



Einfluss spezifischer kardiovaskulärer Risikofaktoren und ihrer Kombination auf die Karotis-Intima-Media-Dicke und Erstellung von Normwerten – Ergebnisse der STAAB Kohortenstudie

Impact of particular Cardiovascular Risk Factors and their combination on Carotid-Intima-Media-Thickness (CIMT) and Development of Reference Values among Healthy Adults – Findings from the STAAB cohort study

Dissertation zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der Graduate School of Life Sciences,
Julius-Maximilians-Universität Würzburg,
Section Clinical Sciences
Vorgelegt von

Lara Müller-Scholden

aus

Göttingen

Würzburg, März 2020

Eingereicht am:
Bürostempel

Mitglieder des Promotionskomitees:

Vorsitzende/r: Prof. Dr. rer. nat. Christoph Otto

1. Betreuer: Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann

2. Betreuer: Prof. Dr. med. Karl Georg Häusler

3. Betreuer: Prof. Dr. med. Stefan Störk

4. Betreuer: Prof. Dr. rer. nat. Dr. rer. med. Götz Gelbrich

Tag des Promotionskolloquiums:

Doktorurkunden ausgehändigt am:

Zusammenfassung

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind unverändert die häufigste Ursache für Morbidität und Mortalität in den Industrienationen [1]. Die Risikoprädiktion und -prävention dieser Erkrankungen ist von großer Bedeutung, unter anderem deswegen weil primäre Ereignisse bei bis dato asymptomatischen Personen auftreten können [2]. Die zugrundeliegende Pathogenese, die Arteriosklerose, ist immer besser erforscht und zugleich sind Risikofaktoren identifiziert, die einen schädlichen Einfluss haben [3, 4]. Durch die Messung der Karotis-Intima-Media-Dicke (Carotid-Intima-Media-Thickness, CIMT) mittels B-Mode Ultraschall steht eine weit verbreitete, sichere und anerkannte Methode zur Verfügung, mit der bereits subklinische Formen der Arteriosklerose erfasst werden können [5]. Die CIMT ist als Surrogatparameter für eine generalisierte Arteriosklerose im gesamten Gefäßsystem etabliert und ihre Zunahme wird mit dem Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert [6-8]. In der Risikoprädiktion mit Hilfe der CIMT bilden geschlechts-, alters- und regionalspezifische Normwerte die Basis [5]. Die aktuellen internationalen Leitlinien empfehlen in ihren neusten Fassungen, nicht mehr die CIMT zur kardiovaskulären Risikoprädiktion in der Allgemeinbevölkerung einzusetzen [1, 9]. Die Experten berufen sich auf Studien, in denen lediglich ein singuläres Messsegment betrachtet wurde [1, 9-11]. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es den Einfluss spezifischer kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die verschiedenen Segmente der A. carotis zu erfassen und – davon ausgehend – den Stellenwert der vorhandenen Modelle zur Risikoprädiktion zu evaluieren. Des Weiteren wurden Normwerte aus einer repräsentativen Gruppe der Würzburger Allgemeinbevölkerung gebildet und die Reproduzierbarkeit der Ultraschalluntersuchung im Bereich der Halsschlagader überprüft.

Den Berechnungen liegen Daten der STAAB-Kohortenstudie (Häufigkeit und Einflussfaktoren auf frühe STAdien A und B der Herzinsuffizienz in der Bevölkerung) zugrunde, einer große Bevölkerungsstudie, die seit 2015 Daten der Würzburger Bevölkerung erhebt [12]. Es wurden Probanden zwischen mit einem Alter zwischen 30 und 79 Jahren eingeschlossen. Die CIMT wurde auf beiden Seiten des Halses auf der schallkopffernen Seite an drei vorab definierten Lokalisationen des Gefäßes, der A. carotis communis (ACC), dem Bulbus und der A. carotis interna (ACI), vermessen. Es wurden die fünf Risikofaktoren Diabetes mellitus, Dyslipidämie, Hypertonie, Rauchen

und Übergewicht berücksichtigt. Mittels einer logistischen Regression wurde der spezifische Einfluss dieser Faktoren auf die individuelle, alters- und geschlechtsbasierte 75. Perzentile der CIMT in den einzelnen Lokalisationen betrachtet. Diese Grenzwerte stammten aus den eigens erstellten Normwerten für die Allgemeinbevölkerung. Es wurde eine „gesunde“ Subpopulation zur Erstellung dieser Normwerte gebildet, die keine der oben genannten Risikofaktoren sowie keine manifesten kardiovaskulären Erkrankungen aufwies.

Die Auswertung umfasste die Daten von insgesamt 2492 Probanden. Die segmentspezifische CIMT war am größten im Bereich Bulbus, gefolgt von der ACC und der ACI. Männer hatten höhere Wanddickenwerte und mehr Risikofaktoren als Frauen. Die Reproduzierbarkeit zwischen den einzelnen Untersuchern war insgesamt moderat bis stark. Im Vergleich zu anderen Studien zeigte sich jedoch insgesamt eine schwächere Übereinstimmung, so dass von einer potentiellen Verbesserung des Schulungsprotokolls für unerfahrene Personen ausgegangen wird. Die Ergebnisse der Reproduzierbarkeitsanalyse verdeutlichen den Bedarf eines standardisierten, international anerkannten Protokolls zur Schulung von Untersuchern der CIMT und eines exakten Messprotokolls [5, 13]. Die erhobenen Normwerte der „Gesunden“ zeigten eine Konsistenz mit verschiedenen, auf vergleichbare Weise erhobenen Werten und bildeten die Basis für die weiteren Untersuchungen. Die CIMT nahm mit dem Alter und – unabhängig davon – ebenfalls mit der Anzahl an Risikofaktoren zu. Die Faktoren Dyslipidämie, Rauchen und Hypertonie hatten einen statistisch signifikanten Einfluss für das Überschreiten des Grenzwertes der 75. Perzentile (OR (95 % KI) zwischen 1,28 (0,98 – 1,65), ACC, und 1,86 (1,53 – 2,27), Bulbus) [14]. Die Faktoren Diabetes mellitus und Übergewicht zeigten im verwendeten Modell keinen Effekt auf die CIMT. Insgesamt konnte, bis auf eine mögliche Interaktion zwischen dem Risikofaktor Rauchen und der ACI, kein segmentspezifischer Effekt beobachtet werden [14]. Daraus resultierend wurde die Hypothese aufgestellt, dass zur Erfassung des kardiovaskulären Risikos einer Person die Messung eines singulären Segments möglicherweise ausreicht [14]. Dies stärkt die neusten Empfehlungen der Leitlinien, die sich auf Studien berufen, welche eben nur ein Segment betrachteten. Die identifizierten Risikofaktoren spiegeln sich darüber hinaus in den gängigen Modellen zur Risikoprädiktion und -prävention wider. Demnach gerät der

Einsatz der CIMT zur Bestimmung des individuellen Risikos von Personen der Allgemeinbevölkerung in den Hintergrund [15].

Abstract

Primary prevention in cardiovascular diseases is becoming more and more important as they are still the number one cause of morbidity and mortality in industrialized countries [1]. Many cardiovascular events may even occur in clinically asymptomatic patients [2]. The atherosclerosis as underlying pathogenesis is increasingly well understood and risk factors with a harmful influence are identified [3, 4]. However, by measuring the carotid-intima-media-thickness (CIMT) via B-mode ultrasound there is a widely accepted, safe, noninvasive, sensitive and reproducible technique to assess subclinical vascular diseases [5]. The CIMT is established as a surrogate marker for atherosclerosis and its increase is associated with the presence of cardiovascular risk factors [6-8].

The basic prerequisite for further risk stratification, according to the level of arteriosclerosis represented by the CIMT, is to define gender-, age- and region-specific reference values [5]. The latest version of the international guidelines for cardiovascular risk prediction do no longer recommend the use of CIMT for cardiovascular risk prediction in the general population [1, 9]. This may be attributed to the fact, that the experts refer to studies in which only the measurement of a single segment was considered [1, 10, 11]. Thus the aim of the present study was to assess a potential segment-specific impact of particular cardiovascular risk factors on the CIMT. Furthermore the goal was to evaluate the relevance of the existing models for risk prediction and to discuss the current recommendations for the use of CIMT. Additionally, reference values were developed from data of a representative group of the general population of Würzburg and the reproducibility of the data collection was examined.

Subjects derived from the population-based STAAB (Characteristics and Course of Heart Failure Stages A-B and Determinants of Progression) cohort study, that included people of the general population of Würzburg aged 30 to 79 years [12]. CIMT was measured on the far wall of both sides in three different predefined locations: common carotid artery (CCA), bulb, and internal carotid artery (ICA). Diabetes, dyslipidemia, hypertension, smoking and obesity were considered as risk factors. In multivariable logistic regression

analysis, odds ratios of risk factors per location were estimated for the endpoint of individual age- and sex-adjusted 75th percentile of CIMT. These thresholds were derived from the standard values of the general population [14]. An apparently healthy subpopulation was formed to generate these reference values, which consists only of people that did not exhibit any of the above mentioned risk factors or manifest cardiovascular diseases [14].

2492 subjects were included in the analysis. Segment-specific CIMT was highest in the bulb, followed by CCA, and lowest in the ICA. The reproducibility between the investigators was overall weaker than in comparable studies, therefore a potential improvement of the training protocol for inexperienced persons was assumed. Moreover, the results of the reproducibility analysis illustrate the need for a standardized, internationally recognized protocol for the training of CIMT investigators and an exact measurement protocol [5, 13]. The reference values of the apparently healthy population were consistent with values from other authors collected in a comparable way and formed the basis for further investigations. CIMT increases with age and independently with the number of risk factors. Dyslipidemia, hypertension, and smoking were associated with higher CIMT, but diabetes and obesity were not (OR (95% CI) between 1.28 (0.98 - 1.65), ACC, and 1.86 (1.53 - 2.27), bulb) [14]. We observed no segment-specific association between the three different locations and risk factors, except for a possible interaction between smoking and ICA [14]. As no segment-specific association between cardiovascular risk factors and CIMT became evident, one simple measurement of one location may suffice to assess the cardiovascular risk of an individual [14]. In addition, the identified risk factors are reflected in the current models for risk prediction and prevention, so that the added value of the use of CIMT in the general population loses importance [15].

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Hintergrund.....	1
1.1.1 Bedeutung von Herzkreislauferkrankungen.....	1
1.1.2 Kardiovaskuläre Prävention und Risikoprädiktion	2
1.1.3. Pathophysiologie der Arteriosklerose	4
1.1.4 Ultraschalluntersuchung der Halsschlagader	6
1.1.5 Eigenschaften der Karotis-Intima-Media-Dicke in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen und Risikoprädiktion	8
1.1.6 Aktuelle Empfehlungen für den Einsatz der sonographischen Karotis-Intima- Media-Dicken-Messung in der klinischen Praxis	10
1.2. Zielsetzung und Hypothesen.....	12
2. Material und Methoden	14
2.1 Inhalt und Ziele der STAAB-Kohortenstudie.....	14
2.2 Studienpopulation und Rekrutierung	14
2.3 Datenschutz und Ethische Grundlagen	15
2.4 Untersuchungsmodule	15
2.4.1 Sonographie der Halsschlagader	15
2.4.1.1 Technischer Ablauf.....	16
2.4.1.2 Erfassbare Parameter der Intima-Media-Dicken-Messung	18
2.4.2 Blutdruckmessung.....	19
2.4.2.1 Blutdruckmessung im Sitzen.....	19
2.4.2.2 Blutdruckmessung im Rahmen der Vascular Explorer Untersuchung....	19
2.4.3 Anthropometrie	20
2.4.4 Laborparameter	20
2.4.5 Fragebögen/Interviews	21
2.5 Qualitätssicherung	22
2.5.1 Allgemeine Basisuntersuchungen	22
2.5.2 Ultraschalluntersuchung der Halsschlagader	22
2.6 Erfassung der Reproduzierbarkeit der Sonographie der Halsschlagader.....	23
2.7 Definition der Auswahlkriterien für die Subpopulation „gesunde“ Erwachsene .	24
2.8 Analyse des Einflusses von Risikofaktoren.....	26
2.9 Zeitlicher Ablauf und Endpunkt	27

2.10	Statistische Auswertung.....	27
2.10.1	Grundlagen der Auswertung	27
2.10.2	Deskription und Analyse der Karotis-Intima-Media-Dicken-Werte.....	28
2.10.3	Reproduzierbarkeitsanalyse	28
2.10.4	Generierung der Normwerte.....	29
2.10.5	Einfluss der Risikofaktoren	29
3.	Ergebnisse.....	30
3.1	Charakteristik der Studienpopulation	30
3.1.1	Basisdaten.....	30
3.1.2	Größen und Verhältnisse der Intima-Media-Dicke	35
3.1.2.1	Deskription der Ergebnisse der Intima-Media-Dicken-Messung	36
3.1.2.2	Einfluss des Alters	38
3.1.2.3	Einfluss von Lokalisation, Seite und Geschlecht	39
3.1.3	Prävalenz und Verteilung von Plaques.....	40
3.2.	Reproduzierbarkeit der CIMT - Messung.....	41
3.2.1	Interobserver-Variabilität	43
3.2.2	Ausschluss eines untersucherabhängigen Einflusses	47
3.3	Referenzwerte	47
3.3.1	Einfluss des Alters in der „gesunden“ Subpopulation	48
3.3.2	Einfluss von Lokalisation, Seite und Geschlecht in der „gesunden“ Subpopulation.....	48
3.3.3	Darstellung der Perzentilen	49
3.4	Zusammenhang zwischen der Karotis-Intima-Media-Dicke und kardiovaskulären Risikofaktoren.....	52
3.4.1	Effekte kumulativer Risikofaktoren	52
3.4.2	Risikofaktoren mit prädiktivem Wert	55
3.4.3	Kombinationen von Risikofaktoren	57
3.4.3.1	Interaktionen zwischen den Risikofaktoren	57
3.4.3.2	Vergleich der möglichen Kombinationen	60
4.	Diskussion	61
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	61
4.2	Charakteristik der Messwerte der Intima-Media-Dicke	62
4.2.1	Geschlechts-, seiten- und lokalisationspezifische Verteilung	62

4.2.2 Beurteilung des verwendeten Messprotokolls.....	64
4.3 Reproduzierbarkeit der CIMT-Messung.....	67
4.3.1 Vergleich mit Werten aus der Literatur.....	67
4.3.2 Verbesserung der Reproduzierbarkeit nach Ausschluss der Bereiche mit Plaques	69
4.3.3 Bewertung des Schulungsprogrammes für Medizinstudenten	70
4.4 Stellenwert der Referenzwerte	71
4.5 Einfluss der Risikofaktoren.....	73
4.5.1 Bedeutung des Alters	73
4.5.2 Kumulativer Einfluss der Risikofaktoren.....	74
4.5.3 Vorhersagekraft der einzelnen Risikofaktoren und Kombinationen.....	75
4.5.4 Segmentspezifische Wirkung der Risikofaktoren	77
4.5.5 Vergleich mit Risikofaktoren gängiger Prädiktionsmodelle.....	79
4.6 Stärken und Schwächen der Studie.....	81
4.7 Ausblick	84
5. Literaturverzeichnis	85
6. Tabellenverzeichnis	94
7. Abbildungsverzeichnis	95
8. Abkürzungsverzeichnis	96
9. Anhang	98

1. Einleitung

1.1 Hintergrund

1.1.1 Bedeutung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Kardiovaskuläre Erkrankungen, allen voran koronare Herzerkrankungen und Schlaganfälle, sind die führenden Todesursachen weltweit in der erwachsenen Bevölkerung [16]. Zusammengenommen waren sie im Jahr 2010 für 25 Prozent aller global registrierten Todesfälle verantwortlich [16]. Obwohl ein Rückgang der Mortalitätsrate durch kardiovaskuläre Erkrankungen in den Industriestaaten beobachtet werden konnte, bleibt die Belastung weiterhin hoch, die durch diese Krankheiten entsteht [16, 17]. Dies liegt unter anderem daran, dass die medizinische Versorgung stetig besser und im Zuge dessen die Bevölkerung immer älter wird [18]. Daraus resultiert ein Anstieg der absoluten Zahl an Todesfällen durch kardiovaskuläre Erkrankungen sowie an Personen, die mit den Folgeschäden eines Ereignisses leben [16]. Hieraus ergeben sich einerseits Fragen an die Medizin, etwa welche Verbesserungsmöglichkeiten es gibt, um die Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen weiter zu senken, oder wie die Lebensqualität der Patienten nach einem Ereignis bestmöglich erhalten werden kann [19]. Auf der anderen Seite spielen die hohe finanzielle Belastung und neue Herausforderungen an die Gesundheitssysteme und die Politik eine Rolle [20]. So müssen beispielsweise die Versorgung von Menschen sichergestellt, die langfristig an Behinderungen leiden, oder umfassende Aufklärungs- und Informationsprogramme gewinnbringend verbreitet werden.

