITANO, P., SABA, P. S. & CICCONE, M. M. 2017. Mediterranean diet impact on cardiovascular diseases: a narrative review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 18, 925-935.
- MAZIDI, M., WONG, N. D., KATSIKI, N., MIKHAILIDIS, D. P. & BANACH, M. 2017. Dietary patterns, plasma vitamins and Trans fatty acids are associated with peripheral artery disease. *Lipids Health Dis*, 16, 254.
- MAZZA, E., FERRO, Y., LAMPRINOUDI, T., GAZZARUSO, C., DOLDO, P., PUJIA, A. & MONTALCINI, T. 2018. Relationship between high sodium and low PUFA intake and carotid atherosclerosis in elderly women. *Exp Gerontol*, 108, 256-261.
- MEITAL, L. T., SANDOW, S. L., CALDER, P. C. & RUSSELL, F. D. 2017. Abdominal aortic aneurysm and omega-3 polyunsaturated fatty acids:

- Mechanisms, animal models, and potential treatment. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 118, 1-9.
- MELAMED, M. L., MUNTNER, P., MICHOS, E. D., URIBARRI, J., WEBER, C., SHARMA, J. & RAGGI, P. 2008. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease: results from NHANES 2001 to 2004. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 28, 1179-85.
- MERCHANT, A. T., HU, F. B., SPIEGELMAN, D., WILLETT, W. C., RIMM, E. B. & ASCHERIO, A. 2003a. Dietary fiber reduces peripheral arterial disease risk in men. *J Nutr*, 133, 3658-63.
- MERCHANT, A. T., HU, F. B., SPIEGELMAN, D., WILLETT, W. C., RIMM, E. B. & ASCHERIO, A. 2003b. The use of B vitamin supplements and peripheral arterial disease risk in men are inversely related. *J Nutr*, 133, 2863-7.
- MESCHIA, J. F., BUSHNELL, C., BODEN-ALBALA, B., BRAUN, L. T., BRAVATA, D. M., CHATURVEDI, S., CREAGER, M. A., ECKEL, R. H., ELKIND, M. S., FORNAGE, M., GOLDSTEIN, L. B., GREENBERG, S. M., HORVATH, S. E., IADECOLA, C., JAUCH, E. C., MOORE, W. S. & WILSON, J. A. 2014. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 45, 3754-832.
- MICHA, R., PENALVO, J. L., CUDHEA, F., IMAMURA, F., REHM, C. D. & MOZAFFARIAN, D. 2017. Association Between Dietary Factors and Mortality From Heart Disease, Stroke, and Type 2 Diabetes in the United States. *Jama*, 317, 912-924.
- MIKKILA, V., RASANEN, L., LAAKSONEN, M. M., JUONALA, M., VIKARI, J., PIETINEN, P. & RAITAKARI, O. T. 2009. Long-term dietary patterns and carotid artery intima media thickness: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Br J Nutr*, 102, 1507-12.
- MILLER, E. R., 3RD, PASTOR-BARRIUSO, R., DALAL, D., RIEMERSMA, R. A., APPEL, L. J. & GUALLAR, E. 2005. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*, 142, 37-46.
- MITA, T., WATADA, H., OGIHARA, T., NOMIYAMA, T., OGAWA, O., KINOSHITA, J., SHIMIZU, T., HIROSE, T., TANAKA, Y. & KAWAMORI, R. 2007. Eicosapentaenoic acid reduces the progression of carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*, 191, 162-7.
- MIZOBUCHI, K., JUJO, K., MINAMI, Y., ISHIDA, I., NAKAO, M. & HAGIWARA, N. 2019. The Baseline Nutritional Status Predicts Long-Term Mortality in Patients Undergoing Endovascular Therapy. *Nutrients*, 11.
- MIZZI, A., CASSAR, K., BOWEN, C. & FORMOSA, C. 2019. The progression rate of peripheral arterial disease in patients with intermittent claudication: a systematic review. *J Foot Ankle Res*, 12, 40.
- MOORE, L. V., DODD, K. W., THOMPSON, F. E., GRIMM, K. A., KIM, S. A. & SCANLON, K. S. 2015. Using Behavioral Risk Factor Surveillance System Data to Estimate the Percentage of the Population Meeting US Department of Agriculture Food Patterns Fruit and Vegetable Intake Recommendations. *Am J Epidemiol*, 181, 979-88.
- MUGHAL, M. M., KHAN, M. K., DEMARCO, J. K., MAJID, A., SHAMOUN, F. & ABELA, G. S. 2011. Symptomatic and asymptomatic carotid artery plaque. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 9, 1315-30.
- MURIE-FERNANDEZ, M., IRIMIA, P., TOLEDO, E., MARTINEZ-VILA, E., BUIL-COSIALES, P., SERRANO-MARTINEZ, M., RUIZ-GUTIERREZ, V., ROS,

- E., ESTRUCH, R. & MARTINEZ-GONZALEZ, M. A. 2011. Carotid intima-media thickness changes with Mediterranean diet: a randomized trial (PREDIMED-Navarra). *Atherosclerosis*, 219, 158-62.
- NAGLER, R. H. 2014. Adverse outcomes associated with media exposure to contradictory nutrition messages. *J Health Commun*, 19, 24-40.
- NAQVI, A. Z., DAVIS, R. B. & MUKAMAL, K. J. 2012. Dietary fatty acids and peripheral artery disease in adults. *Atherosclerosis*, 222, 545-50.
- NAQVI, A. Z., DAVIS, R. B. & MUKAMAL, K. J. 2014. Nutrient intake and peripheral artery disease in adults: key considerations in cross-sectional studies. *Clin Nutr*, 33, 443-7.
- NEC/AERZTEBLATT.DE. 2019. *Nutri-Score könnte Todesfälle reduzieren* [Online]. Berlin: Deutsches Ärzteblatt. <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/105552/Nutri-Score-koennte-Todesfaelle-reduzieren> [Stand 13.03.2020].
- NEHLER, M. R., DUVAL, S., DIAO, L., ANNEX, B. H., HIATT, W. R., ROGERS, K., ZAKHARYAN, A. & HIRSCH, A. T. 2014. Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischemia in an insured national population. *J Vasc Surg*, 60, 686-95.e2.
- NETTLETON, J. A., SCHULZE, M. B., JIANG, R., JENNY, N. S., BURKE, G. L. & JACOBS, D. R., JR. 2008. A priori-defined dietary patterns and markers of cardiovascular disease risk in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr*, 88, 185-94.
- NEUMANN, A., LINDHOLM, L., NORBERG, M., SCHOFFER, O., KLUG, S. J. & NORSTROM, F. 2017. The cost-effectiveness of interventions targeting lifestyle change for the prevention of diabetes in a Swedish primary care and community based prevention program. *Eur J Health Econ*, 18, 905-919.
- NHLBI. 2006. *Your Guide to Lowering Your Blood Pressure with DASH* [Online]. National Heart, Lung, and Blood Institute. <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/all-publications-and-resources/your-guide-lowering-your-blood-pressure-dash> [Stand 20.09.2019].
- NORDKVIST, S., SONESTEDT, E. & ACOSTA, S. 2018. Adherence to diet recommendations and risk of abdominal aortic aneurysm in the Malmo Diet and Cancer Study. *Sci Rep*, 8, 2017.
- NORGREN, L., HIATT, W. R., DORMANDY, J. A., HIRSCH, A. T., JAFF, M. R., DIEHM, C., BAUMGARTNER, I. & BELCH, J. J. 2010. The next 10 years in the management of peripheral artery disease: perspectives from the 'PAD 2009' Conference. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 40, 375-80.
- NORMAN, P. E., JAMROZIK, K., LAWRENCE-BROWN, M. M., LE, M. T., SPENCER, C. A., TUOHY, R. J., PARSONS, R. W. & DICKINSON, J. A. 2004. Population based randomised controlled trial on impact of screening on mortality from abdominal aortic aneurysm. *Bmj*, 329, 1259.
- NOSOVA, E. V., BARTEL, K., CHONG, K. C., ALLEY, H. F., CONTE, M. S., OWENS, C. D. & GRENON, S. M. 2015. Analysis of nutritional habits and intake of polyunsaturated fatty acids in veterans with peripheral arterial disease. *Vasc Med*, 20, 432-8.
- O'DONNELL, M. J., XAVIER, D., LIU, L., ZHANG, H., CHIN, S. L., RAO-MELACINI, P., RANGARAJAN, S., ISLAM, S., PAIS, P., MCQUEEN, M. J., MONDO, C., DAMASCENO, A., LOPEZ-JARAMILLO, P., HANKEY, G. J., DANS, A. L., YUSOFF, K., TRUELSEN, T., DIENER, H. C., SACCO, R. L., RYGLEWICZ, D., CZLONKOWSKA, A., WEIMAR, C., WANG, X. & YUSUF, S. 2010. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic

- stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*, 376, 112-23.
- OLIVER-WILLIAMS, C., SWEETING, M. J., JACOMELLI, J., SUMMERS, L., STEVENSON, A., LEES, T. & EARNSHAW, J. J. 2019. Safety of Men With Small and Medium Abdominal Aortic Aneurysms Under Surveillance in the NAAASP. *Circulation*, 139, 1371-1380.
- OLIVER-WILLIAMS, C., SWEETING, M. J., TURTON, G., PARKIN, D., COOPER, D., RODD, C., THOMPSON, S. G. & EARNSHAW, J. J. 2018. Lessons learned about prevalence and growth rates of abdominal aortic aneurysms from a 25-year ultrasound population screening programme. *Br J Surg*, 105, 68-74.
- PEACOCK, M. R., FARBER, A., ESLAMI, M. H., KALISH, J. A., RYBIN, D., DOROS, G., SHAH, N. K. & SIRACUSE, J. J. 2017. Hypoalbuminemia Predicts Perioperative Morbidity and Mortality after Infrainguinal Lower Extremity Bypass for Critical Limb Ischemia. *Ann Vasc Surg*, 41, 169-175.e4.
- PENDERS, B., WOLTERS, A., FESKENS, E. F., BROUNS, F., HUBER, M., MAECKELBERGHE, E. L. M., NAVIS, G., OCKHUIZEN, T., PLAT, J., SIKKEMA, J., STASSE-WOLTHUIS, M., VAN 'T VEER, P., VERWEIJ, M. & DE VRIES, J. 2017. Capable and credible? Challenging nutrition science. *Eur J Nutr*, 56, 2009-2012.
- PETERSEN, K. S., CLIFTON, P. M. & KEOGH, J. B. 2014. The association between carotid intima media thickness and individual dietary components and patterns. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 24, 495-502.
- PETERSEN, K. S., KEOGH, J. B., LISTER, N. B. & CLIFTON, P. M. 2018. Dietary quality and carotid intima media thickness in type 1 and type 2 diabetes: Follow-up of a randomised controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 28, 830-838.
- PINCEMAIL, J., DEFRAIGNE, J. O., COURTOIS, A., ALBERT, A., CHERAMY-BIEN, J. P. & SAKALIHASAN, N. 2018. Abdominal Aortic Aneurysm (AAA): Is There a Role for the Prevention and Therapy Using Antioxidants? *Curr Drug Targets*, 19, 1256-1264.
- PINCEMAIL, J., VANBELLE, S., DEGRUNE, F., CHERAMY-BIEN, J. P., CHARLIER, C., CHAPELLE, J. P., GIET, D., COLLETTE, G., ALBERT, A. & DEFRAIGNE, J. O. 2011. Lifestyle Behaviours and Plasma Vitamin C and beta-Carotene Levels from the ELAN Population (Liege, Belgium). *J Nutr Metab*, 2011, 494370.
- PRASAD, K. 2015. Pathophysiology and Medical Treatment of Carotid Artery Stenosis. *Int J Angiol*, 24, 158-72.
- QIN, X., XU, M., ZHANG, Y., LI, J., XU, X., WANG, X., XU, X. & HUO, Y. 2012. Effect of folic acid supplementation on the progression of carotid intima-media thickness: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*, 222, 307-13.
- RAZZOUK, L., ROCKMAN, C. B., PATEL, M. R., GUO, Y., ADELMAN, M. A., RILES, T. S. & BERGER, J. S. 2015. Co-existence of vascular disease in different arterial beds: Peripheral artery disease and carotid artery stenosis-Data from Life Line Screening((R)). *Atherosclerosis*, 241, 687-91.
- RECIO-RODRIGUEZ, J. I., GARCIA-YU, I. A., ALONSO-DOMINGUEZ, R., MADERUELO-FERNANDEZ, J. A., PATINO-ALONSO, M. C., AGUDO-CONDE, C., SANCHEZ-AGUADERO, N., RAMOS, R., MARTI, R., RODRIGUEZ-SANCHEZ, E., GOMEZ-MARCOS, M. A. & GARCIA-ORTIZ,

- L. 2017. Diet quality and carotid atherosclerosis in intermediate cardiovascular risk individuals. *Nutr J*, 16, 40.
- RICOTTA, J. J., ABURAHMA, A., ASCHER, E., ESKANDARI, M., FARIES, P. & LAL, B. K. 2011. Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease. *J Vasc Surg*, 54, e1-31.
- ROBERT KOCH-INSTITUT (HRSG) 2008. Ernährungsfragebogen der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland - DEGS. RKI, Berlin: Robert Koch-Institut.
- ROBERT KOCH-INSTITUT (HRSG). 2015. *Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis*. [Online]. RKI, Berlin: Robert Koch Institut. www.gbe-bund.de/pdf/GESBER2015.pdf [Stand 20.09.2019].
- ROCKMAN, C. B., HOANG, H., GUO, Y., MALDONADO, T. S., JACOBOWITZ, G. R., TALISHINSKIY, T., RILES, T. S. & BERGER, J. S. 2013. The prevalence of carotid artery stenosis varies significantly by race. *J Vasc Surg*, 57, 327-37.
- RODRIGUEZ-LEYVA, D., RODRIGUEZ-PORTELLES, A., WEIGHELL, W., GUZMAN, R., MADDAFORD, T. G. & PIERCE, G. N. 2019. The effects of dietary flaxseed on cardiac arrhythmias and claudication in patients with peripheral arterial disease (1). *Can J Physiol Pharmacol*, 97, 557-561.
- RODRIGUEZ-LEYVA, D., WEIGHELL, W., EDEL, A. L., LAVALLEE, R., DIBROV, E., PINNEKER, R., MADDAFORD, T. G., RAMJIWAN, B., ALIANI, M., GUZMAN, R. & PIERCE, G. N. 2013. Potent antihypertensive action of dietary flaxseed in hypertensive patients. *Hypertension*, 62, 1081-9.
- ROTH, G. A., JOHNSON, C., ABAJOBIR, A., ABD-ALLAH, F., ABERA, S. F., ABYU, G., AHMED, M., AKSUT, B., ALAM, T., ALAM, K., ALLA, F., ALVIS-GUZMAN, N., AMROCK, S., ANSARI, H., ARNLOV, J., ASAYESH, H., ATEY, T. M., AVILA-BURGOS, L., AWASTHI, A., BANERJEE, A., BARAC, A., BARNIGHAUSEN, T., BARREGARD, L., BEDI, N., BELAY KETEMA, E., BENNETT, D., BERHE, G., BHUTTA, Z., BITEW, S., CARAPETIS, J., CARRERO, J. J., MALTA, D. C., CASTANEDA-ORJUELA, C. A., CASTILLO-RIVAS, J., CATALA-LOPEZ, F., CHOI, J. Y., CHRISTENSEN, H., CIRILLO, M., COOPER, L., JR., CRIQUI, M., CUNDIFF, D., DAMASCENO, A., DANDONA, L., DANDONA, R., DAVLETOV, K., DHARMARATNE, S., DORAIRAJ, P., DUBEY, M., EHRENKRANZ, R., EL SAYED ZAKI, M., FARAON, E. J. A., ESTEGHAMATI, A., FARID, T., FARVID, M., FEIGIN, V., DING, E. L., FOWKES, G., GEBREHIWOT, T., GILLUM, R., GOLD, A., GONA, P., GUPTA, R., HABTEWOLD, T. D., HAFEZI-NEJAD, N., HAILU, T., HAILU, G. B., HANKEY, G., HASSEN, H. Y., ABATE, K. H., HAVMOELLER, R., HAY, S. I., HORINO, M., HOTEZ, P. J., JACOBSEN, K., JAMES, S., JAVANBAKHT, M., JEEMON, P., JOHN, D., JONAS, J., KALKONDE, Y., KARIMKHANI, C., KASAEIAN, A., KHADER, Y., KHAN, A., KHANG, Y. H., KHERA, S., KHOJA, A. T., KHUBCHANDANI, J., KIM, D., KOLTE, D., KOSEN, S., KROHN, K. J., KUMAR, G. A., KWAN, G. F., LAL, D. K., LARSSON, A., LINN, S., LOPEZ, A., LOTUFO, P. A., EL RAZEK, H. M. A., et al. 2017. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*, 70, 1-25.
- RUIZ-CANELA, M., ESTRUCH, R., CORELLA, D., SALAS-SALVADO, J. & MARTINEZ-GONZALEZ, M. A. 2014. Association of Mediterranean diet

- with peripheral artery disease: the PREDIMED randomized trial. *Jama*, 311, 415-7.
- RUIZ-CANELA, M. & MARTINEZ-GONZALEZ, M. A. 2014. Lifestyle and dietary risk factors for peripheral artery disease. *Circ J*, 78, 553-9.
- SAHA, S., CARLSSON, K. S., GERDTHAM, U. G., ERIKSSON, M. K., HAGBERG, L., ELIASSON, M. & JOHANSSON, P. 2013. Are lifestyle interventions in primary care cost-effective?--An analysis based on a Markov model, differences-in-differences approach and the Swedish Bjorknas study. *PLoS One*, 8, e80672.
- SALA-VILA, A., COFAN, M., PEREZ-HERAS, A., NUNEZ, I., GILABERT, R., JUNYENT, M., MATEO-GALLEGO, R., CENARRO, A., CIVEIRA, F. & ROS, E. 2010. Fatty acids in serum phospholipids and carotid intima-media thickness in Spanish subjects with primary dyslipidemia. *Am J Clin Nutr*, 92, 186-93.
- SALA-VILA, A., ROMERO-MAMANI, E. S., GILABERT, R., NUNEZ, I., DE LA TORRE, R., CORELLA, D., RUIZ-GUTIERREZ, V., LOPEZ-SABATER, M. C., PINTO, X., REKONDO, J., MARTINEZ-GONZALEZ, M. A., ESTRUCH, R. & ROS, E. 2014. Changes in ultrasound-assessed carotid intima-media thickness and plaque with a Mediterranean diet: a substudy of the PREDIMED trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 34, 439-45.
- SALOMON DU MONT, L., LECLERC, B., MORGANT, M. C., BESCH, G., LAUBRIET, A., STEINMETZ, E. & RINCKENBACH, S. 2017. Impact of Nutritional State on Critical Limb Ischemia Early Outcomes (DENUCRITICC Study). *Ann Vasc Surg*, 45, 10-15.
- SAMPSON, U. K., NORMAN, P. E., FOWKES, F. G., ABOYANS, V., SONG, Y., HARRELL, F. E., JR., FOROUZANFAR, M. H., NAGHAVI, M., DENENBERG, J. O., MCDERMOTT, M. M., CRIQUI, M. H., MENSAH, G. A., EZZATI, M. & MURRAY, C. 2014. Estimation of global and regional incidence and prevalence of abdominal aortic aneurysms 1990 to 2010. *Glob Heart*, 9, 159-70.
- SAMSON, R. H., YUNGST, Z. & SHOWALTER, D. P. 2004. Homocysteine, a risk factor for carotid atherosclerosis, is not a risk factor for early recurrent carotid stenosis following carotid endarterectomy. *Vasc Endovascular Surg*, 38, 345-8.
- SARTIPY, F., SIGVANT, B., LUNDIN, F. & WAHLBERG, E. 2018. Ten Year Mortality in Different Peripheral Arterial Disease Stages: A Population Based Observational Study on Outcome. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 55, 529-536.
- SCHMID, S., TSANTILAS, P., KNAPPICH, C., KALLMAYER, M., KONIG, T., BREITKREUZ, T., ZIMMERMANN, A., KÜHNEL, A. & ECKSTEIN, H. H. 2017. Risk of Inhospital Stroke or Death Is Associated With Age But Not Sex in Patients Treated With Carotid Endarterectomy for Asymptomatic or Symptomatic Stenosis in Routine Practice: Secondary Data Analysis of the Nationwide German Statutory Quality Assurance Database From 2009 to 2014. *J Am Heart Assoc*, 6.
- SELHUB, J. 2008. Public health significance of elevated homocysteine. *Food Nutr Bull*, 29, S116-25.
- SELHUB, J., JACQUES, P. F., BOSTOM, A. G., D'AGOSTINO, R. B., WILSON, P. W., BELANGER, A. J., O'LEARY, D. H., WOLF, P. A., SCHAEFER, E. J. & ROSENBERG, I. H. 1995. Association between plasma homocysteine

- concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med*, 332, 286-91.
- SHAI, I., SPENCE, J. D., SCHWARZFUCHS, D., HENKIN, Y., PARRAGA, G., RUDICH, A., FENSTER, A., MALLETT, C., LIEL-COHEN, N., TIROSH, A., BOLOTIN, A., THIERY, J., FIEDLER, G. M., BLUHER, M., STUMVOLL, M. & STAMPFER, M. J. 2010. Dietary intervention to reverse carotid atherosclerosis. *Circulation*, 121, 1200-8.
- SHIRAKI, T., IIDA, O., TAKAHARA, M., MASUDA, M., OKAMOTO, S., ISHIHARA, T., NANTO, K., KANDA, T., FUJITA, M. & UEMATSU, M. 2016. The Geriatric Nutritional Risk Index is Independently Associated with Prognosis in Patients with Critical Limb Ischemia Following Endovascular Therapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 52, 218-24.
- SIERVO, M., LARA, J., CHOWDHURY, S., ASHOR, A., OGGIONI, C. & MATHERS, J. C. 2015. Effects of the Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) diet on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*, 113, 1-15.
- SONG, P., RUDAN, D., ZHU, Y., FOWKES, F. J. I., RAHIMI, K., FOWKES, F. G. R. & RUDAN, I. 2019. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis. *Lancet Glob Health*, 7, e1020-e1030.
- SPENCE, J. D. 2019. Nutrition and Risk of Stroke. *Nutrients*, 11.
- SPENCE, J. D. 2020. Asymptomatic Carotid Stenosis: High Risk With Suboptimal Treatment: Re: Five Year Outcomes in Men Screened for Carotid Artery Stenosis at 65 Years of Age: A Population Based Cohort Study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 59, 151.
- SPENCE, J. D., JENKINS, D. J. & DAVIGNON, J. 2012. Egg yolk consumption and carotid plaque. *Atherosclerosis*, 224, 469-73.
- SPENCE, J. D., JENKINS, D. J. & DAVIGNON, J. 2013. Egg yolk consumption, smoking and carotid plaque: reply to letters to the Editor by Sean Lucan and T Dylan Olver et al. *Atherosclerosis*, 227, 189-91.
- SPENCER, S. M., TROWER, A. J., JIA, X., SCOTT, D. J. A. & GREENWOOD, D. C. 2017. Meta-analysis of the association between alcohol consumption and abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg*, 104, 1756-1764.
- STACKELBERG, O., BJORCK, M., LARSSON, S. C., ORSINI, N. & WOLK, A. 2013. Fruit and vegetable consumption with risk of abdominal aortic aneurysm. *Circulation*, 128, 795-802.
- STACKELBERG, O., BJORCK, M., LARSSON, S. C., ORSINI, N. & WOLK, A. 2014. Alcohol consumption, specific alcoholic beverages, and abdominal aortic aneurysm. *Circulation*, 130, 646-52.
- STEFFEN, B. T., GUAN, W., STEIN, J. H., TATTERSALL, M. C., KAUFMAN, J. D., SANDFORT, V., SZKLO, M. & TSAI, M. Y. 2018. Plasma n-3 and n-6 Fatty Acids Are Differentially Related to Carotid Plaque and Its Progression: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 38, 653-659.
- STOBEROCK, K., KOLBEL, T., ATLIHAN, G., DEBUS, E. S., TSILIMPARIS, N., LARENA-AVELLANEDA, A., BEHRENDT, C. A. & WIPPER, S. 2018. Gender differences in abdominal aortic aneurysm therapy - a systematic review. *Vasa*, 47, 267-271.
- STRAZZULLO, P., D'ELIA, L., KANDALA, N. B. & CAPPUCCHIO, F. P. 2009. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *Bmj*, 339, b4567.

- SUCKOW, B., SCHANZER, A. S., HOEL, A. W., WYERS, M., MARONE, L. K., VEERASWAMY, R. K. & NOLAN, B. W. 2016. A national survey of disease-specific knowledge in patients with an abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*, 63, 1156-62.
- SUGIURA, T., YOSHIKAWA, D., ISHII, H., SUZUKI, S., KUMAGAI, S., INOUE, Y., OKUMURA, S., ISOBE, S., HAYASHI, M., ANDO, H., AMANO, T. & MUROHARA, T. 2014. Relation of omega-3 fatty acid and C-reactive protein to peripheral artery disease in patients with coronary artery disease. *Heart Vessels*, 29, 449-55.
- SVENSJÖ, S., BJORCK, M. & WANHAINEN, A. 2014. Editor's choice: five-year outcomes in men screened for abdominal aortic aneurysm at 65 years of age: a population-based cohort study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 47, 37-44.
- SZABO DE EDELENYI, F., EGNELL, M., GALAN, P., DRUESNE-PECOLLO, N., HERCBERG, S. & JULIA, C. 2019. Ability of the Nutri-Score front-of-pack nutrition label to discriminate the nutritional quality of foods in the German food market and consistency with nutritional recommendations. *Arch Public Health*, 77, 28.
- THOMPSON, S. G., ASHTON, H. A., GAO, L., BUXTON, M. J. & SCOTT, R. A. 2012. Final follow-up of the Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) randomized trial of abdominal aortic aneurysm screening. *Br J Surg*, 99, 1649-56.
- TODD, K. S., HUDES, M. & CALLOWAY, D. H. 1983. Food intake measurement: problems and approaches. *Am J Clin Nutr*, 37, 139-46.
- TOGHILL, B. J., SARATZIS, A. & BOWN, M. J. 2017. Abdominal aortic aneurysm—an independent disease to atherosclerosis? *Cardiovasc Pathol*, 27, 71-75.
- TORNWALL, M. E., VIRTAMO, J., HAUKKA, J. K., ALBANES, D. & HUTTUNEN, J. K. 2001. Alpha-tocopherol (vitamin E) and beta-carotene supplementation does not affect the risk for large abdominal aortic aneurysm in a controlled trial. *Atherosclerosis*, 157, 167-73.
- TÖRNWALL, M. E., VIRTAMO, J., HAUKKA, J. K., ARO, A., ALBANES, D. & HUTTUNEN, J. K. 2000. Prospective Study of Diet, Lifestyle, and Intermittent Claudication in Male Smokers. *American Journal of Epidemiology*, 151, 892-901.
- TRENNER, M., KÜHNL, A., REUTERSBERG, B., SALVERMOSER, M. & ECKSTEIN, H. H. 2018. Nationwide analysis of risk factors for in-hospital mortality in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg*, 105, 379-387.
- ULLERY, B. W., HALLETT, R. L. & FLEISCHMANN, D. 2018. Epidemiology and contemporary management of abdominal aortic aneurysms. *Abdom Radiol (NY)*, 43, 1032-1043.
- ULUG, P., POWELL, J. T., SWEETING, M. J., BOWN, M. J. & THOMPSON, S. G. 2016. Meta-analysis of the current prevalence of screen-detected abdominal aortic aneurysm in women. *Br J Surg*, 103, 1097-104.
- USDA. 2019a. *Eggs, Grade A, Large, egg whole (Foundation, 748967)* [Online]. USDA - U.S. Department of Agriculture. <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/748967/nutrients> [Stand 13.03.2020].
- USDA. 2019b. *McDONALD'S, BIG MAC (SR Legacy, 170720)* [Online]. USDA - U.S. Department of Agriculture. <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/170720/nutrients> [Stand 13.03.2020].

- VAIDYA, A., BENTLEY-LEWIS, R., JEUNEMAITRE, X., ADLER, G. K. & WILLIAMS, J. S. 2009. Dietary sodium alters the prevalence of electrocardiogram determined left ventricular hypertrophy in hypertension. *Am J Hypertens*, 22, 669-73.
- VAN ZANTEN, A. R. 2013. Nutrition barriers in abdominal aortic surgery: a multimodal approach for gastrointestinal dysfunction. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 37, 172-7.
- VANDEVIJVERE, S. & VANDERLEE, L. 2019. Effect of Formulation, Labelling, and Taxation Policies on the Nutritional Quality of the Food Supply. *Curr Nutr Rep*, 8, 240-249.
- VENERMO, M., WANG, G., SEDRAKYAN, A., MAO, J., ELDRUP, N., DEMARTINO, R., MANI, K., ALTREUTHER, M., BEILES, B., MENYHEI, G., DANIELSSON, G., THOMSON, I., HELLER, G., SETACCI, C., BJORCK, M. & CRONENWETT, J. 2017. Editor's Choice - Carotid Stenosis Treatment: Variation in International Practice Patterns. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 53, 511-519.
- VENN, B. J. & GREEN, T. J. 2007. Glycemic index and glycemic load: measurement issues and their effect on diet-disease relationships. *Eur J Clin Nutr*, 61 Suppl 1, S122-31.
- WANG, D. D., LI, Y., AFSHIN, A., SPRINGMANN, M., MOZAFFARIAN, D., STAMPFER, M. J., HU, F. B., MURRAY, C. J. L. & WILLETT, W. C. 2019. Global Improvement in Dietary Quality Could Lead to Substantial Reduction in Premature Death. *J Nutr*, 149, 1065-1074.
- WANG, X., LI, W., SONG, F., WANG, L., FU, Q., CAO, S., GAN, Y., ZHANG, W., YUE, W., YAN, F., SHI, W., WANG, X., ZHANG, H., ZHANG, H., WANG, Z. & LU, Z. 2018. Carotid Atherosclerosis Detected by Ultrasonography: A National Cross-Sectional Study. *J Am Heart Assoc*, 7.
- WANHAINEN, A., HULTGREN, R., LINNE, A., HOLST, J., GOTTSATER, A., LANGENSKIOLD, M., SMIDFELT, K., BJORCK, M. & SVENSJO, S. 2016. Outcome of the Swedish Nationwide Abdominal Aortic Aneurysm Screening Program. *Circulation*, 134, 1141-1148.
- WEAVER, C. M. & MILLER, J. W. 2017. Challenges in conducting clinical nutrition research. *Nutr Rev*, 75, 491-499.
- WESTVIK, T. S., KRAUSE, L. K., PRADHAN, S., WESTVIK, H. H., MALONEY, S. P., RUTLAND, R., KUDO, F. A., MUTO, A., LEITE, J. O., CHA, C., GUSBERG, R. J. & DARDIK, A. 2006. Malnutrition after vascular surgery: are patients with chronic renal failure at increased risk? *Am J Surg*, 192, e22-7.
- WHO. 2018. *e-Library of Evidence for Nutrition Actions (eLENA)* [Online]. World Health Organization. https://www.who.int/elena/titles/fruit_vegetables_ncds/en/ [Stand 20.09.2019].
- WILMINK, A. B., WELCH, A. A., QUICK, C. R., BURNS, P. J., HUBBARD, C. S., BRADBURY, A. W. & DAY, N. E. 2004. Dietary folate and vitamin B6 are independent predictors of peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg*, 39, 513-6.
- WOHLAUER, M., BRIER, C., KURAMOCHI, Y. & EAGLETON, M. 2017. Preoperative Hypoalbuminemia is a Risk Factor for Early and Late Mortality in Patients Undergoing Endovascular Juxtarenal and Thoracoabdominal Aortic Aneurysm Repair. *Ann Vasc Surg*, 42, 198-204.