Die Besonderheit in der Verbesserung und Weiterentwicklung von Prävention, Diagnostik und Therapie der kardiovaskulären Erkrankungen besteht darin, dass ein direkter Zusammenhang mit beeinflussbaren Risikofaktoren existiert [17]. Diverse Faktoren, unter anderem Rauchen, erhöhte Blutfettwerte oder eine arterielle Hypertonie, sind direkt assoziiert mit einem erhöhten Risiko eine kardiovaskuläre Erkrankung zu erleiden und daran zu versterben [21]. Dass Möglichkeiten etabliert sind, diesen entgegenzuwirken, bietet umfassende Chancen die Belastung zu senken, die durch diese Krankheiten entsteht. Als potentieller Ansatzpunkt ist anzuführen, dass Medikamente zur Verfügung stehen, die beispielsweise zur Kontrolle eines Bluthochdrucks oder einer Dyslipidämie einsetzbar sind [1]. Des Weiteren lassen sich bei der Betreuung einzelner Patienten zahlreiche Belege vorweisen, die ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko

aufzeigen, beispielsweise von Rauchern [17, 22, 23]. Der Wissensstand und die Aufklärung in diesen Bereichen haben sich in den letzten Jahren stark verbessert [18, 24-26]. Kardiovaskuläre Erkrankungen und Todesereignisse können potentiell durch die Kontrolle der identifizierten Risikofaktoren verhindert werden [25]. Aus diesem Grund kommt neben der unmittelbaren Therapie von Erkrankungen und der Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen vor allem der Kontrolle von Risikofaktoren eine entscheidende Bedeutung zu. Dies gilt insbesondere insofern, als die Effektivität des Einsatzes präventiver Maßnahmen hinreichend belegt ist [27, 28]. Durch diverse Maßnahmen konnte bereits ein nachweisbarer Rückgang der Anzahl an rauchenden Personen in Nordamerika, Westeuropa und Australien erzielt werden [1, 18]. Im Gegenzug ist jedoch die Prävalenz der Risikofaktoren Diabetes mellitus und Übergewicht in diesen Ländern angestiegen [1]. Insgesamt gibt es nach wie vor eine große Anzahl an Personen, die einen oder mehrere dieser identifizierten Risikofaktoren aufweisen. Um die Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen weiter zu senken und um die Belastung für die Gesellschaft zu reduzieren, sollten verschiedene Maßnahmen eingesetzt werden. Auf der einen Seite ist es das Ziel die Umsetzung der Empfehlungen für einen gesunden Lebensstil zu verbessern und so die in wissenschaftlichen Studien gewonnenen Erkenntnisse in der Gesellschaft zu verankern. Auf der anderen Seite gilt es die Modelle zur Einschätzung des individuellen Risikos einer Person weiterzuentwickeln und zu stärken, um schon vor Eintreten des ersten Ereignisses effektiv intervenieren zu können.

1.1.2 Kardiovaskuläre Prävention und Risikoprädiktion

In der Vergangenheit konnten durch präventive Maßnahmen bereits Erfolge in der Abnahme der Prävalenz einzelner Risikofaktoren erzielt werden. Diese gipfelten in einer nachweisbaren Reduktion der Mortalität an koronaren Herzerkrankungen in Europa [1]. Es besteht dennoch ein Konsens, dass die vorhandenen Möglichkeiten in diesem Bereich noch nicht vollkommen ausgeschöpft wurden und weiterhin Potential im Kampf gegen kardiovaskuläre Erkrankungen vorhanden ist [1].

Grundsätzlich wird zwischen primärer, sekundärer und tertiärer Prävention unterschieden [29]. Die primäre Prävention bezieht sich auf die asymptomatische Bevölkerung, die vor dem Auftreten einer Erkrankung zu schützen ist. Zur sekundären Prävention werden „Screeningmaßnahmen“ gezählt, die der Früherkennung von Krankheiten in einem Kollektiv mit potentiell erhöhtem Risiko dienen. Der Begriff des

„Screenings“ beschreibt Maßnahmen, die aus einer Gruppe an gesunden Personen gezielt den Anteil herausfiltern, der mit einer hohen Wahrscheinlichkeit an einer bestimmten Krankheit leidet [30]. Die tertiäre Prävention umfasst schließlich alle Personen, die bereits ein Ereignis erlitten haben, und dient der Verhinderung eines Rezidivs [29]. Alle drei Formen der Prävention spielen für Herz-Kreislaufkrankungen eine große Rolle.

Des Weiteren gilt es die Bevölkerungsstrategie von der Hoch-Risiko-Strategie zu unterscheiden [31, 32]. Bei ersterer geht es um Maßnahmen, die in der gesamten Bevölkerung umgesetzt werden und dementsprechend in Bezug auf die gesamte Population eine signifikante Reduktion von Krankheitsereignissen bedingen. Bei jedem einzelnen Individuum ist der Effekt jedoch nicht unmittelbar spürbar [31]. Der Hochrisikoansatz beschäftigt sich mit einzelnen Personen, die bereits unter einem hohen Risiko eine Krankheit zu erleiden stehen [31]. Gemäß diesem Ansatz gibt es einen großen Effekt für die Einzelpersonen, jedoch nur einen geringen bei der Betrachtung der gesamten Bevölkerung. Das Phänomen der unterschiedlichen Effekte auf das Individuum und die Gesamtpopulation der beiden Modelle wird als Präventionsparadoxon bezeichnet [33].

Die Voraussetzung für den adäquaten Einsatz effektiver Präventionsmaßnahmen in diesem Hoch-Risiko-Modell ist die kardiovaskuläre Risikoprädiktion. Es gilt die Personen herauszufiltern, bei denen Interventionen nicht nur indiziert, sondern auch mit einer hohen Wahrscheinlichkeit erfolgreich sind. Das Ausmaß und der Einsatz von Maßnahmen sollten immer individuell auf das kardiovaskuläre Risiko einer Person abgestimmt sein [1]. Eine spezielle Herausforderung der primären Prävention liegt in der Tatsache, dass bei asymptomatischen Personen bereits das Primärereignis zu einem hohen Prozentsatz belastende Langzeitschäden bedingen oder direkt zum Tod führen kann [2, 34-36]. Eine weitere Problematik besteht darin, dass es selbst mit Hilfe der gegenwärtig verfügbaren Risikomodelle nicht gelingt, all diese Personen richtig zu klassifizieren [4, 35, 37-40]. Jedes Modul zur Erfassung des kardiovaskulären Risikos hat Grenzen und Schwächen [41]. Sie sind im Einzelnen stark vom zugrundeliegenden Risiko der Bevölkerung abhängig [41]. Die „Europäischen Leitlinien für kardiovaskuläre Prävention in der klinischen Praxis“ empfehlen den Einsatz verschiedener Modelle, die auf der Basis mehrerer Risikofaktoren alters- und geschlechtsspezifisch das Risiko für

das Auftreten eines tödlichen kardiovaskulären Ereignisses in den nächsten zehn Jahren ausgeben [1]. Aktuell wird der Einsatz der SCORE – Tafeln empfohlen [15].

Ein besonderes Augenmerk im Rahmen der Risikoprädiktion gilt ferner den Menschen, die sich nach aktuell verwendeten Prädiktionsmodellen in der Gruppe des sogenannten intermediären Risikos befinden [5]. Es sind diejenigen Personen, die zwischen den Hochrisikopatienten und den Menschen mit einem sehr niedrigen Risiko liegen. Während bei den erstgenannten Personen definitiv eine Intervention angezeigt ist, sind bei letzteren, neben den allgemeinen Empfehlungen für einen gesunden Lebensstil, keine weiteren Maßnahmen indiziert. In diesem Zusammenhang spielt vor allem der Beginn einer medikamentösen Therapie eine Rolle [42, 43]. Für die Gruppe mit einem intermediären Risiko werden weitere Methoden benötigt, um über den gezielten Umgang mit einzelnen Personen zu entscheiden [5]. Denn obwohl heutzutage eine verbesserte medikamentöse Therapie zur Verfügung steht, ist dennoch der unnötige Einsatz von Arzneimitteln aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen zu vermeiden [24, 43, 44]. Deswegen muss aus dieser Gruppe spezifischer der Anteil an Personen herausgefiltert werden, bei denen bestimmte Interventionen indiziert sind und deren Nutzen auch belegt ist [41, 45]. Die WHO (World Health Organization) fordert, dass Personen, die ein hohes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, früh erkannt und in der direkten Folge angemessen beraten und therapiert werden [46]. Um dieser Forderung nachkommen zu können, gilt es sowohl die Risikoprädiktion des Einzelnen als auch die Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen fortwährend zu verbessern. Die Voraussetzung bei der Umsetzung dieses Ziels, ist die genaue Kenntnis über den Prozess der Entstehung und Entwicklung der Krankheit, Ursachen und beeinflussenden Faktoren. Da die zugrundeliegende Pathologie kardiovaskulärer Erkrankungen, die Arteriosklerose, als Produkt des Einflusses vieler einzelner Risikofaktoren gesehen wird, sollte sich die Prävention immer mit dem umfassenden Risikoprofil einer Person beschäftigen [1].

1.1.3. Pathophysiologie der Arteriosklerose

Degenerativen Herz-Kreislaufkrankungen liegen grundsätzlich arteriosklerotische Veränderungen der arteriellen Gefäße zu Grunde. Die Gefäßwände werden zunehmend steifer, verlieren an Elastizität und das Lumen nimmt durch Zunahme der Wanddicke ab [47]. Der Prozess der Arteriosklerose ist schleichend und beginnt bereits in der Kindheit [24, 48]. Obwohl es immer noch leicht voneinander abweichende Theorien über

das genaue Modell des Erkrankungsprozesses gibt, sind die Histologie und die Beteiligung einzelner Faktoren immer besser erforscht und verstanden [3].

Der räumliche Ursprung der Erkrankung liegt in der Intima, der innersten Schicht der Arterienwände. Eine verdickte Intima wird aus diesem Grund auch als erste Manifestation einer Arteriosklerose angesehen [48]. Anschließend sind vom Gefäßlumen ausgehend auch die äußeren Schichten Media und Adventitia betroffen [49]. Fette, vor allem LDL (Low Density Lipoprotein)-Cholesterin, sowie Makrophagen und andere Zellen des Immunsystems spielen eine große Rolle, indem sie sich in der Arterienwand ablagern. Aufgrund von Oxidations- und anderen Modifikationsprozessen entsteht eine chronische Entzündungsreaktion mit einer intra- und extrazellulären Akkumulation von Lipiden [49]. Die veränderten Makrophagen werden auch Schaumzellen oder Xanthomzellen genannt [47]. Als fortgeschritten wird die Läsion aufgefasst, wenn sich nach Absterben der Zellen ein nekrotischer Kern im Inneren der Wand bildet [48]. Im weiteren Verlauf entstehen nach Einwanderung von Fibroblasten umschriebene Veränderungen des Gefäßendothels, die als fibröse Plaques bezeichnet werden [49]. Durch diese Fibrosierung und Zunahme der Muskelschicht in den Gefäßen werden die Arterienwände stetig dicker [47].

Klinisch relevant wird die Arteriosklerose, wenn es zur Ruptur oder Erosion einer Plaque, einer relevanten Verengung oder einem plötzlichen Verschluss des betroffenen Gefäßes kommt [47]. Eine Ruptur kann beispielsweise die Ausbildung eines Thrombus oder Embolus nach sich ziehen, der stromabwärts den Verschluss eines Gefäßes oder Gefäßastest bedingen kann [47]. Sie kann außerdem still, das heißt ohne Symptome, ablaufen. Dies führt in der Regel zu einem weiteren Aufbau und Umbau der, in den meisten Fällen immer instabiler werdenden, Plaque [47]. Das klinische Korrelat der Erkrankung sind arterielle Durchblutungsstörungen, die je nach Lokalisation verschiedene Krankheitsbilder bedingen [47]. Wenn beispielsweise die Herzkranzgefäße betroffen sind, kann ein akutes Koronarsyndrom aus den Ereignissen resultieren, wenn die zerebralen Gefäße betroffen sind, kann ein ischämischer Schlaganfall auftreten [49]. Zu den wichtigsten neueren Erkenntnisse gehört die Tatsache, dass gerade auch die subklinischen Formen der Arteriosklerose einen eigenen Krankheitswert haben und behandlungsbedürftig sind [3]. Denn je größer der Grad der subklinischen Arteriosklerose ist, desto höher ist einerseits das Risiko einen Schlaganfall oder einen Herzinfarkt zu

erleiden [50, 51]. Auf der anderen Seite haben auch die milden Formen der Gefäßveränderungen in den Anfangsstadien negative Einflüsse auf beispielsweise die kognitiven Fähigkeiten einer Person [52]. Das erste Ereignis kann wiederum bereits tödlich verlaufen oder relevante Folgeschäden nach sich ziehen [2, 34, 35].

Es ist allgemein anerkannt, dass es vermeidbare und unvermeidbare Faktoren gibt, die die Entwicklung einer Arteriosklerose indizieren und/oder die Progression beschleunigen, indem sie die Funktion des Endothels stören [53]. Zu diesen kardiovaskulären Risikofaktoren gehören nach heutigem Forschungsstand als sogenannte Hauptrisikofaktoren („major risk factors“): abnorme Blutfettwerte mit einem erhöhten LDL-Cholesterin sowie einem erniedrigtem HDL (High Density Lipoprotein)-Cholesterin, Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus, ein erhöhtes Lebensalter und männliches Geschlecht sowie eine positive Familienanamnese [54]. Als weitere Risikofaktoren gelten unter anderem Übergewicht, vor allem im Bereich des Körperstammes, körperliche Inaktivität, weitere Lipidstoffwechselstörungen und eine Hyperfibrinogenämie [54]. Es ist bekannt, dass Therapien, die den Risikofaktoren entgegenwirken, mit einer Änderung des natürlichen Verlaufs der Pathologie assoziiert sind [49]. Dazu gehören Lebensstiländerungen genauso wie medikamentöse Therapien. Die frühe Form der Arteriosklerose, im Speziellen die Anhäufung von Schaumzellen, wird aufgrund der Forschungsergebnisse bis zu einem gewissen Grad als reversibel angesehen [55]. Diese Erkenntnisse und die Tatsache, dass die Erkrankung ein über viele Jahre hinweg fortschreitender Prozess ist, verdeutlichen welche Chancen und Möglichkeiten in der Prävention und Therapie der Arteriosklerose und damit der kardiovaskulären Erkrankungen liegen [24].

1.1.4 Ultraschalluntersuchung der Halsschlagader

Im Jahr 1986 wurde erstmals eine Untersuchungsmethode vorgestellt, bei der mittels Ultraschallbildern die Dicke der Intima- und Media der Halsschlagader vermessen wurde [56].