- WOO, S. Y., JOH, J. H., HAN, S. A. & PARK, H. C. 2017. Prevalence and risk factors for atherosclerotic carotid stenosis and plaque: A population-based screening study. *Medicine (Baltimore)*, 96, e5999.
- YOKOYAMA, M., WATANABE, T., OTAKI, Y., WATANABE, K., TOSHIMA, T., SUGAI, T., TAKAHASHI, T., KINOSHITA, D., TAMURA, H., NISHIYAMA, S., TAKAHASHI, H., ARIMOTO, T., SHISHIDO, T., YAMAUCHI, S., YAMANAKA, T., MIYAMOTO, T. & KUBOTA, I. 2018. Impact of Objective Malnutrition Status on the Clinical Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease Following Endovascular Therapy. *Circ J*, 82, 847-856.
- ZEILSTRA, D., YOUNES, J. A., BRUMMER, R. J. & KLEEREBEZEM, M. 2018. Perspective: Fundamental Limitations of the Randomized Controlled Trial Method in Nutritional Research: The Example of Probiotics. *Adv Nutr*, 9, 561-571.
- ZHONG, V. W., VAN HORN, L., CORNELIS, M. C., WILKINS, J. T., NING, H., CARNETHON, M. R., GREENLAND, P., MENTZ, R. J., TUCKER, K. L., ZHAO, L., NORWOOD, A. F., LLOYD-JONES, D. M. & ALLEN, N. B. 2019. Associations of Dietary Cholesterol or Egg Consumption With Incident Cardiovascular Disease and Mortality. *Jama*, 321, 1081-1095.
- ZHU, Y., ZHANG, Y., LING, W., FENG, D., WEI, X., YANG, C. & MA, J. 2011. Fruit consumption is associated with lower carotid intima-media thickness and C-reactive protein levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Diet Assoc*, 111, 1536-42.

10 Anhang

10.1 Tabellarische Darstellung eines Food-Frequency-Questionnaires (FFQ)

Beispielhafte Darstellung eines Verzehrshäufigkeitsfragebogens (Food-Frequency-Questionnaire). Dieser Fragebogen wurde vom Robert Koch-Institut in der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) eingesetzt und erfasst die Verzehrshäufigkeit und die entsprechenden Portionsgrößen, die die Studienteilnehmer in den letzten vier Wochen konsumiert haben (Robert Koch-Institut (Hrsg) 2008). Enthalten sind insgesamt 53 Lebensmittelgruppen und 127 Fragen.

Wann sind Sie geboren?				Welches Geschlecht haben Sie?	
Monat		Jahr		<input type="checkbox"/> Männlich	<input type="checkbox"/> Weiblich
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>		

1	Wie oft haben Sie Milch (einschließlich Milch für Kaffee, Müsli) getrunken?
	<input type="checkbox"/> Nie (weiter mit Frage 2) <input type="checkbox"/> 1 Mal im Monat <input type="checkbox"/> 2-3 Mal im Monat <input type="checkbox"/> 1-2 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 3-4 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 5-6 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 1 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 2 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 3 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 4-5 Mal am Tag <input type="checkbox"/> Öfter als 5 Mal am Tag
1a	Wenn Sie Milch trinken, wie viel trinken Sie davon meistens?
	<input type="checkbox"/> ½ Glas (oder weniger) <input type="checkbox"/> 1 Glas (200 ml) <input type="checkbox"/> 2 Gläser <input type="checkbox"/> 3 Gläser <input type="checkbox"/> 4 Gläser (oder mehr)
1b	Welche Art von Milch trinken Sie meistens?
	<input type="checkbox"/> Vollmilch (min. 3,5% Fett) <input type="checkbox"/> Fettarme Milch (1,5% Fett) <input type="checkbox"/> Magermilch (max. 0,3% Fett) <input type="checkbox"/> Sojamilch <input type="checkbox"/> Laktosefreie Milch <input type="checkbox"/> Andere

2	Wie oft haben Sie zuckerhaltige Erfrischungsgetränke (z.B. Cola, Limonade, Eistee, Malzbier, Energiegetränke) getrunken? Nicht gemeint sind Light-Getränke.
	<input type="checkbox"/> Nie (weiter mit Frage 3) <input type="checkbox"/> 1 Mal im Monat <input type="checkbox"/> 2-3 Mal im Monat <input type="checkbox"/> 1-2 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 3-4 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 5-6 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 1 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 2 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 3 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 4-5 Mal am Tag <input type="checkbox"/> Öfter als 5 Mal am Tag
2a	Wenn Sie zuckerhaltige Erfrischungsgetränke trinken, wie viel trinken Sie davon meistens?
	<input type="checkbox"/> ½ Glas (oder weniger) <input type="checkbox"/> 1 Glas (200 ml) <input type="checkbox"/> 2 Gläser <input type="checkbox"/> 3 Gläser <input type="checkbox"/> 4 Gläser (oder mehr)

3	Wie oft haben Sie kalorienreduzierte Erfrischungsgetränke (z.B. Light-Getränke) getrunken?
	<input type="checkbox"/> Nie (weiter mit Frage 4) <input type="checkbox"/> 1 Mal im Monat <input type="checkbox"/> 2-3 Mal im Monat <input type="checkbox"/> 1-2 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 3-4 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 5-6 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 1 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 2 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 3 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 4-5 Mal am Tag <input type="checkbox"/> Öfter als 5 Mal am Tag
3a	Wenn Sie kalorienreduzierte Erfrischungsgetränke trinken, wie viel trinken Sie davon meistens?
	<input type="checkbox"/> ½ Glas (oder weniger) <input type="checkbox"/> 1 Glas (200 ml) <input type="checkbox"/> 2 Gläser <input type="checkbox"/> 3 Gläser <input type="checkbox"/> 4 Gläser (oder mehr)

4	Wie oft haben Sie Fruchtsaft (z.B. Orangen-, Apfel-, Kirschsaff) getrunken? Gemeint ist auch verdünnter Fruchtsaft.
	<input type="checkbox"/> Nie (weiter mit Frage 5) <input type="checkbox"/> 1 Mal im Monat <input type="checkbox"/> 2-3 Mal im Monat <input type="checkbox"/> 1-2 Mal pro Woche

3-4 Mal pro Woche 5-6 Mal pro Woche 1 Mal am Tag 2 Mal am Tag 3 Mal am Tag 4-5 Mal am Tag Öfter als 5 Mal am Tag

4a Wenn Sie Fruchtsaft trinken, wie viel trinken Sie davon meistens?

½ Glas (oder weniger) 1 Glas (200 ml) 2 Gläser 3 Gläser 4 Gläser (oder mehr)

4b Wie trinken Sie ihren Fruchtsaft meistens?

Unverdünnt Etwa ¼ Saft und ¾ Wasser Etwa ½ Saft und ½ Wasser Etwa ¾ Saft und ¼ Wasser

5 Wie oft haben Sie Gemüsesaft (z.B. Tomaten-, Karottensaft) getrunken? Gemeint ist auch verdünnter Gemüsesaft.

Nie (weiter mit Frage 6) 1 Mal im Monat 2-3 Mal im Monat 1-2 Mal pro Woche 3-4 Mal pro Woche 5-6 Mal pro Woche 1 Mal am Tag 2 Mal am Tag 3 Mal am Tag 4-5 Mal am Tag Öfter als 5 Mal am Tag

5a Wenn Sie Gemüsesaft trinken, wie viel trinken Sie davon meistens?

½ Glas (oder weniger) 1 Glas (200 ml) 2 Gläser 3 Gläser 4 Gläser (oder mehr)

5b Wie trinken Sie ihren Gemüsesaft meistens?

Unverdünnt Etwa ¼ Saft und ¾ Wasser Etwa ½ Saft und ½ Wasser Etwa ¾ Saft und ¼ Wasser

6 Wie oft haben Sie Wasser (Leitungswasser, Mineralwasser, aromatisiertes Wasser) getrunken?

Nie (weiter mit Frage 7) 1 Mal im Monat 2-3 Mal im Monat 1-2 Mal pro Woche 3-4 Mal pro Woche 5-6 Mal pro Woche 1 Mal am Tag 2 Mal am Tag 3 Mal am Tag 4-5 Mal am Tag Öfter als 5 Mal am Tag

6a Wenn Sie Wasser trinken, wie viel trinken Sie davon meistens?

½ Glas (oder weniger) 1 Glas (200 ml) 2 Gläser 3 Gläser 4 Gläser (oder mehr)

7 Wie oft haben Sie Früchte- oder Kräutertee getrunken?

Nie (weiter mit Frage 8) 1 Mal im Monat 2-3 Mal im Monat 1-2 Mal pro Woche 3-4 Mal pro Woche 5-6 Mal pro Woche 1 Mal am Tag 2 Mal am Tag 3 Mal am Tag 4-5 Mal am Tag Öfter als 5 Mal am Tag

7a Wenn Sie Früchte- oder Kräutertee trinken, wie viel trinken Sie davon meistens?

½ Tasse (oder weniger) 1 Tasse (150 ml) 2 Tassen 3 Tassen 4 Tassen (oder mehr)

7b Nehmen Sie üblicherweise Zucker in Ihren Früchte- oder Kräutertee? Nicht gemeint sind Süßstoffe.

Nein Ja, etwa 1 Teelöffel pro Tasse Ja, 2 Teelöffel pro Tasse Ja, 3 Teelöffel (oder mehr) pro Tasse

8 Wie oft haben Sie schwarzen oder grünen Tee getrunken?

Nie (weiter mit Frage 9) 1 Mal im Monat 2-3 Mal im Monat 1-2 Mal pro Woche 3-4 Mal pro Woche 5-6 Mal pro Woche 1 Mal am Tag 2 Mal am Tag 3 Mal am Tag 4-5 Mal am Tag Öfter als 5 Mal am Tag

8a Wenn Sie schwarzen oder grünen Tee trinken, wie viel trinken Sie davon meistens?

½ Tasse (oder weniger) 1 Tasse (150 ml) 2 Tassen 3 Tassen 4 Tassen (oder mehr)

8b Nehmen Sie üblicherweise Zucker in Ihren schwarzen oder grünen Tee? Nicht gemeint sind Süßstoffe.

Nein Ja, etwa 1 Teelöffel pro Tasse Ja, 2 Teelöffel pro Tasse Ja, 3 Teelöffel (oder mehr) pro Tasse

9 Wie oft haben Sie Kaffee (auch Cappuccino, Latte Macchiato, Espresso) getrunken?

Nie (weiter mit Frage 10) 1 Mal im Monat 2-3 Mal im Monat 1-2 Mal pro Woche

3-4 Mal pro Woche 5-6 Mal pro Woche 1 Mal am Tag 2 Mal am Tag 3 Mal am Tag 4-5 Mal am Tag Öfter als 5 Mal am Tag

9a Wenn Sie Kaffee trinken, wie viel trinken Sie davon meistens?

½ Tasse (oder weniger) 1 Tasse 2 Tassen 3 Tassen 4 Tassen (oder mehr)

9b Nehmen Sie üblicherweise Zucker in Ihren Kaffee? Nicht gemeint sind Süßstoffe.

Nein Ja, etwa 1 Teelöffel pro Tasse Ja, 2 Teelöffel pro Tasse Ja, 3 Teelöffel (oder mehr) pro Tasse

10 Wie oft haben Sie Bier (alkoholhaltig) getrunken?

Nie (weiter mit Frage 11) 1 Mal im Monat 2-3 Mal im Monat 1-2 Mal pro Woche 3-4 Mal pro Woche 5-6 Mal pro Woche 1 Mal am Tag 2 Mal am Tag 3 Mal am Tag 4-5 Mal am Tag Öfter als 5 Mal am Tag

10a Wenn Sie Bier trinken, wie viel trinken Sie davon meistens?

½ Flasche (oder weniger) 1 Flasche (330 ml) 2 Flaschen 3 Flaschen 4 Flaschen (oder mehr)

11 Wie oft haben Sie alkoholfreies Bier getrunken?

Nie (weiter mit Frage 12) 1 Mal im Monat 2-3 Mal im Monat 1-2 Mal pro Woche 3-4 Mal pro Woche 5-6 Mal pro Woche 1 Mal am Tag 2 Mal am Tag 3 Mal am Tag 4-5 Mal am Tag Öfter als 5 Mal am Tag

11a Wenn Sie alkoholfreies Bier trinken, wie viel trinken Sie davon meistens?

½ Flasche (oder weniger) 1 Flasche (330 ml) 2 Flaschen 3 Flaschen 4 Flaschen (oder mehr)

12 Wie oft haben Sie Wein, Sekt oder Obstwein getrunken?

Nie (weiter mit Frage 13) 1 Mal im Monat 2-3 Mal im Monat 1-2 Mal pro Woche 3-4 Mal pro Woche 5-6 Mal pro Woche 1 Mal am Tag 2 Mal am Tag 3 Mal am Tag 4-5 Mal am Tag Öfter als 5 Mal am Tag

12a Wenn Sie Wein, Sekt oder Obstwein trinken, wie viel trinken Sie davon meistens?

1 Glas (125 ml) 2 Gläser 3 Gläser 4 Gläser 5 Gläser (oder mehr)

13 Wie oft haben Sie Cocktails oder andere alkoholische Mischgetränke getrunken?

Nie (weiter mit Frage 14) 1 Mal im Monat 2-3 Mal im Monat 1-2 Mal pro Woche 3-4 Mal pro Woche 5-6 Mal pro Woche 1 Mal am Tag 2 Mal am Tag 3 Mal am Tag 4-5 Mal am Tag Öfter als 5 Mal am Tag

13a Wenn Sie Cocktails oder andere alkoholische Mischgetränke trinken, wie viel trinken Sie davon meistens?

½ Getränk (oder weniger) 1 Getränk 2 Getränke 3 Getränke 4 Getränke (oder mehr)

14 Wie oft haben Sie hochprozentige alkoholische Getränke (z.B. Rum, Weinbrand, Likör, klare Schnäpse) getrunken?

Nie (weiter mit Frage 15) 1 Mal im Monat 2-3 Mal im Monat 1-2 Mal pro Woche 3-4 Mal pro Woche 5-6 Mal pro Woche 1 Mal am Tag 2 Mal am Tag 3 Mal am Tag 4-5 Mal am Tag Öfter als 5 Mal am Tag

14a Wenn Sie hochprozentige alkoholische Getränke trinken, wie viel trinken Sie davon meistens?

½ Glas (oder weniger) 1 Glas (2 cl) 2 Gläser 3 Gläser 4 Gläser (oder mehr)

15 Wie oft haben Sie Cornflakes (auch z.B. Choco Pops, Nougat Bits, Fruit Rings) gegessen?

Nie (weiter mit Frage 16) 1 Mal im Monat 2-3 Mal im Monat 1-2 Mal pro Woche 3-4 Mal pro Woche 5-6 Mal pro Woche 1 Mal am Tag 2 Mal am Tag 3 Mal am Tag 4-5 Mal am Tag Öfter als 5 Mal am Tag

15a Wenn Sie Cornflakes essen, wie viel essen Sie davon meistens? Mengenangabe bitte ohne Milch.
 ¼ Schale (oder weniger) ½ Schale 1 Schale 2 Schalen 4 Schalen (oder mehr).
Gemeint ist eine Dessertschale von 150 ml.

16 Wie oft haben Sie Müsli gegessen?
 Nie (weiter mit Frage 17) 1 Mal im Monat 2-3 Mal im Monat 1-2 Mal pro Woche
 3-4 Mal pro Woche 5-6 Mal pro Woche 1 Mal am Tag 2 Mal am Tag 3 Mal am Tag
 4-5 Mal am Tag Öfter als 5 Mal am Tag

16a Wenn Sie Müsli essen, wie viel essen Sie davon meistens? Mengenangabe bitte ohne Milch.
 ¼ Schale (oder weniger) ½ Schale 1 Schale 2 Schalen 4 Schalen (oder mehr).
Gemeint ist eine Dessertschale von 150 ml.

17 Wie oft haben Sie Vollkornbrot oder Vollkornbrötchengegessen?
 Nie (weiter mit Frage 18) 1 Mal im Monat 2-3 Mal im Monat 1-2 Mal pro Woche
 3-4 Mal pro Woche 5-6 Mal pro Woche 1 Mal am Tag 2 Mal am Tag 3 Mal am Tag
 4-5 Mal am Tag Öfter als 5 Mal am Tag

17a Wenn Sie Vollkornbrot oder Vollkornbrötchen essen, wie viel essen Sie davon meistens?
 ½ Scheibe oder ½ Brötchen (oder weniger) 1 Scheibe oder 1 Brötchen 2 Scheiben
oder 2 Brötchen 3 Scheiben oder 3 Brötchen 4 Scheiben (oder mehr)

18 Wie oft haben Sie Graubrot oder Mischbrot gegessen?
 Nie (weiter mit Frage 19) 1 Mal im Monat 2-3 Mal im Monat 1-2 Mal pro Woche
 3-4 Mal pro Woche 5-6 Mal pro Woche 1 Mal am Tag 2 Mal am Tag 3 Mal am Tag
 4-5 Mal am Tag Öfter als 5 Mal am Tag

18a Wenn Sie Graubrot oder Mischbrot essen, wie viel essen Sie davon meistens?
 ½ Scheibe oder ½ Brötchen (oder weniger) 1 Scheibe oder 1 Brötchen 2 Scheiben
oder 2 Brötchen 3 Scheiben oder 3 Brötchen 4 Scheiben (oder mehr)

19 Wie oft haben Sie Weißbrot oder Brötchen (auch Laugenbrötchen, Fladenbrot) gegessen?
 Nie (weiter mit Frage 20) 1 Mal im Monat 2-3 Mal im Monat 1-2 Mal pro Woche
 3-4 Mal pro Woche 5-6 Mal pro Woche 1 Mal am Tag 2 Mal am Tag 3 Mal am Tag
 4-5 Mal am Tag Öfter als 5 Mal am Tag

19a Wenn Sie Weißbrot oder Brötchen essen, wie viel essen Sie davon meistens?
 ½ Scheibe oder ½ Brötchen (oder weniger) 1 Scheibe oder 1 Brötchen 2 Scheiben
oder 2 Brötchen 3 Scheiben oder 3 Brötchen 4 Scheiben (oder mehr)