Die Halsschlagader, A. carotis communis, entspringt in der linken Körperhälfte direkt aus der Aorta [47]. Auf der rechten Seite ist ein weiteres Gefäß zwischengeschaltet, der Truncus brachiocephalicus [47]. Die A. carotis communis (ACC) teilt sich in ihrem Verlauf in zwei Äste, die Aa. carotis interna (ACI) und externa (ACE). Die ACI transportiert das sauerstoffangereicherte Blut direkt in das Gehirn und ist über den

Circulus Willisi mit der ACI auf der Gegenseite verbunden [47]. Die ACE versorgt über weitere Äste die Schilddrüse, den Rachen und das Gesicht mit dazugehörigen Organen [47]. Die Teilungsstelle der ACC liegt bei der Mehrheit der Menschen etwa auf Höhe des vierten Halswirbels [47]. Im Bereich des Abgangs der beiden Äste ist die Arterie leicht bauchig erweitert. Diese Stelle wird als Bulbus oder Bifurkation bezeichnet [47]. Die Halsschlagader folgt dem generellen Bauprinzip von Arterien. Ihre Wand lässt sich in drei Schichten unterteilen. Diese werden vom Gefäßlumen ausgehend als Intima, Media und Adventitia bezeichnet [47].

Pignoli et al. beschrieben das typische Bild im Ultraschall als sogenanntes „double line pattern“ [56]. Es können zwei parallele echoreiche, helle Linien dargestellt werden, zwischen denen ein echoarmer, dunkler Raum liegt. Es gelang den Wissenschaftlern zu zeigen, dass es sich bei den hellen Grenzlinien um die Intima und Adventitia der Arterienwand handelt. Außerdem konnte eine hohe Korrelation zwischen den Werten der Intima- und Mediadicke, die aus der Ultraschalluntersuchung stammen, und den Werten aus Messungen am histologischen Präparat beschrieben werden [56]. Mit der Erfassung der Dicke der innersten Wandschichten der Arterien mittels Ultraschall steht seitdem eine einfache und sichere Methode zur Verfügung, mit der es möglich ist bereits die frühen und subklinischen Manifestationsformen der Arteriosklerose bzw. Veränderungen der Wanddicke zu erfassen. Im Regelfall sind alle genannten Abschnitte der Halsschlagader durch die Ultraschalluntersuchung darstellbar.

Aktuell wird die Untersuchung der Halsschlagadern und die Messung der Intima-Media-Dicke mit verschiedensten Programmen, zum Beispiel dem Syngo Arterial Health Package von Siemens oder dem SonoCalc IMT von Sonosite Inc, Bothell durchgeführt und vielseitig angewendet [57-59]. Die Untersuchung wird als vollkommen nebenwirkungsfrei beschrieben, vor allem im Vergleich zu anderen Techniken der Darstellung des Gefäßsystems wie der CT- oder der MR-Angiographie. Ein immenser Vorteil der Untersuchung ist dabei, insbesondere im Vergleich mit der digitalen Subtraktionsangiographie, dass sie vollkommen nicht-invasiv und sicher ist sowie ohne den Einsatz von Strahlen oder Kontrastmittel auskommt [60]. Dies ist eine unabdingbare Forderung für den Einsatz einer Technik in der breiten Bevölkerung und als Screeningmethode bei asymptomatischen Personen. Die Ultraschalluntersuchung ist zudem relativ kostengünstig und erfordert keine umfangreichen technischen

Gegebenheiten, wie beispielsweise oben genannte alternative Verfahren [61]. Mit dem Einsatz von halbautomatischen und automatischen Messprogrammen ist die Erfassung von Intima-Media-Dicken ebenso für unerfahrene Untersucher nach einer Schulung zuverlässig und auf einem akzeptablen Niveau möglich [62]. Zudem ist die Messung der Intima-Media-Dicke mittels Ultraschall in einem hohen Maße auch zwischen verschiedenen Untersuchern reproduzierbar [63-66]. Im weiteren Text wird die Intima-Media-Dicke der Karotiden unter der Abkürzung CIMT (engl. Carotid Intima Media Thickness) geführt.

1.1.5 Eigenschaften der Karotis-Intima-Media-Dicke in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen und Risikoprädiktion

Mit Hilfe der Erfassung der CIMT können Aussagen über den Grad der Arteriosklerose im gesamten Gefäßsystem getroffen werden [67]. Je dicker die CIMT einer Person ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für die Existenz einer koronaren Herzkrankheit [50, 67, 68]. Mit der Messung der CIMT können folglich nicht nur der lokale Gefäßstatus und das Vorliegen von klinisch relevanten Plaques oder Stenosen beschrieben werden. Die Untersuchung stellt vielmehr ein Mittel dar, das relativ einfach Hinweise über den generellen Zustand des Gefäßsystems liefert [5, 69, 70]. Die IMT (Intima Media Thickness, Intima Media Dicke) kann an verschiedenen Stellen im Gefäßverlauf gemessen werden. In der Regel wird zwischen drei verschiedenen Lokalisationen unterschieden: der IMT in der ACC vor der Aufteilung des Gefäßes, der IMT in der Bifurkation und der IMT in der ACI nach der Aufteilung des Gefäßes in seine zwei Endäste [71].

Die CIMT ist als Surrogatparameter für die Arteriosklerose anerkannt [6]. Ein Surrogatparameter ist ein Faktor, der den Einfluss einer Intervention auf ein übergeordnetes Phänomen anzeigt. Das bedeutet, dass eine dickere CIMT nicht die direkte Ursache für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses ist, sondern vielmehr als ein Indikator für den generellen Arteriosklerosestatus und das Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen gesehen wird [61]. Für den Einsatz der CIMT als Surrogatparameter für den Arteriosklerosestatus des Einzelnen ist es notwendig, dass sie sich genauso verhält und von den gleichen Faktoren abhängt wie die diagnostizierte kardiovaskuläre Erkrankung selbst [6]. Die CIMT ist eng mit den kardiovaskulären Risikofaktoren erhöhter Blutdruck, erhöhte Cholesterinwerte, Rauchen,

Diabetes mellitus, erhöhter Body Mass Index (BMI) sowie dem Alter und dem Geschlecht verbunden [4, 72-75]. Je mehr der schädlichen Einflüsse vorliegen und je stärker die einzelnen ausgeprägt sind, desto höhere Wanddicken werden beobachtet [7]. Teilweise wird ein Unterschied der Auswirkungen in den verschiedenen Segmenten der Halsschlagader beschrieben [76, 77]. Einige Autoren identifizierten den Bulbus, als das Segment, in welchem der Einfluss der Risikofaktoren am umfangreichsten abgebildet wird [77]. Andere Autoren beschreiben den Haupteffekt der Einflüsse in der Lokalisation ACC [76]. Die typischen Risikofaktoren gelten ferner als Prädiktoren für die Zunahme der CIMT und die Entstehung und Progression von Plaques [78]. Mit dem Alter nimmt die Dicke der Arterienwand kontinuierlich zu [7, 74, 79-82]. Howard et al. beschrieben in der ARIC-Studie einen Anstieg von 0,01 mm pro Jahr für Männer und Frauen in der ACC [71]. Die ARIC-Studie erhob Daten von 1987 bis 1989 in der nordamerikanischen Bevölkerung und ist auch heutzutage weiterhin die größte Studie, welche die Verteilung der CIMT in der Allgemeinbevölkerung beschreibt. Dieser Alterstrend zeigte sich unabhängig vom Vorliegen bekannter und berücksichtigter Risikofaktoren [5, 79, 80]. Im Alter beruht die Dickenzunahme vor allem auf einer alleinigen Verdickung der Intimaschicht [61, 83]. Die Strukturveränderungen der Arterienwand und die Veränderungen auf molekularer Ebene im Alter hängen eng mit den Prozessen bei der Entstehung einer Arteriosklerose zusammen [83]. Auf dem Boden der „gealterten“ Gefäße entwickelt sich leichter eine pathologische Veränderung und die Erkrankung schreitet schneller voran [84]. Deswegen wird die Dickenzunahme der IMT als subklinische Erkrankung bezeichnet und wird auch, ohne dass eine manifeste Arteriosklerose vorliegt, als Risikofaktor für die Entwicklung einer Pathologie aufgefasst [5].

Weitere Legitimation für den Einsatz der CIMT zur Identifikation der asymptomatischen Formen der Arteriosklerose bzw. Wandverdickungen und zur Risikostratifizierung stammen aus diversen prospektiven Studien. Es wurde gezeigt, dass die CIMT allein als Risikofaktor für das Auftreten eines Schlaganfalls oder Herzinfarkts gilt. Unabhängig vom Vorliegen weiterer Risikofaktoren wurde mit Zunahme der Wanddicke ein höheres Risiko für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses beschrieben [85-87]. Diese Assoziation gilt genauso für junge Erwachsene, für Personen mit einem bekannten und therapierten Risikoprofil und für Personen im fortgeschrittenen Alter [88-90]. Das

Vorgehen, mit Hilfe einer Ultraschalluntersuchung der Halsschlagader das kardiovaskuläre Risiko einer Person zu erfassen, wird von diesen genannten Zusammenhängen unterstützt.

Des Weiteren konnte in Meta-Analysen gezeigt werden, dass die strukturellen Veränderungen der Arterienwände durch Interventionen kontrolliert bzw. umgekehrt werden können. Vor allem durch den Einsatz von lipidsenkenden Medikamenten, kann eine Verlangsamung der Dickenzunahme bzw. mit einer intensiven Therapie sogar ein Rückgang der Höhe der CIMT erzielt werden [91-94]. Andere Maßnahmen, wie die suffiziente Therapie eines Diabetes mellitus, eine Steigerung der körperlichen Aktivität oder eine Umstellung der Ernährung, zeigen ebenfalls eine Wirkung auf die CIMT [95-98].

Die CIMT erfüllt demnach alle erforderlichen Kriterien für den Einsatz als Endpunkt in Studien. Sie reflektiert den Status der Arteriosklerose über alle Stadien hinweg, liefert Informationen über das kardiovaskuläre Risikoprofil einer Person und es sind Interventionen bekannt, die ihren Verlauf beeinflussen bzw. den Status umkehren können [6].

1.1.6 Aktuelle Empfehlungen für den Einsatz der sonographischen Karotis-Intima-Media-Dicken-Messung in der klinischen Praxis

Stein et al. beschreiben in ihrer Konsenserklärung mögliche Einsatzgebiete für die Messung der CIMT [5]. Die größte Chance wird in der weiteren Risikostratifizierung von asymptomatischen Personen gesehen, denen ein intermediäres Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen zugeordnet ist. Man erhofft sich, durch die zusätzliche Durchführung der nicht-invasiven Untersuchung wertvolle ergänzende Informationen zu erhalten und damit die aktuelle Risikoprädiktion zu verbessern. Das Ziel ist, sowohl eine Über- als auch eine Untertherapie zu verhindern und eben die Personen herauszufiltern, bei denen eine Intervention indiziert ist. Weitere Einsatzmöglichkeiten der Messung der CIMT werden in spezifischen Gruppen gesehen, zum Beispiel bei jungen Männern (<55 Jahre) und Frauen (<65 Jahre), bei denen in der Verwandtschaft 1. Grades eine frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankung auftrat oder bei jungen Erwachsenen (<60), bei denen eine starke Ausprägung eines Risikofaktors vorliegt, die dennoch keine Kandidaten für eine weitere Risikostratifizierung sind [5]. Darüber hinaus wird empfohlen, dass die Untersuchung der CIMT in allen interventionellen und epidemiologischen Studien zur

Erfassung des kardiovaskulären Risikos der Probanden durchgeführt wird, um die Studienpopulation besser zu charakterisieren [13].

Laut den Leitlinien des „American College of Cardiology“ und der „American Heart Association“ von 2013 werden Routine-Messungen der CIMT zur Erfassung des Risikos für ein kardiovaskuläres Primäreignis in der klinischen Praxis nicht mehr empfohlen [9]. Auch die europäische Leitlinie von 2016 befürwortet in ihrer neuesten Fassung nicht mehr den systematischen Einsatz der Messung der CIMT mittels Ultraschall zur Erfassung des kardiovaskulären Risikos [1]. Diese Empfehlungen beruhen auf den Ergebnissen zweier großer Meta-Analysen, in denen keine statistisch signifikante oder klinisch relevante Verbesserung der gängigen Prädiktionsmodelle durch Hinzunahme der CIMT beschrieben werden konnte [10, 11]. Den Ruijter et al. analysierten die Daten aus 14 populationsbasierte Studien [10]. Es wurde untersucht, ob sich der Framingham Risk Score zur Vorhersage für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses durch die gemessene CIMT einer Person verbessern lässt. Der Framingham Risk Score ist ein anerkanntes Modell, das anhand der Ausprägung von verschiedenen Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit angibt in den nächsten zehn Jahren eine kardiovaskuläre Erkrankung zu erleiden [99]. Nach Addition der Messwerte der ACC konnten 3,6 Prozent (95% KI, 2,7 Prozent - 4,6 Prozent) aller Personen mit einem intermediären Risiko einer anderen Gruppe zugeordnet werden. Diese Veränderungen waren rechnerisch statistisch signifikant, wurden jedoch von den Autoren als zu gering für eine klinische Relevanz eingestuft [10].

Die Entscheidung auf den Einsatz der CIMT in der asymptomatischen Bevölkerung zu verzichten wird diskutiert und gilt als umstritten [100]. Grund hierfür ist unter anderem die Tatsache, dass sich die genannten Meta-Analysen ausschließlich auf die Messung der ACC, das heißt eines singulären Segments, beziehen [10, 11]. Die Erfassung der Bifurkation oder der ACI werden nicht berücksichtigt. Die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung von Plaques variiert jedoch zwischen den einzelnen Lokalisationen. Am häufigsten werden Plaques im Bulbus – gefolgt von der ACI – beobachtet [100, 101]. Zudem scheinen gemäß früherer Studien Risikofaktoren, wie beispielsweise ein erhöhter systolischer Blutdruck oder Rauchen, unterschiedlich auf die einzelnen Lokalisationen zu wirken [76, 77, 102]. Nach wie vor ist daher nicht hinreichend belegt, ob der Einsatz der CIMT-Messung in der Risikoprädiktion wirklich zusätzliche Informationen im Vergleich

zu den bisher eingesetzten Prädiktionsmodellen liefert und somit zu einer Verbesserung der aktuellen Einschätzung des Risikos einer Person führen kann.

Weiterhin wird die CIMT vielseitig als Endpunkt in Studien eingesetzt, um beispielsweise den Erfolg von Interventionen zu dokumentieren oder die Veränderungen des Wachstums der Wanddicke in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren zu erforschen [78, 94, 97, 98, 103-105]. Eine Schwäche dieser Studien stellt das Problem dar, dass zwar eine Beeinflussbarkeit der Wanddicke durch diverse Interventionen gezeigt werden konnte, aber noch nicht, ob eine Abnahme der Wanddicke auch tatsächlich zu einer niedrigeren Rate an Ereignissen führt [78]. Um die Möglichkeiten und Chancen der CIMT-Messung umfassender auszunutzen und um die bestehenden Einsatzgebiete zu validieren, sind weitere Studien notwendig.

1.2. Zielsetzung und Hypothesen

Das Ziel der Arbeit ist, den Einfluss von kardiovaskulären Risikofaktoren auf die CIMT in verschiedenen Abschnitten des Gefäßes zu analysieren. Den Betrachtungen liegt eine repräsentative Stichprobe aus der Allgemeinbevölkerung zu Grunde. Aus dieser wird eine Untergruppe an Personen herausgefiltert, bei denen keine Risikofaktoren vorliegen. Diese wird mit der restlichen Bevölkerung und dementsprechend Personen, die ein gewisses Risikoprofil aufweisen, verglichen.

Im Fokus steht die Beantwortung der Frage, inwieweit unterschiedliche Wanddicken der Halsschlagader in den verschiedenen Gefäßabschnitten durch das Vorliegen verschiedener Risikofaktoren bedingt sind. Auf der einen Seite wird der kumulative Effekt der vorhandenen Risikofaktoren auf die CIMT betrachtet. Auf der anderen Seite wird die Höhe der Auswirkung einzelner spezifischer Risikofaktoren verglichen. Zudem soll die Frage beantwortet werden, ob zwischen den verschiedenen Faktoren ein Zusammenspiel besteht. Es wird hierbei untersucht, ob verschiedene Einflüsse eine verstärkte negative Wirkung auf die Wanddicke haben, wenn sie in Kombination vorliegen. Des Weiteren wird eine mögliche segmentspezifische Assoziation zwischen verschiedenen Faktoren und der Wanddicke in der deutschen Allgemeinbevölkerung betrachtet [14]. Die meisten Daten zur Analyse des segmentspezifischen Effekts von kardiovaskulären Risikofaktoren auf die CIMT stammen aus der US-amerikanischen Bevölkerung [76, 77, 102]. Diese Erkenntnisse können angesichts unterschiedlicher Lebensstile und unterschiedlichen ethnischer Zusammensetzung nicht ohne Weiteres auf

die Bevölkerung in Europa übertragen werden. Den Untersuchungen liegt die Vermutung zu Grunde, dass die Wanddicke mit dem Alter und steigender Anzahl an Risikofaktoren kontinuierlich zunimmt. Außerdem wird angenommen, dass sich eine segmentspezifische Assoziation der CIMT mit den ausgewählten kardiovaskulären Risikofaktoren zeigt. Mit Hilfe dieser Ergebnisse können die oben genannten Empfehlungen verschiedener Leitlinien diskutiert werden, die den Einsatz der CIMT zur kardiovaskulären Risikoprädiktion aufgrund der Ergebnisse der genannten Meta-Analysen nicht mehr empfehlen. Zudem wird anhand der identifizierten Risikofaktoren mit einem statistisch signifikantem Einfluss der Stellenwert der aktuell gültigen Risikoprädiktionsmodelle erörtert. Im Rahmen der Doktorarbeit werden zudem Normwerte der CIMT für die Bewohner einer deutschen Region generiert. Hierfür werden Daten von Personen aus der Allgemeinbevölkerung verwendet, bei denen keine Risikofaktoren vorliegen. Anhand dieses Ansatzes werden die natürliche alters- und geschlechtsspezifische Verteilung der Wanddicke und das Ausmaß der Arteriosklerose in der lokalen Bevölkerung abgebildet. Diese bilden die Grundlage für die Follow-Up Untersuchung der Studie, aus der die zugrundeliegende Stichprobe aus der deutschen Bevölkerung stammt. Es steht die Annahme auf dem Prüfstand, ob die erhobenen Normwerte vergleichbar mit den Ergebnissen größerer amerikanischer und europäischer Studien sind.

Ein weiterer Teil der Arbeit befasst sich mit der Evaluation der Reproduzierbarkeit der Messung der CIMT in verschiedenen Gefäßabschnitten via B-Mode Ultraschall. Die Basis der gesamten Analyse unterliegt der Hypothese, dass es sich bei der Erfassung der CIMT um hochwertige und reproduzierbare Daten handelt. Ferner lautet die Arbeitshypothese, dass die Untersuchung auch für Anfänger nach erfolgreichem Schulungsprogramm auf einem hohen Niveau durchführbar ist. Im Wesentlichen ist zu analysieren, inwieweit die Messungen zwischen verschiedenen beteiligten Untersuchern im vorliegenden Rahmen variieren und ein Modell zu entwickeln, welches Qualitätssicherung garantiert.

Teile der Ergebnisse wurden bereits in BMC Cardiovascular Disorders veröffentlicht [14].

2. Material und Methoden

2.1 Inhalt und Ziele der STAAB-Kohortenstudie

Die Doktorarbeit wurde im Rahmen der Querschnittsuntersuchung der „STAAB-Kohortenstudie – Häufigkeit und Einflussfaktoren auf frühe STAdien A und B der Herzinsuffizienz in der Bevölkerung“ durchgeführt [12]. Im Folgenden wird die Studie unter ihrem Akronym „STAAB“ (Stadien A und B der Herzinsuffizienz) Kohortenstudie geführt. Es handelt sich dabei um eine bevölkerungsbasierte Studie, die neben der Querschnittsuntersuchung aus einer longitudinalen Untersuchung besteht. Sie wird unter der Leitung des Deutschen Zentrums für Herzinsuffizienz und des Instituts für Klinische Epidemiologie und Biometrie der Universität Würzburg durchgeführt. Die Studienziele beinhalten die Beschreibung der Prävalenz und der Determinanten der frühen Formen der Herzinsuffizienz sowie die Untersuchung der Beziehung zwischen frühen Formen der Herzinsuffizienz mit Komplikationen und Lebensqualität. Des Weiteren werden im Rahmen der longitudinalen Untersuchung der natürliche Verlauf der frühen Stadien der Herzinsuffizienz über die Zeit beschrieben, die Bedeutung von Risikofaktoren für die Progression erfasst und die Häufigkeit von Langzeitfolgen identifiziert.

Die Studie basiert auf Daten zufällig ausgewählter Einwohner der Stadt Würzburg. Nach der Einwilligung zur Teilnahme wurden im Studienzentrum verschiedene Parameter erhoben. Die Basisuntersuchung umfasste einige standardisierte Fragebögen, körperliche Untersuchungen sowie die Erfassung mehrerer Laborparameter. Zusätzlich zu diesen Grundmodulen wurden zeitlich begrenzt „Zusatzmodule“, wie beispielsweise eine neuropsychologische Untersuchung, an Subpopulationen durchgeführt [12].

2.2 Studienpopulation und Rekrutierung

Die Studienpopulation wurde aus den Einwohnern mit Hauptwohnsitz in der Stadt Würzburg zum Tag der Stichprobenziehung gebildet. Die Ziehung erfolgte zufällig über das Einwohnermeldeamt. Das Ziel war es insgesamt 5000 Probanden stratifiziert nach Alter und Geschlecht einzuschließen. Zu den Einschlusskriterien gehörten Erstwohnsitz in der Stadt Würzburg zum Zeitpunkt der Stichprobenziehung, Alter bei der Stichprobenziehung zwischen 30 und 79 Jahren und schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme. Einziges Ausschlusskriterium war die Diagnose einer vorbestehenden symptomatischen Herzinsuffizienz. Diese Information wurde telefonisch bei der

Terminvereinbarung vom Studienpersonal erfragt. Bei Unklarheiten über die Diagnose erfolgte eine Rücksprache des potentiellen Studienteilnehmers mit seinem Hausarzt zur Bestätigung der Angaben. Die erste Kontaktaufnahme mit ausgewählten Personen erfolgte schriftlich per Post. Die Rekrutierung wurde in sogenannten Wellen, die insgesamt maximal drei Anschreiben umfassten, durchgeführt. Das erste Anschreiben bestand jeweils aus 520 Briefen. Die Probanden, die in die jeweils abgeschlossenen Wellen einberufen wurden, formten verschiedene Populationen als Basis für die Datenauswertung [12].

2.3 Datenschutz und Ethische Grundlagen

Vor Beginn der Studie wurde ein positives Ethikvotum der zuständigen Kommission der Medizinischen Fakultät eingeholt (98/2013). Das Studienprotokoll sowie der Ablauf der Probandenauswahl waren durch den Datenschutzbeauftragten der Universität Würzburg bzw. des Universitätsklinikum Würzburg begutachtet und genehmigt worden. Die Probanden wurden vor Einschluss in die Studie von Studienärzten bzw. speziell geschultem wissenschaftlichem Personal über Inhalte der Studie, Datenverarbeitung sowie ihr Recht auf jederzeitigen Abbruch der Studie ohne Angabe von Gründen aufgeklärt. Jeder Proband erklärte sich vor Beginn der Untersuchungen schriftlich mit dem Ablauf und den Datenschutzverordnungen der Studie einverstanden. Die Übermittlung von Studiendaten erfolgte ausschließlich anonymisiert. Das gesamte Personal achtete sorgfältig auf die Einhaltung des Datenschutzes.

2.4 Untersuchungsmodule

Im Folgenden werden die Inhalte, der Ablauf, der Umfang sowie Methoden zur Qualitätssicherung der einzelnen STAAB-Untersuchungsmodule beschrieben, die für die hier durchgeführten Betrachtungen relevant sind.

2.4.1 Sonographie der Halsschlagader

Die Sonographie der Halsschlagader ist die Untersuchung, mit der die CIMT erfasst wurde. Laut Studienprotokoll gehörte die Messung der CIMT zur Erfassung des vaskulären Status der Probanden zu den Grundmodulen der STAAB-Studie und wurde bei insgesamt 3331 Testpersonen durchgeführt. An der Untersuchung waren seit Beginn der Studie fünf verschiedene Untersucher beteiligt: drei speziell geschulte medizinisch-

technische Assistenten und zwischen Oktober 2015 und Oktober 2016 zwei zertifizierte Medizinstudenten der Universität Würzburg.

2.4.1.1 Technischer Ablauf

Das Ultraschallprotokoll folgte den Vorgaben eines externen Sonographie-Spezialisten (Rudy Meijer (R. M.), Meijer Medical Ultrasound, Voorschoten – Niederlande). Die Untersuchungen wurden mit einem hochauflösenden Ultraschallgerät durchgeführt. In der STAAB – Studie waren zwei unterschiedliche Geräte der Firma GE (General Electric Healthcare) in Gebrauch. Es handelte sich um die Modelle „Vivid S6“ und „Vivid Q“. Es wurde jeweils ein Linearschallkopf (8L-RS) mit einer Frequenz von 10 (Vivid Q) bzw. 13 MHz (Vivid S6) in der B-Mode Darstellung verwendet. Die technischen Anforderungen und Einstellungen folgten den allgemeinen Empfehlungen internationaler Konsensuspapiere [5].

In der Vorbereitung auf die Untersuchung wurde der Proband an ein 3-Kanal-EKG (Elektrokardiogramm) angeschlossen, bevor er sich in Rückenlage auf einer Untersuchungsliege positionierte. Der Kopf des Probanden wurde zunächst um 45 Grad zur linken Seite gedreht und die Messung zuerst auf der rechten Seite durchgeführt. Die Vermessung der Gegenseite erfolgte im Anschluss analog. Der Untersucher schallte die rechte Halsseite des Patienten mit der rechten Hand und die linke Seite mit der linken Hand. Die gesamte A. carotis wurde im Querschnitt von der Clavicula ausgehend bis zum Kopf geschallt, um sich mit den anatomischen Gegebenheiten vertraut zu machen und sich einen Überblick über das Vorliegen von Plaques oder Wandveränderungen zu verschaffen. Eine Plaque war definiert als eine Wanddicke größer als 1,5 mm [13]. Die Messung der Wand erfolgte ausschließlich an der schallkopffernen Seite an drei definierten Abschnitten des Gefäßes: in der distalen ACC, dem Bulbus und der ACI. Der Messbereich in der ACC war definiert als das Segment, welches einen Zentimeter proximal der Aufweitung des Gefäßes, also vor Beginn des Bulbus, lag. Der Messbereich in der ACI war genau festgelegt auf den Bereich, der einen Zentimeter distal des Endes der Bifurkation gelegen war. Dieser Punkt konnte durch die Aufspaltung der ACC, dem sogenannten „tip of the flow divider“, genau erfasst werden. Zur sicheren Unterscheidung zwischen der ACI und der ACE wurde die Dopplersonographie verwendet. Mit Hilfe des „Pulsed Wave“-Dopplers (PWD) und des Farbdopplers konnten das individuelle Flussprofil in den beiden Gefäßen sowie weitere mögliche Abgänge abgebildet werden.

Alle Gefäßabschnitte wurden vorab aus mindestens drei verschiedenen Winkeln betrachtet, um das Segment mit der größten Aussagekraft für den Arteriosklerosestatus zu vermessen. Es sollte dadurch vermieden werden, dass die CIMT auf individueller Ebene unterschätzt wird. Plaques und Wandverdickungen wurden in die Messung eingeschlossen, sofern sie in den vorab definierten Gefäßsegmenten lagen. Die Messung der Bilder erfolgte enddiastolisch, da zu diesem Zeitpunkt die Wand nicht den Kräften des systolischen Blutflusses ausgesetzt ist, die sie dünner erscheinen lassen könnten [106, 107]. Der genaue zeitliche Messpunkt wurde durch das parallel laufende EKG ermittelt. Es wurde von jedem Wandabschnitt eine Schleife der letzten drei bis fünf Herzaktionen aufgenommen, aus der das beste Standbild zum Zeitpunkt der Spitze der R-Zacke ausgewählt und dauerhaft gespeichert wurde. Die Bilder wurden zunächst im internen Speicher des Ultraschallgeräts abgelegt und zu einem späteren Zeitpunkt „offline“ vermessen. Im Idealfall sollte die CIMT über eine Strecke von mindestens 10 mm gut sichtbar dargestellt worden sein. Für den Fall, dass nicht alle drei Segmente gut abgebildet werden konnten, wurden drei Bilder der ACC aus drei verschiedenen Winkeln auf beiden Seiten des Halses aufgenommen und gespeichert.

Nach Abschluss der Untersuchung wurden die Bilder gemäß DICOM-Standard mit einem USB-Stick in die Software „Syngo US Workplace“ übertragen. Zur Vermessung der Bilder wurde das „Syngo Arterial Health Package“ (Syngo US Workplace, Arterial Health Package, Siemens Medical Solutions USA, Inc.) verwendet [57, 108]. Hierbei handelt es sich um eine sogenannte halbautomatische Software, die auf den Daten der ARIC - Studie und dem patentierten Algorithmus zur Berechnung des Gefäßalters von Dr. Jim Stein basiert [71, 109]. Das System beinhaltet verschiedene Protokolle für die Messung der Wanddicke in den drei Gefäßabschnitten, jeweils für beide Geschlechter sowie Personen mit weißer oder schwarzer Hautfarbe. Es sind ebenfalls verschiedene geschlechtsspezifische Protokolle für die alleinige Messung der ACC vorhanden. Vor Beginn der Auswertung erfolgte die Auswahl des zur Testperson passenden Protokolls. Die Messung der CIMT erfolgte unabhängig der Auswahl jeweils auf gleiche Weise. Mittels eines virtuellen Kastens wurde ein Bereich von mindestens 10 mm markiert, der im definierten Gefäßabschnitt lag und über den die Messung der CIMT erfolgen sollte. Die horizontalen Grenzen wurden automatisch vom System gesetzt, mussten jedoch in der Mehrzahl der Fälle manuell überarbeitet werden. Hierfür wurden durch den

Untersucher beliebig viele Punkte auf die Grenze zwischen Lumen und Intima bzw. Media und Adventitia gesetzt. Die einzelnen Punkte wurden vom System automatisch zu einer Linie verbunden. Sobald die Grenzen gesetzt waren, markierte das System die Wand in einer bestimmten Farbe von grün über gelb und orange bis hin zu rot. Diese entsprach der jeweiligen Perzentilenstufe (<25. – >90. Perzentile) der mittleren CIMT, in welche die Testperson auf Basis der ARIC-Daten eingeteilt wurde. Die Grenzen wurden dann vom Untersucher erneut überprüft und gegebenenfalls angepasst, bevor das Bild mit der Messung gespeichert wurde. Das beschriebene Prozedere wurde für alle sechs Abschnitte gleichartig durchgeführt.

Am Untersuchungstag wurde zur Dokumentation für jeden Probanden ein Case-Report-Form (CRF) angelegt. Es wurde festgehalten, ob eine Plaque vorlag und wenn, ob auf einer oder beiden Seiten des Gefäßbaums. Von Oktober 2015 bis Oktober 2016 wurde ein eigenes Zusatzmodul mit einer ausführlicheren Untersuchung der CIMT samt Plaques in der STAAB-Kohortenstudie durchgeführt. Bei der Untersuchung wurden die Plaques genauer vermessen und es wurde zusätzlich die Bifurkation der A. femoralis geschallt. Im CRF wurden nicht nur das Vorliegen einer Plaque dokumentiert, sondern auch die Lage zur Messregion der CIMT sowie Höhe, Echogenität und Gefäßdurchmesser an der jeweiligen Stelle. Die Messung und Auswertung der CIMT erfolgte an allen Untersuchungstagen gemäß dem oben beschriebenen Protokoll. Bei allen Daten, die bis Oktober 2015 erhoben wurden, war die Sonographie der Halsschlagader integriert in das Modul der Echountersuchung.

2.4.1.2 Erfassbare Parameter der Intima-Media-Dicken-Messung

Im Rahmen der Messung der CIMT wurden mit dem Syngo Arterial Health Package verschiedene Parameter erhoben. Für jedes Messsegment, folglich für die drei verschiedenen Lokalisationen auf beiden Seiten, wurden sowohl ein Mittel- als auch ein Maximalwert für die CIMT ausgegeben. Zudem wurde ein sogenannter „Zusammengesetzter CIMT-Mittelwert“ (im engl. Composite CIMT) angegeben. Dieser Wert war der Mittelwert aller Mittelwerte der einzelnen sechs Segmente und wurde von der Software automatisch berechnet. Es erfolgte keine spezifische Gewichtung der verschiedenen Segmente oder Seiten. Falls nicht für alle Lokalisationen oder beide Seiten Werte vorhanden waren, wurde der Wert ausschließlich aus den verfügbaren berechnet. Demzufolge setzte er sich aus einem bis zu sechs Werten zusammen. Dieser

„Zusammengesetzte CIMT-Mittelwert“ stellt den Hauptendpunkt der folgenden Analysen dar. Seine Berechnung war ebenfalls möglich, wenn nur die ACC vermessen werden konnte. Es wurden in diesem Fall bis zu sechs verschiedene Bilder, maximal drei pro Seite, aus jeweils drei verschiedenen Winkeln vermessen und gespeichert. Alle Werte aus der CIMT-Messung wurden anhand der Normwerte der ARIC-Studie in die drei verschiedenen Bereiche <25., 25 – 75., >75. Perzentile eingeteilt.

2.4.2 Blutdruckmessung

Die Blutdruckwerte der Probanden wurden auf zwei unterschiedliche Arten im Verlauf des Untersuchungstages erhoben. Durch das Studienprotokoll war ein Abstand der Blutdruckmessung von mindestens 15 Minuten zur letzten Blutentnahme festgelegt.

2.4.2.1 Blutdruckmessung im Sitzen

Die Blutdruckmessung erfolgte mit dem Gerät HEM 705 IT der Firma Omron. Der Proband musste vor Beginn der Messung mindestens fünf Minuten aufrecht mit parallel auf dem Boden stehenden Beinen sitzen. Die Untersuchung wurde, falls keine Kontraindikationen vorlagen, am rechten Oberarm vorgenommen. Vor Anlage der Blutdruckmanschette wurde der Umfang des Oberarms in der Mitte zwischen Acromion und Olecranon genau ausgemessen. Im Anschluss wurde das Ergebnis bis auf 0,1 mm gerundet notiert und die passende Manschette ausgewählt. Kleidung, welche die Messung eventuell hätte behindern können, wurde abgelegt. Dem Probanden wurde vor Beginn der Untersuchung mitgeteilt, dass mehrere Messungen stattfinden, dass er die Ergebnisse der Messungen erst nach Abschluss der gesamten Untersuchung erfahre und dass er während der Messung nicht sprechen dürfe. Die Manschette wurde direkt auf die Haut angelegt. Es erfolgten bei jedem Probanden zwei Messungen mit einem Abstand von zwei Minuten. Wichen der systolische und/oder der diastolische Wert der beiden Messungen um mehr als 10 mmHg voneinander ab, erfolgte eine dritte Messung nach weiteren zwei Minuten. Besondere Vorkommnisse, wie beispielsweise eine Unterbrechung der Untersuchung durch Klopfen an der Tür oder Nachpumpen des Geräts während der Messung, wurden angegeben und führten gegebenenfalls zu einer Wiederholung der Messung.

2.4.2.2 Blutdruckmessung im Rahmen der Vascular Explorer Untersuchung

Im Rahmen der körperlichen Untersuchung mit dem Vascular Explorer der Firma Enverdis GmbH (Modell N2A6P2U-A) wurden ebenfalls Blutdruckwerte erhoben. Als

Vorbereitung für die Messung lag der Proband ruhig, in entspannter Lage für mindestens zehn Minuten auf einer Untersuchungsfläche. Idealerweise war der Proband bis auf die Unterwäsche entkleidet, da die Extremitäten für die Folgeuntersuchungen nicht eingeeignet sein durften. Um einer Auskühlung vorzubeugen, wurde gegebenenfalls eine Wärmelampe verwendet. Für die Untersuchung wurden jeweils Blutdruckmanschetten an Arm und Bein einer Körperseite angelegt. Es wurden verschiedene Werte erhoben, unter anderem auch der systolische und der diastolische Blutdruckwert am rechten Oberarm des Probanden.

2.4.3 Anthropometrie

Körpergröße und Körpergewicht wurden mithilfe der Geräte SECA Stadiometer 274 (seca Deutschland), einer digitalen Messlatte, und SECA mBCA 515, einer speziellen Waage, erhoben. Der Teilnehmer musste sich bis auf die Unterwäsche entkleiden und schweren Schmuck ablegen. Vor der Messung des Körpergewichtes und der Körpergröße wurde der Proband gebeten, eine Eigenangabe zu seinen Maßen zu machen. Diese wurden im dafür vorgesehenen CRF eingetragen. Die Messung der Körpergröße erfolgte in aufrechter Position mit dem Rücken zur Messlatte. Über einen Kopfanschlag, der von oben bis zum Kopf des Probanden geführt wurde, konnte die Position des Kopfes präzisiert und die Größe exakt vermessen werden. Das Körpergewicht wurde bestimmt, indem sich der Teilnehmer ruhig auf die Waage stellte. Die erfassten Werte wurden auf eine Nachkommstelle gerundet. Aus den ermittelten Maßen wurde der BMI in kg/m^2 berechnet.

2.4.4 Laborparameter

Die Probanden wurden gebeten nüchtern zum Untersuchungstermin zu erscheinen. Die Fastenzeit sollte mindestens zehn Stunden betragen. Die Einnahme von Medikamenten mit Wasser war erlaubt. Das Studienpersonal überprüfte mündlich die Einhaltung dieser Vorgaben und dokumentierte etwaige Protokollabweichungen. Die venöse Blutentnahme erfolgte gewöhnlich am linken Arm beim sitzenden Probanden. Die Blutentnahme wurde durch geschultes medizinisches Personal nach den geltenden Hygienestandards und Abläufen durchgeführt. Es wurde ein Routinelabor abgenommen und am Untersuchungstag im Zentrallabor des Uniklinikums Würzburg analysiert. Zusätzlich wurden sogenannte STAAB-Studienproben entnommen. Die Laborparameter, die in der

STAAB-Studie bestimmt wurden, umfassten ein kleines Blutbild, Elektrolyte, Blutfettwerte, Nierenretentionsparameter und einen HbA1c. Eine Urinuntersuchung wurde ebenfalls ausgewertet. Beim gesamten Prozess der Erfassung von Biomaterialien und Bestimmung der Laborparameter wurden die Standards der Interdisziplinären Biomaterial- und Datenbank Würzburg (ibdw) eingehalten [110].

2.4.5 Fragebögen/Interviews

In der STAAB-Studie wurden einige relevante Informationen mithilfe von Fragebögen erhoben. Es gab einen Bogen, der von den Probanden selbstständig ausgefüllt wurde. Dieser bestand aus verschiedenen standardisierten Fragebögen, zum Beispiel zu vorherigen vaskulären Erkrankungen (SSQ) [111]. Zusätzlich gab es zwei weitere Fragebögen, die im Rahmen einer persönlichen Befragung durch das Studienpersonal mit dem Studienteilnehmer gemeinsam ausgefüllt wurden. Die Probanden wurden unter anderem zu Krankengeschichte, Medikamenteneinnahme, sozioökonomischen- und soziodemographischen Faktoren, Risikofaktoren und Familienanamnese befragt. Die Fragen zur Krankengeschichte wurden ausschließlich durch den Studienarzt oder durch speziell geschulte Medizinstudenten gestellt, um ein gewisses Hintergrundwissen und die Möglichkeit, auf Gegenfragen einzugehen, zu gewährleisten. Als Vorerkrankungen wurden nur von einem Arzt diagnostizierte Krankheiten akzeptiert. Einzige Ausnahmen waren die arterielle Hypertonie, bei der auch Selbstmessungen zählten, sowie länger anhaltende Rückenschmerzen. Die Medikamente wurden entweder mündlich abgefragt oder über einen mitgebrachten Plan bzw. mitgebrachte Verpackungen erfasst. Es wurden jeweils der Wirkstoff, die Dosierung und die Häufigkeit der Einnahme in den letzten sieben Tagen vor dem Untersuchungstermin erfragt. Medikamente, die der Proband nur bei Bedarf oder saisonal einnahm, wurden folglich nicht aufgeführt, wenn die letzte Einnahme länger als sieben Tage zurücklag. Als aktuelle Raucher wurden die Studienteilnehmer kategorisiert, wenn sie angaben regelmäßig Zigaretten, Zigarren, Zigarillos, Pfeife oder andere Tabakprodukte zu konsumieren. Personen, die lebenslang insgesamt weniger als 100 Zigaretten oder ähnliches geraucht hatten, wurden als Nichtraucher eingestuft. Alle anderen, also diejenigen, die in der Vergangenheit regelmäßig geraucht hatten oder insgesamt mehr als 100 Zigaretten in ihrem Leben, wurden als Exraucher bezeichnet. In den Fragebögen wurden verschiedene Fragetypen verwendet: einfache Fragen, Auswahlfragen, Mehrfachfragen, halboffene und offene

Fragen. Der Teilnehmer hatte bei jeder Frage die Möglichkeit, keine Aussage zu machen oder anzugeben, dass er die Antwort nicht weiß.

2.5 Qualitätssicherung

2.5.1 Allgemeine Basisuntersuchungen

Der gesamte Ablauf der Untersuchungen und die optimale Durchführung der einzelnen Module wurden im Vorfeld der Hauptuntersuchung erfolgreich getestet sowie das konkrete Vorgehen in der Untersuchungsstraße in einer zweigliedrigen Pilotphase geprüft, um auf etwaige Probleme reagieren zu können [12]. Alle Untersuchungsmodule folgten umfangreichen, verbindlichen und von der Studienleitung freigegebenen Standard Operation Procedures (SOP), um die Qualität der Untersuchungen zu gewährleisten. An den Untersuchungen war ausschließlich umfassend geschultes Studienpersonal beteiligt, das planmäßig weitergebildet und überprüft wurde. Zudem wurden die SOPs von Verantwortlichen mindestens einmal pro Jahr begutachtet und gegebenenfalls angepasst. Die dokumentierten Daten wurden von Datenmanagern auf Vollständigkeit und Plausibilität überprüft und bei Bedarf in Zusammenarbeit mit dem Studienpersonal verbessert. Nachträgliche Korrekturen wurden stets gekennzeichnet. Es fanden regelmäßige Schulungen statt, um die Fehlerquellen möglichst gering und somit das Niveau der Datenerhebung möglichst hoch zu halten [12].

2.5.2 Ultraschalluntersuchung der Halsschlagader

Alle Untersucher, welche die CIMT für die Studie erhoben und auswerteten, wurden durch einen externen Ultraschallspezialisten (Rudy Meijer (R. M.), Meijer Medical Ultrasound, Voorschoten – Niederlande) geschult und zertifiziert. Zurzeit gibt es in Europa kein standardisiertes verpflichtendes Programm für die Ausbildung von Personen, die einen Gefäßultraschall durchführen. Das im Rahmen der STAAB – Studie verwendete Protokoll erfüllte vorhandene empfohlene Kriterien [5, 106]. Auf diese Weise wurde die Qualität der Datenerhebung zu gewährleisten versucht. Die Schulung der Medizinstudenten umfasste zwei Tage theoretisches und praktisches Training mit individueller Betreuung in einer Gruppe aus zwei Doktoranden. Inhalte in der Theorie waren unter anderem Grundlagen zur Anatomie der Halsgefäße, der zugrundeliegenden Histopathologie der Arteriosklerose und zur Technik der Ultraschalluntersuchung. Pro Studientag wurden acht freiwillige, gesunde Testpersonen unter genauer Anleitung durch

den Ultraschallspezialisten geschallt. Besondere Achtung wurde neben der sauberen Darstellung der richtigen Wandabschnitte auf die optimale Ausrichtung der Bilder anhand bestimmter Landmarken und die korrekte Unterscheidung zwischen der ACI und der ACE gelegt. Mögliche Fehlerquellen und Probleme, die während der Ultraschalluntersuchung auftreten können und zu einer schlechten Qualität der Bilder führen, wurden umfassend besprochen. Zudem wurde die Auswertung der Bilder anhand des „Syngo Arterial Health Package“ trainiert und geübt. Durch Verwendung bereits vorhandener Bilder wurde außerdem eine Fehleranalyse durchgeführt, um eine genaue Vorstellung für den angestrebten Standard der Bilder zu bekommen. Im Anschluss an das Basistraining wurden mindestens zehn weitere Testpersonen unter Aufsicht des bereits zertifizierten Ultraschalluntersuchers der STAAB-Studie geschallt und die erfassten Gefäßabschnitte vermessen. Ziel war es, das Gelernte zu verfestigen und die Genauigkeit zu verbessern. Im Rahmen der Zertifizierungsphase wurden dann erneut zehn Probanden eigenständig geschallt und ausgewertet. Diese stammten aus dem STAAB-Kollektiv und wurden willkürlich ausgewählt, so dass eine zufällige Verteilung über Altersgruppen, Geschlechter und Risikoprofile vorlag. Die Ergebnisse der Messungen wurden im Anschluss dem externen Experten zur Bewertung vorgelegt, der bei Erreichen der erforderlichen Kriterien die Zertifizierungen ausstellte.

2.6 Erfassung der Reproduzierbarkeit der Sonographie der Halsschlagader

Zur Erfassung der Reproduzierbarkeit der Messung der CIMT wurden zufällig ausgewählte Probanden zweimal untersucht. Ziel war es, die Reliabilität und die Reproduzierbarkeit der Ultraschalluntersuchung der A. carotis und der Messung der CIMT mittels der Software „Syngo Arterial Health Package“ zu evaluieren. Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung waren drei verschiedene Untersucher - zwei zertifizierte medizinische Doktoranden und ein zertifizierter medizinisch-technischer Assistent mit langjähriger Erfahrung in der Karotis-Sonographie - an der Ultraschalluntersuchung beteiligt. Daher war es essenziell zu zeigen, inwieweit die Ergebnisse reliabel und unabhängig erhoben werden können. Es wurden insgesamt 40 Probanden in die Doppelmessungen eingeschlossen. Für die Durchführung der Zusatzuntersuchungen wurde eine eigene SOP erstellt, in der die Auswahl der Probanden, der Ablauf der Untersuchung sowie die Speicherung und Auswertung der Daten genau festgelegt waren. Die Probanden stammten aus der STAAB-Population und wurden zufällig

unabhängig nach Alter, Geschlecht, Herkunft oder Risikoprofil eingeschlossen. Der Vorteil war die erhöhte Flexibilität und zeitliche Umsetzbarkeit der Zusatzuntersuchungen. Die zusätzlichen Messungen erfolgten am Untersuchungstag im Rahmen einer Ultraschalluntersuchung, um die Belastung für die Probanden möglichst gering zu halten. In den Untersuchungsräumen befanden sich während der Datenerhebung zwei verschiedene Geräte desselben Herstellers. Um zu vermeiden, dass technische Gegebenheiten die Reproduzierbarkeit beeinflussen, wurden die ausgewählten Probanden jeweils am gleichen Gerät untersucht. Die Reihenfolge der Untersucher war nicht vorgegeben. Während der Ultraschalluntersuchung verließ der zweite Untersucher jeweils den Raum. Es erfolgte kein Austausch über anatomische Gegebenheiten des Probanden, das Vorliegen von Plaques oder weitere Informationen. Die Ultraschalluntersuchung der A. carotis und die Speicherung und Auswertung der Bilder wurden analog zu den Studienuntersuchungen, wie in der allgemeinen SOP zur CIMT-Messung festgelegt, durchgeführt. Jeder Untersucher speicherte mindestens sechs Bilder, eines für jedes der drei Messsegmente auf der linken und rechten Seite des Halses. Sollte eine ausreichende Darstellung aller drei Segmente nicht möglich sein, so erfolgte die Messung der CIMT, gemäß Protokoll, aus drei verschiedenen Winkeln in der ACC auf beiden Seiten. Die drei Gefäßabschnitte ACC, Bulbus und ACI wurden getrennt analysiert. Es wurde zusätzlich zu den absoluten CIMT-Werten pro Seite, der durch die Software errechnete „Zusammengesetzte CIMT-Mittelwert“ betrachtet. Im Rahmen der Erfassung der Reproduzierbarkeit wurden alle doppelten Untersuchungen eingeschlossen und jeweils die finalen Ergebnisse der Untersucher verglichen.

2.7 Definition der Auswahlkriterien für die Subpopulation „gesunde“ Erwachsene

Für die Generierung von Normwerten galten bestimmte Einschlusskriterien. Es war das Ziel, die physiologische Verteilung und Variabilität der CIMT der regionalen Würzburger Bevölkerung abzubilden, unabhängig vom Einfluss bekannter kardiovaskulärer Risikofaktoren und Erkrankungen. Es wurden nur die Daten von Probanden verwendet, die nach einer durch die Leiter der STAAB-Studie festgesetzten Definition als „Apparently Healthy“ galten, also als „gesund“ gewertet wurden. Die Ausschlusskriterien sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Ausschlusskriterien und Grenzwerte der „Apparently Healthy“ - Definition

Risikofaktor/Erkrankung	Definition
Diabetes mellitus	Diabetische Medikation; HbA1c > 6,5%; Nüchtern glukose > 7,0 mmol/l, Plasmaglukose nach 2h (oGTT) > 11,1 mmol/l;
Dyslipidämie	Lipidsenkende Medikation, Gesamt – LDL > 190mg/dl;
Bluthochdruck	Antihypertensive Medikation, Blutdruck ≥ 140/90 mmHg in allen Blutdruckmessungen in Ruhe (sitzend, Vascular Explorer);
Adipositas	BMI ≥ 30 kg/m ²
Rauchen	Raucher oder Exraucher (selbst berichtet)
Kardiovaskuläre Erkrankung (Cardiovascular Disease, CVD)	Kardiovaskuläre Erkrankung: Herzinfarkt, PTCA/Stent, CABG (selbst berichtet)
Periphere arterielle Erkrankung	(selbst berichtet)
Schlaganfall	(selbst berichtet)

Abkürzungen: oGTT = oraler Glucosetoleranztest, LDL = low density lipoprotein, PTCA = Perkutane transluminale Koronarangioplastie, CABG = coronary artery bypass graft

Die festgelegten Grenzwerte der Ausschlusskriterien stimmten mit den Empfehlungen der aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) überein [1]. Zudem wurden für die Berechnung der Referenzwerte die Bereiche ausgeschlossen, in denen per Definition eine Plaque lag. Die Begründung für diese Entscheidung war, dass es trotz der strengen „Apparently Healthy“-Definition möglich sein konnte, dass Personen mit Plaques in die Berechnung miteinfließen. Dieses Vorgehen deckte sich darüber hinaus mit den Empfehlungen der Autoren des „Mannheim Consensus“ die CIMT an „Plaque-freien“ Arealen zu messen [13]. Zudem schlossen mehrere, vergleichbare aktuelle Studien zur Verteilung der CIMT ebenfalls Bereiche, in denen Plaques vorkamen, explizit

aus [8, 13, 51, 79, 81, 112]. Für den „Zusammengesetzten CIMT-Mittelwert“ erfolgte die Berechnung als Mittel aller vorhandenen Werte, in denen keine Plaque vorlag. Folglich setzte sich der Wert aus dem Durchschnitt von einem bis sechs Werten zusammen. Dies erfolgte analog zur Berechnung des „Zusammengesetzten CIMT-Mittelwert“ durch das Programm „Syngo Arterial Health Package“. Nur für den Fall, dass ein Proband zur gesunden Population zählte, aber dennoch an jeder gemessenen Stelle seiner Gefäße eine Plaque hatte, oder bei den Personen, bei denen die Messung keines Segments möglich war, konnte kein „Zusammengesetzter CIMT-Mittelwert“ angegeben werden. Alle einfließenden Werte wurden in der STAAB-Studie umfangreich und zuverlässig erhoben. Die Normwerte wurden für die Mittelwerte aller Gefäßabschnitte generiert. Sie wurden in Perzentilen (5 – 10 – 25 – 50 – 75 – 90 – 95) graphisch und tabellarisch angegeben, getrennt nach Geschlecht und aufgeteilt in fünf verschiedene Altersstrata. Aufgrund der Ergebnisse wurden Regressionsgeraden, jeweils für den Mittelwert der beiden Seiten pro Segment der A. carotis erstellt.

2.8 Analyse des Einflusses von Risikofaktoren

In die Analyse des Einflusses der Risikofaktoren auf die CIMT wurden alle echten Risikofaktoren eingeschlossen, die Teil der „Apparently Healthy“ Definition waren. Diese umfassten Diabetes mellitus, Dyslipidämie, arterielle Hypertonie, Adipositas mit einem BMI >30 kg/m² und Nikotinabusus. Das Vorliegen einer manifesten Erkrankung des Gefäßsystems, wie eines Schlaganfalls, einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder einer kardiovaskulären Erkrankung, wurde gesondert betrachtet, da es sich nicht um beeinflussbare Faktoren handelte. Die Berechnungen wurden geschlechtsspezifisch und altersabhängig durchgeführt. Es wurde betrachtet, wie sich das Vorliegen von Risikofaktoren in der Gesamtpopulation auswirkt. In einer quantitativen Analyse wurde der Anstieg der CIMT in Abhängigkeit von der Anzahl der Risikofaktoren dargestellt. Ziel war es, zu zeigen, ob und um wieviel die CIMT mit einer steigenden Anzahl an Risikofaktoren zunimmt. Des Weiteren ging es darum die Frage zu beantworten, welchen Effekt die einzelnen spezifischen Faktoren haben. Bei der Analyse der Kombination von Risikofaktoren wurden nur die tatsächlichen Risikofaktoren in die Berechnungen aufgenommen, die in den vorhergehenden Analysen einen statistisch signifikanten Einfluss auf die CIMT gezeigt hatten. Die einzelnen Segmente wurden

jeweils differenziert betrachtet, um zu erörtern, ob die Faktoren die verschiedenen Gefäßabschnitte unterschiedlich beeinflussen.

2.9 Zeitlicher Ablauf und Endpunkt

Ziel war es, die Daten von 2500 Probanden auszuwerten. Die genaue Probandenzahl wurde definiert über die einzelnen Rekrutierungswellen. Für die Generierung von Normwerten wurde auf denselben Datensatz zurückgegriffen. Zwischen Oktober 2015 und Oktober 2016 wurde die CIMT zusätzlich zum normalen Untersuchungsablauf in einem Zusatzmodul mit Fokus auf die Verteilung und Beschaffenheit von Plaques erhoben. Die Erfassung der Reproduzierbarkeit der Messungen wurde zwischen Dezember 2015 und Februar 2016 durchgeführt.

2.10 Statistische Auswertung

2.10.1 Grundlagen der Auswertung

Für die Auswertung der Basismerkmale galten nachfolgende Regeln. Das Alter der Probanden entsprach dem Alter zum Zeitpunkt des Tages, an dem die Untersuchungen durchgeführt wurden. Bei der Analyse des Alters wurde jeweils der Effekt pro Altersdekade betrachtet. Wenn keine Angaben zum gemessenen Gewicht bzw. zur gemessenen Größe vorlagen, wurden die selbstberichteten Werte verwendet. Der BMI berechnete sich aus den vorhandenen Werten und wurde in kg/m^2 angegeben. Der Blutdruck wurde als Mittelwert der Messung im Sitzen angegeben, wenn zwei Messungen durchgeführt worden waren und als Median, wenn drei Messungen erforderlich gewesen waren. Die Anzahl der vorhandenen Risikofaktoren hatte eine mögliche Ausprägung von null bis fünf, da nur die Kriterien der „Apparently Healthy“ Definition berücksichtigt wurden, die tatsächliche Risikofaktoren waren. Dementsprechend wurden die Faktoren Dyslipidämie, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Nikotinabusus und Adipositas in die Analysen eingeschlossen. Der Vergleich von Mittelwerten oder Häufigkeiten wurde mittels t-Test bei unabhängigen Stichproben und Levene-Test auf Varianzgleichheit sowie Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Es wurden die p-Werte nach dem exakten Test nach Fisher und die zweiseitige Signifikanz des Chi-Quadrats nach Pearson angegeben. In den einzelnen Modellen wurde jeweils auf Alter und Geschlecht adjustiert bzw. die Analyse gegebenenfalls aufgeteilt nach Geschlecht oder Altersgruppen durchgeführt. Alle

Ergebnisse werden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) oder als prozentualer Anteil angegeben. Die Normalverteilung der Endpunkte wurde anhand des Kolmogorov-Smirnov-Tests und des Q-Q-Plots überprüft. Als Endpunkt wurde in spezifischen Analysen der Logarithmus der CIMT-Werte verwendet, da dieser eher der Normalverteilung entsprach. Die Analysen wurden auf dem zweiseitigen Signifikanzniveau betrachtet. Ein p-Wert $< 0,05$ galt als statistisch signifikant. Für alle Auswertungen wurde das Statistikprogramm SPSS (Version 24.0.0.0) verwendet.

2.10.2 Deskription und Analyse der Karotis-Intima-Media-Dicken-Werte

Die Auswertungen wurden anhand der Durchschnittswerte der CIMT durchgeführt. Die Werte wurden für alle drei Lokalisationen und jede Seite sowie den „Zusammengesetzten CIMT-Mittelwert“ angegeben. Es wurde auf einen Unterschied zwischen den beiden Seiten getestet. Für die Definition einer Plaque wurden die maximalen Werte der CIMT verwendet und gemäß der Definition ($\text{CIMT} > 1,5 \text{ mm}$) die Häufigkeiten der Plaques berechnet. Für die Analysen des Einflusses der Lokalisation und Seite der Messung wurde der Datensatz umstrukturiert und verallgemeinerte Schätzgleichungen durchgeführt. Die Subjekteffekte bezogen sich jeweils auf die Patienten ID und die Innersubjekteffekte auf Seite und Lokalisation. Die Struktur der Arbeitskorrelationsmatrix wurde als unstrukturiert verwendet. Für die Subpopulation der Personen ohne Risikofaktoren wurden die gleichen Analysen durchgeführt und bewertet.

2.10.3 Reproduzierbarkeitsanalyse

Für die Analyse der Reproduzierbarkeit wurde die Differenz der Mittelwerte der beiden Untersuchungsergebnisse anhand eines t-Testes bei gepaarten Stichproben verglichen. Zusätzlich wurde ein Intraklassenkorrelationskoeffizient zur Überprüfung der Übereinstimmung der verschiedenen Untersucher berechnet. Es wurde ein zweifach zufälliges Modell mit absoluter Übereinstimmung gewählt und die Einzelmaße analysiert. Zur weiteren differenzierten Betrachtung des Anteils der Messfehlervarianz an der biologischen Varianz wurden für alle gemessenen Werte Bland-Altman-Plots erstellt. Auf der y-Achse wurde die Differenz und auf der x-Achse der Mittelwert der beiden Werte aufgetragen. Im Diagramm wurden die folgenden Bezugslinien eingezeichnet: der Mittelwert der Differenz und sein 95%-Konfidenzintervall (KI) sowie zwei weitere Linien für den Mittelwert der Differenz $\pm 1,96 \cdot$ Standardabweichung der Differenz. Diese

Grenzen entsprechen dem 95 Prozent-Übereinstimmungsbereich zwischen den beiden Untersuchern. Zum Ausschluss eines untersucherabhängigen Effekts bei den Ultraschalluntersuchungen wurde in allen für die Datenanalyse verwendeten Modellen auf den Untersucher der Sonographie adjustiert und die Ergebnisse in Signifikanzen und Höhe der Parameterschätzer mit dem Modell ohne Adjustierung verglichen. Bei einer Änderung der Schätzer kleiner als 10 Prozent wurde eine Unabhängigkeit der Messergebnisse von den einzelnen Untersuchern angenommen. Hierzu wurden die Untersucher in drei Gruppen aufgeteilt, jeweils die zwei Untersucher, welche die meisten Untersuchungen durchgeführt hatten und die Gesamtheit der restlichen Untersucher.

2.10.4 Generierung der Normwerte

Zur Generierung der Normwerte der CIMT wurden ausschließlich Messergebnisse der Probanden verwendet, die gemäß den oben genannten Kriterien als „gesund“ angesehen wurden. Darüber hinaus wurden nur die Bereiche, in denen keine Plaque vorkamen betrachtet. In die Gruppe der „Gesunden“ wurden Probanden nur eingeschlossen, wenn Informationen zu allen Faktoren vorhanden waren, die in die Definition einfließen. Normwerte in Tabellenform und graphischer Darstellung wurden für alle drei Lokalisationen gemittelt über beide Seiten und für den „Zusammengesetzten CIMT-Mittelwert“ getrennt für Männer und Frauen erstellt. Die Werte der Geradengleichungen stammten aus einer linearen Regression in den jeweiligen Subgruppen der gesunden Männer bzw. Frauen und waren adjustiert auf das Alter. Die Perzentilen der nicht standardisierten Residuen aus der linearen Regression wurden berechnet und der Gleichung hinzugefügt, so dass eine spezifische Gleichung für alle Perzentilen angefertigt werden konnte. Die Parameter aus der linearen Regression wurden jeweils auf die vierte Nachkommastelle gerundet. Für den Endpunkt CIMT >75. Perzentile wurde eine binäre Variable erstellt.

2.10.5 Einfluss der Risikofaktoren

Die Anzahl der Risikofaktoren wurde nur angegeben, wenn Informationen zu allen Faktoren vorlagen. Dies entsprach dem Vorgehen für die Definition der „Gesunden“. Der primäre Endpunkt für die Analysen war der „Zusammengesetzte CIMT-Mittelwert“. Die weiteren Lokalisationen wurden ebenfalls getestet. Als Grundlage wurde die gesamte Bevölkerung einschließlich der „Gesunden“ betrachtet, da es das Ziel der Studie war,

möglichst allgemeingültige Aussagen für die Allgemeinbevölkerung zu treffen. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurde ergänzend getestet, ob der Ausschluss der „Gesunden“ zu einer Veränderung der Parameterschätzer bzw. Zusammenhänge führt. Eine univariate Varianzanalyse (Unianova) lieferte den statistischen Hintergrund für den Zusammenhang der Anzahl an Risikofaktoren mit der CIMT. Das Modell wurde getrennt für die beiden Geschlechter und adjustiert auf die verschiedenen Altersgruppen durchgeführt. Zur Beantwortung der Frage, um wie viele mm die CIMT pro Dekade und mit Anstieg der Anzahl der Risikofaktoren zunimmt, wurde eine lineare Regression durchgeführt. Zur Erfassung möglicher Interaktionen zwischen dem Alter und den Risikofaktoren wurde der umstrukturierte Datensatz genutzt. Das Alter wurde hierfür in drei gleiche Altersgruppen geteilt. Zur Analyse des spezifischen Einflusses der einzelnen Risikofaktoren wurde eine logistische Regression mit allen Risikofaktoren im Einschlussmodell und dem Endpunkt CIMT größer oder kleiner gleich der 75. Perzentile ausgeführt. Dieses Modell wurde separat für alle drei Lokalisationen und den „Zusammengesetzten CIMT-Mittelwert“ berechnet. Die Odds Ratios der einzelnen Risikofaktoren wurden in Bezug auf Effekt und segmentspezifische Wirkung miteinander verglichen. Auf Kollinearität zwischen den einzelnen Faktoren wurde durch Berechnung des Varianzinflationsfaktor (VIF) getestet. Werte über zwei wurden als Hinweis für eine Multikollinearität gedeutet. Die Risikofaktoren wurde mittels verallgemeinerter Schätzgleichungen in einem eigenen Modell auf Interaktionseffekte untereinander untersucht. Für die Effekte der Kombination der Risikofaktoren wurden nur die Risikofaktoren, die auch einen statistisch signifikanten Einfluss zeigen, analysiert. Zudem wurde geprüft, ob ein Unterschied in der Höhe der CIMT zwischen den Gruppen mit allen möglichen Zweierkombinationen an Risikofaktoren bestand.

3. Ergebnisse

3.1 Charakteristik der Studienpopulation

3.1.1 Basisdaten

Das beobachtete Kollektiv umfasste alle Probanden aus den STAAB-Rekrutierungswellen 1 – 19, dementsprechend die ersten 2492 eingeschlossenen Testpersonen. Diese wurden zwischen dem 12. Dezember 2013 und dem 01. März 2016

in die Studie aufgenommen und gemäß Studienprotokoll untersucht. In Tabelle 2 sind die Charakteristika des Kollektivs, aufgeteilt nach dem Geschlecht, aufgeführt.

Tabelle 2: Charakteristik der Population; getrennt nach Geschlecht, adaptiert nach Müller-Scholden et al. [14]

Variable	Gesamt (N = 2492)	Männer (N = 1212)	Frauen (N = 1274)	p-Wert
Alter [Jahre], Mittel (SD)	54 (12)	55 (12)	54 (12)	0,06
Größe [cm], Mittel (SD)	171 (10)	177 (8)	165 (8)	< 0,001
Gewicht [kg], Mittel (SD)	78 (17)	86 (15)	71 (15)	< 0,001
BMI [kg/m ²], Mittel (SD)	27 (5)	27 (5)	26 (6)	< 0,001
Übergewicht [BMI>30 kg/m ²], n (%)	492 (19,8)	257 (21,2)	235 (18,4)	0,09
Fragebogen				
Rauchen, n (%)				< 0,001
Niemals geraucht, n (%)	1129 (46,0)	493 (41,2)	636 (50,6)	
Ja, bis heute, n (%)	455 (18,5)	248 (20,7)	207 (16,5)	
Ja, früher, n (%)	869 (35,4)	456 (38,1)	413 (32,9)	
Aktuelle Raucher oder Exraucher, n (%)	1324 (54,0)	704 (58,8)	620 (49,3)	< 0,001
Schlaganfall, n (%)	49 (2,0)	31 (2,6)	18 (1,4)	0,11
Herzinfarkt, n (%)	41 (1,7)	34 (2,8)	7 (0,6)	< 0,001
Angina Pectoris oder Erkrankung/Verengung der Koronarien, n (%)	88 (3,6)	69 (5,8)	19 (1,5)	< 0,001
Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAD), n (%)	24 (1,0)	19 (1,6)	5 (0,4)	< 0,01

PTCA/Stent Koronarien, n (%)	54 (2,2)	45 (3,8)	9 (0,7)	< 0,001
PTCA/Stent Beinarterien, n (%)	7 (0,3)	5 (0,4)	2 (0,2)	0,28
Operation A. Carotis, n (%)	4 (0,2)	3 (0,3)	1 (0,1)	0,36
Kardiovaskuläre Erkrankung (CVD), n (%)	102 (4,1)	81 (6,7)	21 (1,7)	< 0,001
Körperliche				
Untersuchung				
Blutdruck (BD) systolisch [mmHg], Mittel (SD)	131 (18)	135 (16)	128 (19)	< 0,001
Blutdruck (BD) diastolisch [mmHg], Mittel (SD)	79 (10)	81 (10)	77 (10)	< 0,001
Niedrigster BD systolisch [mmHg], Mittel (SD)	125 (15)	128 (14)	122 (16)	< 0,001
Niedrigster BD diastolisch [mmHg], Mittel (SD)	75 (10)	77 (10)	73 (10)	< 0,001
Hypertonie, n (%)	879 (37,9)	471 (41,4)	408 (34,5)	< 0,01
Laborwerte				
Gesamtcholesterin [mg/dl], Mittel (SD)	208 (38)	204 (37)	212 (39)	< 0,001
HDL Cholesterin [mg/dl], Mittel (SD)	63 (19)	56 (15)	71 (18)	< 0,001
LDL Cholesterin [mg/dl], Mittel (SD)	122 (35)	123 (34)	122 (36)	0,93
Triglyceride [mg/dl], Mittel (SD)	112 (81)	128 (100)	96 (54)	< 0,001
Dyslipidämie, n (%)	338 (14,6)	195 (17,2)	143 (12,1)	< 0,01
HbA1C [%], Mittel (SD)	5,5 (0,61)	5,6 (0,62)	5,5 (0,59)	0,29
Diabetes, n (%)	217 (9,3)	137 (11,9)	80 (6,7)	< 0,001

Die Prozentwerte beziehen sich jeweils auf die gültigen Werte.

Der Anteil der „Gesunden“ gemäß der oben aufgeführten Definition betrug insgesamt 23,9 Prozent in der Gesamtpopulation. Die meisten Probanden hatten einen Risikofaktor vorzuweisen (39 Prozent). Frauen hatten insgesamt häufiger keinen oder nur einen Risikofaktor als Männer ($p < 0,01$ bzw. $p < 0,001$). In der männlichen Subpopulation überwogen alle Risikofaktoren bis auf das Übergewicht ($p = 0,09$), welches keine geschlechtsabhängige Präferenz zeigte. Der Grund, der am häufigsten zu einem Ausschluss aus der „Apparently Healthy“-Definition führte, war Nikotinabusus. Insgesamt 54 Prozent aller Probanden waren aktuelle Raucher oder Exraucher. Das Vorliegen einer manifesten Erkrankung, wie einem Schlaganfall, einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder einer kardiovaskulären Erkrankung, war im Vergleich selten (1 – 4 Prozent).

Vier oder mehr Risikofaktoren wurden bei 4,7 Prozent der Gesamtpopulation (6,8 Prozent bei den Männern und 2,7 Prozent bei den Frauen, $p < 0,001$) erhoben. Bei der Betrachtung der Anzahl an Risikofaktoren wurden all diese Probanden mit vier oder fünf Risikofaktoren in einer Kategorie zusammengefasst.

In Abbildung 1 und 2 ist die prozentuale Verteilung der Anzahl der Risikofaktoren in den verschiedenen Altersgruppen veranschaulicht. Je jünger die Probanden waren, desto größer war der Anteil der „Gesunden“ und je älter, desto stärker stieg die Zahl der Probanden mit einer größeren Anzahl an Risikofaktoren. Frauen hatten unabhängig von der Altersgruppe weniger Risikofaktoren und einen größeren Anteil gesunder Personen. Einzig in der Altersgruppe der 70-79-Jährigen überwog bei den Männern der Anteil der Personen ohne Risikofaktoren. Dieser Zusammenhang war nicht statistisch signifikant ($p > 0,05$). Die weiteren beschriebenen Verhältnisse waren alle auf dem fünf Prozent-Niveau statistisch signifikant.

Abbildung 1: Verteilung der Anzahl der Risikofaktoren in Prozent über die Altersgruppen, Männer

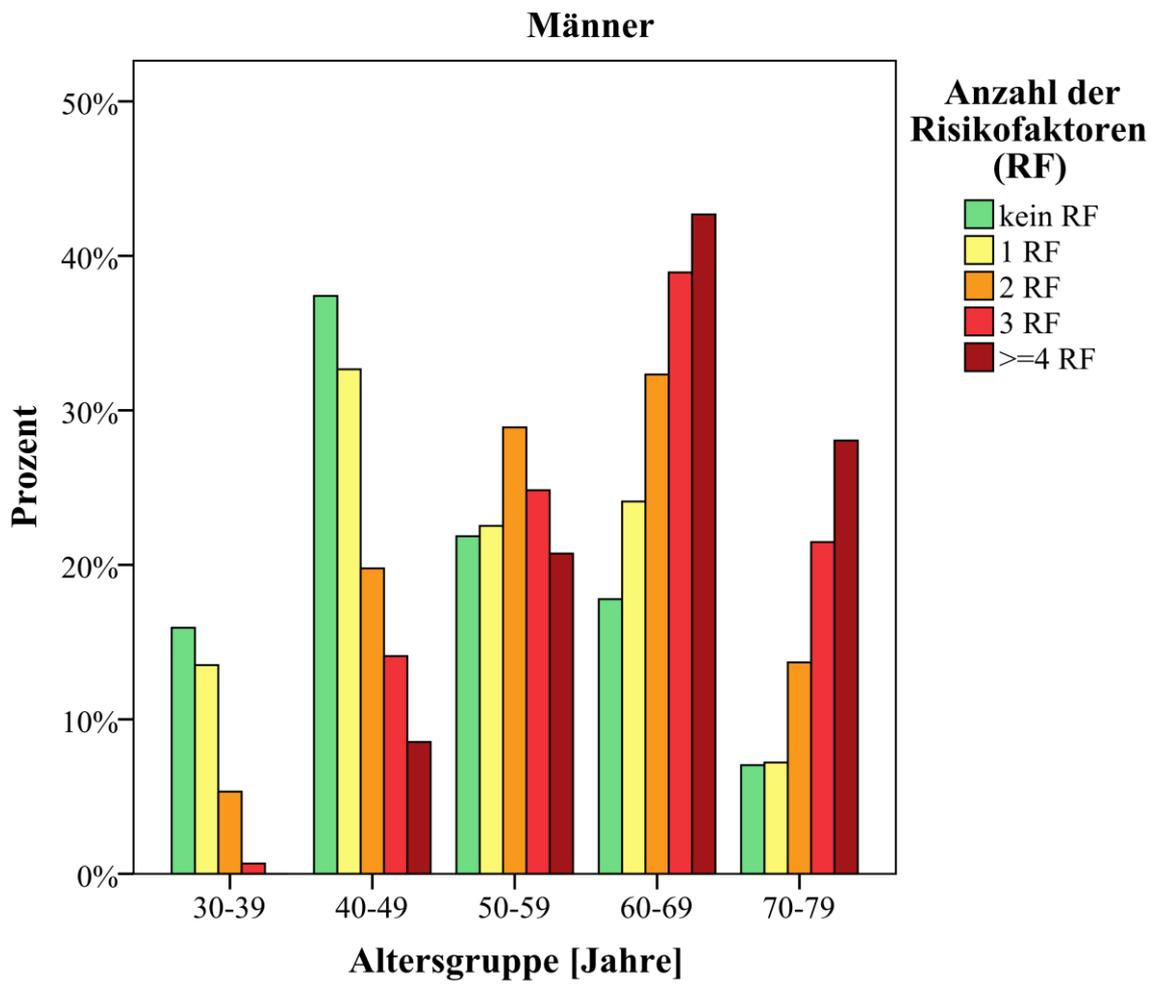
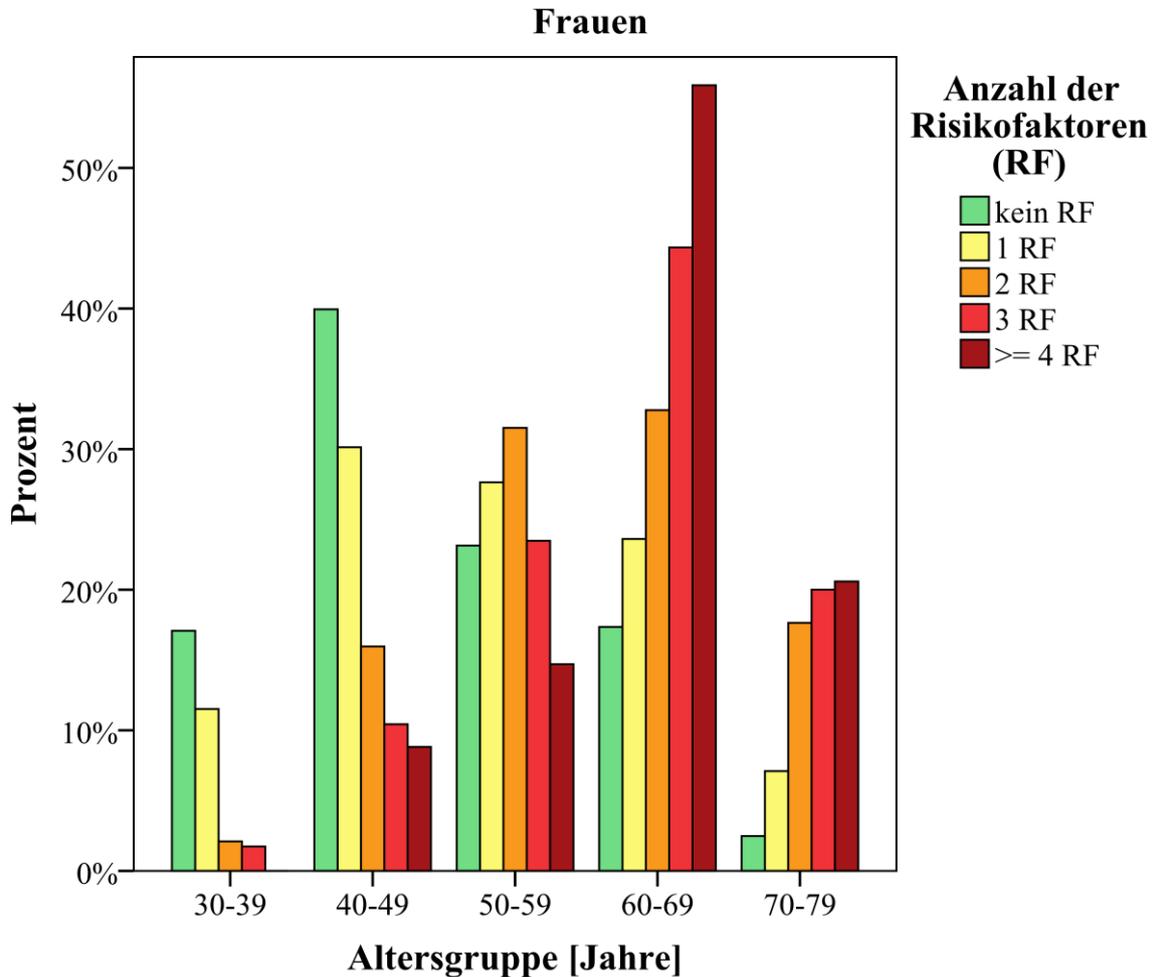


Abbildung 2: Verteilung der Anzahl der Risikofaktoren in Prozent über die Altersgruppen, Frauen



3.1.2 Größen und Verhältnisse der Intima-Media-Dicke

Es war das Ziel, die Ultraschalluntersuchung der CIMT bei allen Probanden des Studienkollektivs durchzuführen. Aufgrund von Fehlzeiten der Untersucher und technischer Probleme konnten jedoch nicht bei jedem Probanden Werte erhoben werden. Insgesamt wurde bei elf Prozent der betrachteten Studienpopulation mindestens ein geplanter Abschnitt nicht dargestellt oder vermessen bzw. die komplette Untersuchung nicht ausgeführt. Für den „Zusammengesetzten CIMT-Mittelwert“ war laut Definition für sieben Prozent der Probanden keine Angabe möglich. Dies lässt sich dadurch erklären, dass dieser Wert auch berechnet wurde, wenn nicht zu allen Lokalisationen Daten vorlagen. Für die weiteren einzelnen Segmente fehlten jeweils Werte von acht bis neun Prozent der Teilnehmer. Es lag kein statistisch signifikanter Unterschied in der Verteilung

der fehlenden Werte über die einzelnen Lokalisationen und die beiden Seiten vor (p jeweils > 0,05).