20 Wie oft haben Sie Butter oder Margarine (auf Brot etc.) gegessen?
 Nie (weiter mit Frage 21) 1 Mal im Monat 2-3 Mal im Monat 1-2 Mal pro Woche
 3-4 Mal pro Woche 5-6 Mal pro Woche 1 Mal am Tag 2 Mal am Tag 3 Mal am Tag
 4-5 Mal am Tag Öfter als 5 Mal am Tag

20a Wenn Sie Butter oder Margarine essen, wie viel essen Sie davon meistens?
 ½ Teelöffel (oder weniger) 1 Teelöffel (gestrichen) 2 Teelöffel (gestrichen)
 3 Teelöffel (gestrichen) 4 Teelöffel (oder mehr)

21 Wie oft haben Sie Frischkäse (z.B. Philadelphia, Hüttenkäse) gegessen?
 Nie (weiter mit Frage 22) 1 Mal im Monat 2-3 Mal im Monat 1-2 Mal pro Woche
 3-4 Mal pro Woche 5-6 Mal pro Woche 1 Mal am Tag 2 Mal am Tag 3 Mal am Tag
 4-5 Mal am Tag Öfter als 5 Mal am Tag

21a Wenn Sie Frischkäse essen, wie viel essen Sie davon meistens?
 ½ Esslöffel (oder weniger) 1 Esslöffel (gestrichen) 2 Esslöffel (gestrichen)

<input type="checkbox"/> 3 Esslöffel (gestrichen) <input type="checkbox"/> 4 Esslöffel (oder mehr)
21b Essen Sie fettarmen Frischkäse?
<input type="checkbox"/> Selten oder nie <input type="checkbox"/> Etwa zur Hälfte <input type="checkbox"/> Überwiegend <input type="checkbox"/> Weiß ich nicht

22 Wie oft haben Sie Käse (Weich-, Schnitt- oder Hartkäse) gegessen?
<input type="checkbox"/> Nie (weiter mit Frage 23) <input type="checkbox"/> 1 Mal im Monat <input type="checkbox"/> 2-3 Mal im Monat <input type="checkbox"/> 1-2 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 3-4 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 5-6 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 1 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 2 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 3 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 4-5 Mal am Tag <input type="checkbox"/> Öfter als 5 Mal am Tag
22a Wenn Sie Käse essen, wie viel essen Sie davon meistens?
<input type="checkbox"/> ½ Scheibe (oder weniger) <input type="checkbox"/> 1 Scheibe <input type="checkbox"/> 2 Scheiben <input type="checkbox"/> 3 Scheiben <input type="checkbox"/> 4 Scheiben (oder mehr)
22b Essen Sie fettarmen Käse?
<input type="checkbox"/> Selten oder nie <input type="checkbox"/> Etwa zur Hälfte <input type="checkbox"/> Überwiegend <input type="checkbox"/> Weiß ich nicht

23 Wie oft haben Sie Quark, Joghurt oder Dickmilch gegessen?
<input type="checkbox"/> Nie (weiter mit Frage 24) <input type="checkbox"/> 1 Mal im Monat <input type="checkbox"/> 2-3 Mal im Monat <input type="checkbox"/> 1-2 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 3-4 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 5-6 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 1 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 2 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 3 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 4-5 Mal am Tag <input type="checkbox"/> Öfter als 5 Mal am Tag
23a Wenn Sie Quark, Joghurt oder Dickmilch essen, wie viel essen Sie davon meistens?
<input type="checkbox"/> ½ Becher (oder weniger) <input type="checkbox"/> 1 Becher (200 g) <input type="checkbox"/> 2 Becher <input type="checkbox"/> 3 Becher <input type="checkbox"/> 4 Becher
23b Essen Sie fettarmen Quark, Joghurt oder fettarme Dickmilch?
<input type="checkbox"/> Selten oder nie <input type="checkbox"/> Etwa zur Hälfte <input type="checkbox"/> Überwiegend <input type="checkbox"/> Weiß ich nicht

24 Wie oft haben Sie Honig oder Marmelade (auch Sirup) gegessen?
<input type="checkbox"/> Nie (weiter mit Frage 25) <input type="checkbox"/> 1 Mal im Monat <input type="checkbox"/> 2-3 Mal im Monat <input type="checkbox"/> 1-2 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 3-4 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 5-6 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 1 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 2 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 3 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 4-5 Mal am Tag <input type="checkbox"/> Öfter als 5 Mal am Tag
24a Wenn Sie Honig oder Marmelade essen, wie viel essen Sie davon meistens?
<input type="checkbox"/> 1 Teelöffel (oder weniger) <input type="checkbox"/> 2 Teelöffel (gehäuft) <input type="checkbox"/> 3 Teelöffel (gehäuft) <input type="checkbox"/> 4 Teelöffel (gehäuft) <input type="checkbox"/> 5 Teelöffel (oder mehr)

25 Wie oft haben Sie Nuss-Nougatcreme gegessen?
<input type="checkbox"/> Nie (weiter mit Frage 26) <input type="checkbox"/> 1 Mal im Monat <input type="checkbox"/> 2-3 Mal im Monat <input type="checkbox"/> 1-2 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 3-4 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 5-6 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 1 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 2 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 3 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 4-5 Mal am Tag <input type="checkbox"/> Öfter als 5 Mal am Tag
25a Wenn Sie Nuss-Nougatcreme essen, wie viel essen Sie davon meistens?
<input type="checkbox"/> 1 Teelöffel (oder weniger) <input type="checkbox"/> 2 Teelöffel (gehäuft) <input type="checkbox"/> 3 Teelöffel (gehäuft) <input type="checkbox"/> 4 Teelöffel (gehäuft) <input type="checkbox"/> 5 Teelöffel (oder mehr)

26 Wie oft haben Sie Eier (z.B. Spiegelei, Rührei, gekochtes Ei) gegessen?
<input type="checkbox"/> Nie (weiter mit Frage 27) <input type="checkbox"/> 1 Mal im Monat <input type="checkbox"/> 2-3 Mal im Monat <input type="checkbox"/> 1-2 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 3-4 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 5-6 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 1 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 2 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 3 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 4-5 Mal am Tag <input type="checkbox"/> Öfter als 5 Mal am Tag
26a Wenn Sie Eier essen, wie viel essen Sie davon meistens?
<input type="checkbox"/> ½ Ei (oder weniger) <input type="checkbox"/> 1 Ei <input type="checkbox"/> 2 Eier <input type="checkbox"/> 3 Eier <input type="checkbox"/> 4 Eier (oder mehr)

27 Wie oft haben Sie Geflügel (z.B. Hähnchen, Chicken Nuggets) gegessen?
<input type="checkbox"/> Nie (weiter mit Frage 28) <input type="checkbox"/> 1 Mal im Monat <input type="checkbox"/> 2-3 Mal im Monat <input type="checkbox"/> 1-2 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 3-4 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 5-6 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 1 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 2 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 3 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 4-5 Mal am Tag <input type="checkbox"/> Öfter als 5 Mal am Tag
27a Wenn Sie Geflügel essen, wie viel essen Sie davon meistens?
<input type="checkbox"/> ¼ Portion (oder weniger) <input type="checkbox"/> ½ Portion <input type="checkbox"/> 1 Portion <input type="checkbox"/> 2 Portionen <input type="checkbox"/> 3 Portionen (oder mehr). Mit einer Portion sind etwa 1 Hähnchenschenkel oder 8 Nuggets gemeint.

27b	Wie oft war das Geflügel paniert oder frittiert (z.B. Nuggets)?
	<input type="checkbox"/> (Fast) nie <input type="checkbox"/> Etwa $\frac{1}{4}$ des Verzehrs <input type="checkbox"/> Etwa $\frac{1}{2}$ des Verzehrs <input type="checkbox"/> Etwa $\frac{3}{4}$ des Verzehrs <input type="checkbox"/> (Fast) immer

28	Wie oft haben Sie Hamburger oder Döner Kebab gegessen?
	<input type="checkbox"/> Nie (weiter mit Frage 29) <input type="checkbox"/> 1 Mal im Monat <input type="checkbox"/> 2-3 Mal im Monat <input type="checkbox"/> 1-2 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 3-4 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 5-6 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 1 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 2 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 3 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 4-5 Mal am Tag <input type="checkbox"/> Öfter als 5 Mal am Tag
28a	Wenn Sie Hamburger oder Döner Kebab essen, wie viel essen Sie davon meistens?
	<input type="checkbox"/> $\frac{1}{2}$ Stück (oder weniger) <input type="checkbox"/> 1 Stück <input type="checkbox"/> 2 Stück <input type="checkbox"/> 3 Stück <input type="checkbox"/> 4 Stück (oder mehr)

29	Wie oft haben Sie Bratwurst oder Currywurst gegessen?
	<input type="checkbox"/> Nie (weiter mit Frage 30) <input type="checkbox"/> 1 Mal im Monat <input type="checkbox"/> 2-3 Mal im Monat <input type="checkbox"/> 1-2 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 3-4 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 5-6 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 1 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 2 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 3 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 4-5 Mal am Tag <input type="checkbox"/> Öfter als 5 Mal am Tag
29a	Wenn Sie Bratwurst oder Currywurst essen, wie viel essen Sie davon meistens?
	<input type="checkbox"/> $\frac{1}{2}$ Stück (oder weniger) <input type="checkbox"/> 1 Stück <input type="checkbox"/> 2 Stück <input type="checkbox"/> 3 Stück <input type="checkbox"/> 4 Stück (oder mehr)

30	Wie oft haben Sie Fleisch (z.B. Schweinefleisch, Rindfleisch, Wildfleisch) gegessen? Nicht gemeint sind Wurst oder Geflügel.
	<input type="checkbox"/> Nie (weiter mit Frage 31) <input type="checkbox"/> 1 Mal im Monat <input type="checkbox"/> 2-3 Mal im Monat <input type="checkbox"/> 1-2 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 3-4 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 5-6 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 1 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 2 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 3 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 4-5 Mal am Tag <input type="checkbox"/> Öfter als 5 Mal am Tag
30a	Wenn Sie Fleisch essen, wie viel essen Sie davon meistens?
	<input type="checkbox"/> $\frac{1}{4}$ Portion (oder weniger) <input type="checkbox"/> $\frac{1}{2}$ Portion <input type="checkbox"/> 1 Portion <input type="checkbox"/> 2 Portionen <input type="checkbox"/> 3 Portionen (oder mehr). Mit einer Portion ist etwa 1 Kotelett, 1 Steak oder 1 Schnitzel gemeint.
30b	Wie oft war das Fleisch paniert (z.B. Wiener Schnitzel)?
	<input type="checkbox"/> (Fast) nie <input type="checkbox"/> Etwa $\frac{1}{4}$ des Verzehrs <input type="checkbox"/> Etwa $\frac{1}{2}$ des Verzehrs <input type="checkbox"/> Etwa $\frac{3}{4}$ des Verzehrs <input type="checkbox"/> (Fast) immer

31	Wie oft haben Sie Wurst (z.B. Salami, Leberwurst) gegessen? Nicht gemeint ist Schinken.
	<input type="checkbox"/> Nie (weiter mit Frage 32) <input type="checkbox"/> 1 Mal im Monat <input type="checkbox"/> 2-3 Mal im Monat <input type="checkbox"/> 1-2 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 3-4 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 5-6 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 1 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 2 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 3 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 4-5 Mal am Tag <input type="checkbox"/> Öfter als 5 Mal am Tag
31a	Wenn Sie Wurst essen, wie viel essen Sie davon meistens?
	<input type="checkbox"/> $\frac{1}{2}$ Scheibe <input type="checkbox"/> 1 Scheibe <input type="checkbox"/> 2 Scheiben <input type="checkbox"/> 3 Scheiben <input type="checkbox"/> 4 Scheiben (oder mehr)
31b	Essen Sie fettarme Wurst?
	<input type="checkbox"/> Selten oder nie <input type="checkbox"/> Etwa zur Hälfte <input type="checkbox"/> Überwiegend <input type="checkbox"/> Weiß ich nicht

32	Wie oft haben Sie Schinken gegessen?
	<input type="checkbox"/> Nie (weiter mit Frage 33) <input type="checkbox"/> 1 Mal im Monat <input type="checkbox"/> 2-3 Mal im Monat <input type="checkbox"/> 1-2 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 3-4 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 5-6 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 1 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 2 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 3 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 4-5 Mal am Tag <input type="checkbox"/> Öfter als 5 Mal am Tag
32a	Wenn Sie Schinken essen, wie viel essen Sie davon meistens?
	<input type="checkbox"/> $\frac{1}{2}$ Scheibe <input type="checkbox"/> 1 Scheibe <input type="checkbox"/> 2 Scheiben <input type="checkbox"/> 3 Scheiben <input type="checkbox"/> 4 Scheiben (oder mehr)

33	Wie oft haben Sie kalten Fisch (z.B. Räucherlachs, Matjes, Thunfisch) gegessen?
	<input type="checkbox"/> Nie (weiter mit Frage 34) <input type="checkbox"/> 1 Mal im Monat <input type="checkbox"/> 2-3 Mal im Monat <input type="checkbox"/> 1-2 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 3-4 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 5-6 Mal pro Woche <input type="checkbox"/> 1 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 2 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 3 Mal am Tag <input type="checkbox"/> 4-5 Mal am Tag <input type="checkbox"/> Öfter als 5 Mal am Tag
33a	Wenn Sie kalten Fisch essen, wie viel essen Sie davon meistens?

¼ Portion (oder weniger) ½ Portion 1 Portion 2 Portionen 3 Portionen (oder mehr). Mit einer Portion ist etwa die Menge eines Brotbelages gemeint.

34 Wie oft haben Sie Fisch als warme Mahlzeit (z.B. Seelachs, Forelle) gegessen?

Nie (weiter mit Frage 35) 1 Mal im Monat 2-3 Mal im Monat 1-2 Mal pro Woche
 3-4 Mal pro Woche 5-6 Mal pro Woche 1 Mal am Tag 2 Mal am Tag 3 Mal am Tag
 4-5 Mal am Tag Öfter als 5 Mal am Tag

34a Wenn Sie Fisch als warme Mahlzeit essen, wie viel essen Sie davon meistens?

¼ Portion (oder weniger) ½ Portion 1 Portion 2 Portionen 3 Portionen (oder mehr). Mit einer Portion sind 1 Fischfilet oder 4 Fischstäbchen gemeint.

34b Wie oft war der Fisch paniert oder frittiert?

(Fast) nie Etwa ¼ des Verzehrs Etwa ½ des Verzehrs Etwa ¾ des Verzehrs
 (Fast) immer

35 Wie oft haben Sie frisches Obst (z.B. Apfel, Banane) gegessen?

Nie (weiter mit Frage 36) 1 Mal im Monat 2-3 Mal im Monat 1-2 Mal pro Woche
 3-4 Mal pro Woche 5-6 Mal pro Woche 1 Mal am Tag 2 Mal am Tag 3 Mal am Tag
 4-5 Mal am Tag Öfter als 5 Mal am Tag

35a Wenn Sie frisches Obst essen, wie viel essen Sie davon meistens?

½ Stück oder ½ Schale (oder weniger) 1 Stück oder 1 Schale 2 Stück oder 2 Schalen
 3 Stück oder 3 Schalen 4 Stück oder 4 Schalen (oder mehr).

1 Stück ist z.B. 1 Apfel oder 1 Banane. Mit Schale ist eine kleine Dessertschale von 150 ml mit z.B. Erdbeeren oder Kirschen gemeint.

36 Wie oft haben Sie gegartes Obst (z.B. Kompott, Konservenobst) gegessen?

Nie (weiter mit Frage 37) 1 Mal im Monat 2-3 Mal im Monat 1-2 Mal pro Woche
 3-4 Mal pro Woche 5-6 Mal pro Woche 1 Mal am Tag 2 Mal am Tag 3 Mal am Tag
 4-5 Mal am Tag Öfter als 5 Mal am Tag

36a Wenn Sie gegartes Obst essen, wie viel essen Sie davon meistens?

¼ Schale (oder weniger) ½ Schale 1 Schale 2 Schalen 3 Schalen (oder mehr). Gemeint ist eine Dessertschale von 150 ml.

37 Wie oft haben Sie rohes Gemüse (z.B. Kopfsalat, Rohkost) gegessen?

Nie (weiter mit Frage 38) 1 Mal im Monat 2-3 Mal im Monat 1-2 Mal pro Woche
 3-4 Mal pro Woche 5-6 Mal pro Woche 1 Mal am Tag 2 Mal am Tag 3 Mal am Tag
 4-5 Mal am Tag Öfter als 5 Mal am Tag

37a Wenn Sie rohes Gemüse essen, wie viel essen Sie davon meistens?

¼ Portion (oder weniger) ½ Portion 1 Portion 2 Portionen 3 Portionen (oder mehr). Mit einer Portion ist z.B. ein Teller Salat gemeint.

38 Wie oft haben Sie Hülsenfrüchte (z.B. Bohnen, Erbsen, Linsen) gegessen?

Nie (weiter mit Frage 39) 1 Mal im Monat 2-3 Mal im Monat 1-2 Mal pro Woche
 3-4 Mal pro Woche 5-6 Mal pro Woche 1 Mal am Tag 2 Mal am Tag 3 Mal am Tag
 4-5 Mal am Tag Öfter als 5 Mal am Tag

38a Wenn Sie Hülsenfrüchte essen, wie viel essen Sie davon meistens?

¼ Portion (oder weniger) ½ Portion 1 Portion 2 Portionen 3 Portionen (oder mehr). Mit einer Portion ist z.B. ein halber Teller Bohnen gemeint.

39 Wie oft haben Sie gegartes Gemüse gegessen?

Nie (weiter mit Frage 40) 1 Mal im Monat 2-3 Mal im Monat 1-2 Mal pro Woche
 3-4 Mal pro Woche 5-6 Mal pro Woche 1 Mal am Tag 2 Mal am Tag 3 Mal am Tag
 4-5 Mal am Tag Öfter als 5 Mal am Tag

39a Wenn Sie gegartes Gemüse essen, wie viel essen Sie davon meistens?

¼ Portion (oder weniger) ½ Portion 1 Portion 2 Portionen 3 Portionen (oder mehr). Mit einer Portion ist etwa ein halber Teller gegartes Gemüse gemeint.

39b Wenn Sie gegartes Gemüse essen, dann ist das üblicherweise:

Frisch (roh) eingekauft Tiefkühlgemüse Konservengemüse Weiß ich nicht

40 Wie oft haben Sie Nudeln (z.B. Spaghetti, Spätzle, Ravioli, Lasagne) gegessen?

Nie (weiter mit Frage 41) 1 Mal im Monat 2-3 Mal im Monat 1-2 Mal pro Woche
 3-4 Mal pro Woche 5-6 Mal pro Woche 1 Mal am Tag 2 Mal am Tag 3 Mal am Tag
 4-5 Mal am Tag Öfter als 5 Mal am Tag

40a Wenn Sie Nudeln essen, wie viel essen Sie davon meistens?

¼ Teller (oder weniger) ½ Teller 1 Teller 2 Teller 3 Teller (oder mehr)

41 Wie oft haben Sie Reis (auch Couscous, Bulgur) gegessen?

Nie (weiter mit Frage 42) 1 Mal im Monat 2-3 Mal im Monat 1-2 Mal pro Woche
 3-4 Mal pro Woche 5-6 Mal pro Woche 1 Mal am Tag 2 Mal am Tag 3 Mal am Tag
 4-5 Mal am Tag Öfter als 5 Mal am Tag

41a Wenn Sie Reis (auch Couscous, Bulgur) essen, wie viel essen Sie davon meistens?

¼ Portion (oder weniger) ½ Portion 1 Portion 2 Portionen 3 Portionen (oder mehr). Mit einer Portion ist z.B. ein halber Teller Reis gemeint.

42 Wie oft haben Sie gekochte Kartoffeln (z.B. Salzkartoffeln, Pellkartoffeln, Kartoffelklöße) gegessen?

Nie (weiter mit Frage 43) 1 Mal im Monat 2-3 Mal im Monat 1-2 Mal pro Woche
 3-4 Mal pro Woche 5-6 Mal pro Woche 1 Mal am Tag 2 Mal am Tag 3 Mal am Tag
 4-5 Mal am Tag Öfter als 5 Mal am Tag

42a Wenn Sie gekochte Kartoffeln essen, wie viel essen Sie davon meistens?