3.1.2.1 Deskription der Ergebnisse der Intima-Media-Dicken-Messung

Die Ergebnisse der CIMT-Messung in der gesamten Population sind in Tabelle 3 aufgeführt. Die Verteilung in die Perzentilenstufen erfolgte auf der Basis der, dem Messprogramm „Syngo Arterial Health Package“ zugrundeliegenden, Daten aus der ARIC-Studie [71]. Männer hatten in allen sechs gemessenen Lokalisationen eine dickere Arterienwand als Frauen (p jeweils < 0,001). Der „Zusammengesetzte CIMT Mittelwert“ betrug bei Männern im Mittel (SD) 0,72 (0,19) mm und bei Frauen 0,65 (0,15) mm.

Alle Personen mit der Diagnose einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung hatten in jeder Lokalisation höhere Wanddicken als die restliche Bevölkerung (p jeweils < 0,001). Hierzu zählten alle Personen, bei denen in der Vergangenheit ein Schlaganfall bzw. Herzinfarkt stattgefunden hatte oder eine periphere arterielle Verschlusskrankheit bekannt war.

Tabelle 3: Messwerte der CIMT-Untersuchung, adaptiert nach Müller-Scholden et al.[14]

Variable	Gesamt (N = 2492)	Männer (N = 1212)	Frauen (N = 1274)	p-Wert
Rechte ACC				
rACC [mm], Mittel (SD)	0,66 (0,17)	0,68 (0,18)	0,64 (0,15)	< 0,001
CIMT-Mittelwert				0,03
Perzentilenrang rACC, n (%)				
<25	454 (19,9)	243 (22,0)	211 (17,9)	
25-74	1312 (57,5)	629 (56,9)	683 (58,0)	
≥75	517 (21,1)	233 (21,1)	284 (24,1)	
Rechter Bulbus				
rBulbus [mm], Mittel (SD)	0,82 (0,34)	0,88 (0,37)	0,78 (0,31)	< 0,001
CIMT-Mittelwert				0,57
Perzentilenrang rBulbus, n (%)				
<25	518 (22,8)	261 (23,7)	257 (22,0)	

25-74	1309 (57,7)	630 (57,3)	679 (58,1)	
≥75	441 (19,4)	208 (18,9)	233 (19,9)	
Rechte ACI				
rACI [mm], Mittel (SD)	0,58 (0,22)	0,61 (0,24)	0,55 (0,20)	< 0,001
CIMT-Mittelwert				0,03
Perzentilenrang rACI, n (%)				
<25	964 (42,8)	495 (45,6)	469 (40,1)	
25-74	1125 (49,9)	514 (47,4)	611 (52,3)	
≥75	165 (7,3)	76 (7,0)	89 (7,6)	
Linke ACC				
lACC [mm], Mittel (SD)	0,66 (0,18)	0,68 (0,18)	0,63 (0,16)	< 0,001
CIMT-Mittelwert				< 0,001
Perzentilenrang lACC, n (%)				
<25	536 (23,6)	297 (26,9)	239 (20,4)	
25-74	1248 (54,9)	604 (54,7)	644 (55,0)	
≥75	491 (21,6)	204 (18,5)	287 (24,5)	
Linker Bulbus				
lBulbus [mm], Mittel (SD)	0,82 (0,32)	0,87 (0,35)	0,76 (0,27)	< 0,001
CIMT-Mittelwert				< 0,001
Perzentilenrang lBulbus, n (%)				
<25	370 (16,3)	224 (20,3)	146 (12,5)	
25-74	1453 (64,0)	673 (61,0)	780 (66,8)	
≥75	448 (19,7)	207 (18,8)	241 (20,7)	
Linke ACI				
lACI [mm], Mittel (SD)	0,57 (0,21)	0,61 (0,23)	0,54 (0,17)	< 0,001
CIMT-Mittelwert				< 0,01
Perzentilenrang lACI, n (%)				
<25	855 (37,8)	448 (40,9)	407 (34,9)	

25-74	1175 (51,9)	527 (48,1)	648 (55,5)	
≥75	232 (10,3)	120 (11,0)	112 (9,6)	
Seitenmittelwerte				
ACC [mm], Mittel (SD)	0,66 (0,15)	0,68 (0,16)	0,64 (0,14)	< 0,001
Bulbus [mm], Mittel (SD)	0,82 (0,28)	0,87 (0,31)	0,77 (0,24)	< 0,001
ACI [mm], Mittel (SD)	0,57 (0,18)	0,61 (0,20)	0,54 (0,15)	< 0,001
Zusammengesetzter				
CIMT-Mittelwert				
Composite CIMT [mm], Mittel (SD)	0,68 (0,17)	0,72 (0,19)	0,65 (0,15)	< 0,001
CIMT-Mittelwert				0,04
Perzentilenrang				
Composite, n (%)				
<25	219 (8,8)	125 (10,3)	94 (7,4)	
25-74	1436 (57,8)	682 (56,3)	754 (59,2)	
≥75	179 (7,2)	77 (6,4)	102 (8,0)	

Die Prozentwerte beziehen sich jeweils auf die gültigen Werte.

3.1.2.2 Einfluss des Alters

Die CIMT nahm unabhängig vom Geschlecht linear mit dem Alter zu. Je älter eine Person war, desto dicker war auch ihre Arterienwand in der Halsschlagader. Dies galt für alle verschiedenen Lokalisationen. Der Effekt des Alters entsprach einem Anstieg des „Zusammengesetzten CIMT-Mittelwerts“ von 0,10 mm (95% KI 0,09 – 0,11) pro Dekade bei den Männern und einen Anstieg von 0,08 mm (95% KI 0,08 – 0,09) pro Dekade bei den Frauen. Der Anstieg in den weiteren Lokalisationen ist in Tabelle 4 dargestellt und war im Bulbus jeweils höher als in den anderen Bereichen. Die Unterschiede waren ausnahmslos statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Tabelle 4: Anstieg der CIMT pro Dekade in den verschiedenen Lokalisationen (95% KI), p jeweils <0,001;

Lokalisation	Gesamt [mm] (95% KI)	Männer [mm] (95% KI)	Frauen [mm] (95% KI)
Composite	0,09 (0,09 – 0,10)	0,10 (0,09 – 0,11)	0,08 (0,08 – 0,09)
CIMT			
rACC	0,08 (0,08 – 0,09)	0,08 (0,07 – 0,09)	0,08 (0,07 – 0,08)
rBulbus	0,14 (0,13 – 0,15)	0,14 (0,13 – 0,16)	0,13 (0,11 – 0,14)
rACI	0,07 (0,06 – 0,08)	0,08 (0,07 – 0,09)	0,05 (0,05 – 0,06)
lACC	0,08 (0,08 – 0,09)	0,08 (0,07 – 0,09)	0,08 (0,07 – 0,09)
lBulbus	0,13 (0,12 – 0,14)	0,14 (0,13 – 0,16)	0,13 (0,10 – 0,13)
lACI	0,07 (0,06 – 0,08)	0,08 (0,07 – 0,09)	0,06 (0,05 – 0,07)
ACC	0,08 (0,08 – 0,09)	0,08 (0,08 – 0,09)	0,08 (0,07 – 0,08)
Bulbus	0,13 (0,13 – 0,14)	0,14 (0,13 – 0,16)	0,12 (0,11 – 0,13)
ACI	0,07 (0,06 – 0,07)	0,08 (0,07 – 0,09)	0,06 (0,05 – 0,06)

3.1.2.3 Einfluss von Lokalisation, Seite und Geschlecht

Für die Seitenmittelwerte zeigte sich die größte CIMT geschlechterunabhängig im Bulbus (Mittelwert (SD): 0,82 (0,28) mm), gefolgt von der ACC (0,66 (0,15) mm) und der ACI (0,57 (0,18) mm). In der verallgemeinerten Schätzgleichung (GEE), adjustiert auf die Seite der Untersuchung, das Alter und das Geschlecht, zeigten sich statistisch signifikante p-Werte für den Einfluss des Geschlechts, des Alters und der Lokalisation ($p < 0,001$). Die Seite hatte keinen statistisch signifikanten Effekt auf die Höhe der CIMT ($p = 0,071$). Dementsprechend wurde der gemittelte Durchschnitt der beiden Seiten als Endpunkt für die einzelnen Lokalisationen festgesetzt.

Tabelle 5: Effekt von Seite, Geschlecht und Lokalisation auf die CIMT;

Effekt	Regressionskoeffizient B (95% KI)	p-Wert
Seite	0,003 (-0,0003 – 0,006)	0,071
Alter pro Dekade	0,005 (0,005 – 0,006)	< 0,001
Geschlecht	-0,033 (-0,039 – -0,028)	< 0,001
Lokalisation		
ACC vs. ACI	0,067 (0,063 – 0,071)	< 0,001
Bulbus vs. ACI	0,150 (0,145 – 0,155)	< 0,001

Ergebnisse der GEE (Verallgemeinerte Schätzgleichung); Abhängige Variable: logCIMT (Logarithmus), adjustiert auf Geschlecht, Lokalisation, Seite und Alter, Referenz Männer, linke Seite, ACI

3.1.3 Prävalenz und Verteilung von Plaques

Bei 26 Prozent aller Probanden konnte mindestens ein maximaler CIMT-Wert größer als 1,5 mm an einer Stelle im untersuchen Gefäßabschnitt detektiert werden. Männer hatten insgesamt häufiger Plaques als Frauen ($p < 0,001$). Dies galt für die einzelnen Lokalisationen, außer die linke ACC, in der kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern bestand ($p = 0,55$). In der Subgruppe der „Gesunden“ waren Plaques insgesamt sowie in allen Segmenten seltener als bei Probanden mit mindestens einem Risikofaktor (p jeweils $< 0,05$). Im Bulbus war die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von mindestens einer Plaque auf der rechten, der linken Seite oder auf beiden Seiten mit 23 Prozent am größten. Am zweithäufigsten konnten sie in der ACI (6 Prozent) registriert werden, dementsprechend an der Stelle, an welcher die niedrigsten absoluten CIMT-Werte gemessen wurden.

Tabelle 6: Prävalenz und Verteilung von Plaques

Plaque	Gesamt (N = 2492)	Männer (N = 1212)	Frauen (N = 1274)	p-Wert
Gesamt, n (%)	586 (26,2)	350 (32,2)	236 (20,5)	< 0,001
rACC, n (%)	18 (0,8)	14 (1,3)	4 (0,3)	0,02
rBulbus, n (%)	346 (15,2)	208 (18,9)	138 (11,8)	< 0,001
rACI, n (%)	83 (3,7)	50 (4,6)	33 (2,8)	0,03
lACC, n (%)	25 (0,9)	14 (1,3)	11 (0,9)	0,55
lBulbus, n (%)	306 (13,5)	189 (17,1)	117 (10,0)	< 0,001
lACI, n (%)	74 (3,3)	51 (4,7)	23 (2,0)	< 0,001
ACC, n (%)	40 (1,8)	26 (2,4)	14 (1,2)	0,04
Bulbus, n (%)	521 (23,0)	310 (28,2)	211 (18,1)	< 0,001
ACI, n (%)	137 (6,1)	86 (7,9)	51 (4,4)	< 0,01

Die Prozentwerte beziehen sich jeweils auf die gültigen Werte.

3.2. Reproduzierbarkeit der CIMT - Messung

Zur Erfassung der Reproduzierbarkeit der Ultraschalluntersuchung wurde die Übereinstimmung zwischen den Untersuchungsergebnissen zweier verschiedener Untersucher am selben Probanden, im Folgenden als „Interobserver-Variabilität“ bezeichnet, betrachtet. Es wurden insgesamt 40 Probanden aus der STAAB-Population zwischen 24. November 2015 und 4. März 2016 zweimal geschallt. An der gesamten Reproduzierbarkeitsstudie waren insgesamt drei verschiedene Untersucher beteiligt. Untersucher 1 führte alle doppelten Untersuchungen durch. Untersucher 2, der als Experte galt, untersuchte 26 Probanden dieser Kohorte und Untersucher 3 die restlichen 14. Die beiden vorhandenen Ultraschallgeräte (Modelle „Vivid S6“ und „Vivid Q“ der Firma GE) wurden für jeweils die Hälfte der Messungen verwendet. In Tabelle 7 ist ein Vergleich einzelner Testpersonen der „Subpopulation“, die zufällig für die Doppelmessung ausgewählt wurden, mit der restlichen Gesamtpopulation abgebildet. Diese umfasst insgesamt sieben Probanden mehr als die eigentliche Grundpopulation, die in dieser Arbeit betrachtet wird, da teilweise im Zeitraum der Reproduzierbarkeitsanalyse auch Probanden anderer Rekrutierungswellen die Basisuntersuchungen durchliefen. Es bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der

Reproduzierbarkeitskohorte und der Restpopulation. Für die einzelnen Variablen lagen dabei nicht für alle Probanden Informationen vor.

Tabelle 7: Vergleich der „Reproduzierbarkeitspopulation“ mit der Gesamtpopulation

Variable	„Subpopulation“ Doppelmessungen (N = 40)	Restpopulation (N = 2459)	p-Wert
Männer, n (%)	16 (41,0)	1173 (48,9)	0,34
Alter [Jahre], Mittel (SD)	54 (11)	55 (13)	0,95
BMI [kg/m ²], Mittel (SD)	26 (5)	27 (10)	0,73
Apparently Healthy, n (%)	4 (36,4)	535 (23,9)	0,33
Plaques			
gesamt, n (%)	16 (40,0)	575 (26,0)	0,07
rACC, n (%)	0 (0,0)	19 (0,8)	1,00
rBulbus, n (%)	9 (22,5)	341 (15,2)	0,19
rACI, n (%)	1 (2,5)	82 (3,7)	1,00
lACC, n (%)	2 (5,0)	24 (1,1)	0,08
lBulbus, n (%)	7 (17,5)	301 (13,4)	0,48
lACI, n (%)	0 (0,0)	74 (3,3)	0,64
Rechte ACC			
rACC [mm], Mittel (SD)	0,68 (0,16)	0,66 (0,17)	0,44
Rechter Bulbus			
rBulbus [mm], Mittel (SD)	0,80 (0,26)	0,82 (0,35)	0,71
Rechte ACI			
rACI [mm], Mittel (SD)	0,62 (0,23)	0,58 (0,22)	0,29
Linke ACC			

IACC [mm], Mittel (SD)	0,71 (0,24)	0,66 (0,17)	0,16
Linker Bulbus			
lBulbus [mm], Mittel (SD)	0,86 (0,43)	0,81 (0,31)	0,56
Linke ACI			
lACI [mm], Mittel (SD)	0,57 (0,17)	0,57 (0,21)	0,93
Zusammengesetzter CIMT-Mittelwert			
Composite CIMT [mm], Mittel (SD)	0,71 (0,17)	0,68 (0,17)	0,44

Die Prozentwerte beziehen sich jeweils auf die gültigen Werte.

3.2.1 Interobserver-Variabilität

Die mittlere Differenz zwischen den Untersuchungsergebnissen bewegte sich zwischen - 0,21 und +0,046 mm. Für alle einzelnen Lokalisationen, bis auf den rechten Bulbus und die linke ACC ($p < 0,001$), konnte eine Normalverteilung der