1 Kartoffel (oder weniger) 2 Kartoffeln 3 Kartoffeln 4 Kartoffeln 5 Kartoffeln (oder mehr). Gemeint sind mittelgroße Kartoffeln.

43 Wie oft haben Sie gebratene Kartoffeln (auch Kroketten oder Kartoffelpuffer) gegessen? Nicht gemeint sind Pommes.

Nie (weiter mit Frage 44) 1 Mal im Monat 2-3 Mal im Monat 1-2 Mal pro Woche
 3-4 Mal pro Woche 5-6 Mal pro Woche 1 Mal am Tag 2 Mal am Tag 3 Mal am Tag
 4-5 Mal am Tag Öfter als 5 Mal am Tag

43a Wenn Sie gebratene Kartoffeln essen, wie viel essen Sie davon meistens?

¼ Teller (oder weniger) ½ Teller 1 Teller 2 Teller 3 Teller (oder mehr)

44 Wie oft haben Sie Pommes Frites gegessen?

Nie (weiter mit Frage 45) 1 Mal im Monat 2-3 Mal im Monat 1-2 Mal pro Woche
 3-4 Mal pro Woche 5-6 Mal pro Woche 1 Mal am Tag 2 Mal am Tag 3 Mal am Tag
 4-5 Mal am Tag Öfter als 5 Mal am Tag

44a Wenn Sie Pommes Frites essen, wie viel essen Sie davon meistens?

¼ Portion (oder weniger) ½ Portion 1 Portion 2 Portionen 3 Portionen (oder mehr). Gemeint ist eine mittlere Portion am Imbissstand.

45 Wie oft haben Sie Pizza gegessen?

Nie (weiter mit Frage 46) 1 Mal im Monat 2-3 Mal im Monat 1-2 Mal pro Woche
 3-4 Mal pro Woche 5-6 Mal pro Woche 1 Mal am Tag 2 Mal am Tag 3 Mal am Tag
 4-5 Mal am Tag Öfter als 5 Mal am Tag

45a Wenn Sie Pizza essen, wie viel essen Sie davon meistens?

¼ Portion (oder weniger) ½ Portion 1 Portion 2 Portionen 3 Portionen (oder mehr). Mit einer Portion ist eine Tiefkühlpizza von etwa 350 g gemeint.

46 Wie oft haben Sie Kuchen, Torten oder süße Backwaren (auch Muffins, Apfeltaschen, Baklava) gegessen?

- Nie (weiter mit Frage 47) 1 Mal im Monat 2-3 Mal im Monat 1-2 Mal pro Woche
 3-4 Mal pro Woche 5-6 Mal pro Woche 1 Mal am Tag 2 Mal am Tag 3 Mal am Tag
 4-5 Mal am Tag Öfter als 5 Mal am Tag

46a Wenn Sie Kuchen, Torten oder süße Backwaren essen, wie viel essen Sie davon meistens?

- ½ Stück (oder weniger) 1 Stück 2 Stück 3 Stück 4 Stück (oder mehr)

47 Wie oft haben Sie Kekse (z.B. Butterkekse, Plätzchen) gegessen?

- Nie (weiter mit Frage 48) 1 Mal im Monat 2-3 Mal im Monat 1-2 Mal pro Woche
 3-4 Mal pro Woche 5-6 Mal pro Woche 1 Mal am Tag 2 Mal am Tag 3 Mal am Tag
 4-5 Mal am Tag Öfter als 5 Mal am Tag

47a Wenn Sie Kekse essen, wie viel essen Sie davon meistens?

- 2 Kekse (oder weniger) 3 Kekse 4 Kekse 5 Kekse 6 Kekse (oder mehr)

48 Wie oft haben Sie Schokolade oder Schokoriegel (auch Pralinen) gegessen?

- Nie (weiter mit Frage 49) 1 Mal im Monat 2-3 Mal im Monat 1-2 Mal pro Woche
 3-4 Mal pro Woche 5-6 Mal pro Woche 1 Mal am Tag 2 Mal am Tag 3 Mal am Tag
 4-5 Mal am Tag Öfter als 5 Mal am Tag

48a Wenn Sie Schokolade oder Schokoriegel essen, wie viel essen Sie davon meistens?

- ½ kleinen Schokoriegel (oder weniger) ¼ Tafel oder 1 kleinen Schokoriegel ½ Tafel
oder 1 großen Schokoriegel 1 Tafel oder 2 große Schokoriegel 2 Tafeln (oder mehr).
Gemeint ist eine Tafel von 100 g.

49 Wie oft haben Sie Süßigkeiten (z.B. Bonbons, Fruchtgummi, Hustenbonbons, Lakritz) gegessen?

- Nie (weiter mit Frage 50) 1 Mal im Monat 2-3 Mal im Monat 1-2 Mal pro Woche
 3-4 Mal pro Woche 5-6 Mal pro Woche 1 Mal am Tag 2 Mal am Tag 3 Mal am Tag
 4-5 Mal am Tag Öfter als 5 Mal am Tag

49a Wenn Sie Süßigkeiten essen, wie viel essen Sie davon meistens?

- 1 Stück 2–5 Stück 6–10 Stück 11–20 Stück 21 Stück (oder mehr)

50 Wie oft haben Sie Eis gegessen?

- Nie (weiter mit Frage 51) 1 Mal im Monat 2-3 Mal im Monat 1-2 Mal pro Woche
 3-4 Mal pro Woche 5-6 Mal pro Woche 1 Mal am Tag 2 Mal am Tag 3 Mal am Tag
 4-5 Mal am Tag Öfter als 5 Mal am Tag

50a Wenn Sie Eis essen, wie viel essen Sie davon meistens?

- ½ Kugel (oder weniger) 1 Kugel 2 Kugeln oder 1 Eis am Stiel 3 Kugeln 4 Kugeln
(oder mehr)

51 Wie oft haben Sie Kartoffelchips gegessen?

- Nie (weiter mit Frage 52) 1 Mal im Monat 2-3 Mal im Monat 1-2 Mal pro Woche
 3-4 Mal pro Woche 5-6 Mal pro Woche 1 Mal am Tag 2 Mal am Tag 3 Mal am Tag
 4-5 Mal am Tag Öfter als 5 Mal am Tag

51a Wenn Sie Kartoffelchips essen, wie viel essen Sie davon meistens?

- ¼ Schale (oder weniger) ½ Schale 1 Schale 2 Schalen 4 Schalen (oder mehr).
Gemeint ist eine Dessertschale von 150 ml.

52 Wie oft haben Sie Salzgebäck oder Cracker (z.B. Salzstangen) gegessen?

- Nie (weiter mit Frage 53) 1 Mal im Monat 2-3 Mal im Monat 1-2 Mal pro Woche
 3-4 Mal pro Woche 5-6 Mal pro Woche 1 Mal am Tag 2 Mal am Tag 3 Mal am Tag
 4-5 Mal am Tag Öfter als 5 Mal am Tag

52a Wenn Sie Salzgebäck oder Cracker essen, wie viel essen Sie davon meistens?
 ¼ Schale (oder weniger) ½ Schale 1 Schale 2 Schalen 4 Schalen (oder mehr).
Gemeint ist eine Dessertschale von 150 ml.

53 Wie oft haben Sie Nüsse (z.B. Erdnüsse, Walnüsse, Haselnüsse) gegessen?
 Nie (weiter mit Frage 54) 1 Mal im Monat 2-3 Mal im Monat 1-2 Mal pro Woche
 3-4 Mal pro Woche 5-6 Mal pro Woche 1 Mal am Tag 2 Mal am Tag 3 Mal am Tag
 4-5 Mal am Tag Öfter als 5 Mal am Tag

53a Wenn Sie Nüsse essen, wie viel essen Sie davon meistens?
 ¼ Portion (oder weniger) ½ Portion 1 Portion 2 Portionen 3 Portionen (oder mehr). Mit einer Portion ist etwa ein halber Teller Nüsse gemeint.

54 Welches Fett verwenden Sie bei der Zubereitung von Fleisch oder Fisch hauptsächlich?
 Butter, Margarine Olivenöl Pflanzliches Kochfett (z.B. Biskin, Palmin) Tierisches Kochfett (z.B. Schmalz) Sonnenblumen-, Distel-, Keim-, Rapsöl etc. Weiß ich nicht
 Kein Fett

55 Welches Fett verwenden Sie bei der Zubereitung von Gemüse hauptsächlich?
 Butter, Margarine Olivenöl Pflanzliches Kochfett (z.B. Biskin, Palmin) Tierisches Kochfett (z.B. Schmalz) Sonnenblumen-, Distel-, Keim-, Rapsöl etc. Weiß ich nicht
 Kein Fett

56 Essen Sie üblicherweise vegetarisch?
 Nein (weiter mit Frage 57) Ja

56a Welche der folgenden Lebensmittel essen Sie nicht? Mehrfachangaben möglich.
 Fleisch, Geflügel und Wurst Fisch Milch und Milchprodukte Eier

57 Wie häufig in der Woche bereiten Sie aus Grundzutaten/ frischen Lebensmitteln eine warme Mahlzeit (Mittag- oder Abendessen) selbst zu?
 Täglich 5-6 Mal pro Woche 3-4 Mal pro Woche 1-2 Mal pro Woche Nie

11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben. An erster Stelle ist hier Prof. E.S. Debus zu nennen, welcher mir dieses Thema anvertraut und das Erstellen dieser Arbeit möglich gemacht hat. Herzlichen Dank dafür, dass Sie für mich stets erreichbar waren und mit Ihrer sozialen und motivierenden Art so viel zu dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein größter Dank gilt meinem Betreuer Prof. R.T. Grundmann. Sie haben mir zu jeder Zeit bei Fragen und Problemen weiterhelfen können und haben für diese Arbeit einen maßgeblichen Beitrag geleistet. Vielen Dank für das hohe Engagement, die fachliche Kompetenz und die Zeit, die Sie in diese Dissertation investiert haben.

Zu guter Letzt danke ich meinen Eltern Martina und Thies, meinen Geschwistern und Franziska für die großartige Unterstützung während dieser Arbeit und des gesamten Studiums.

12 Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

13 Eidesstattliche Erklärung

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

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

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

Unterschrift: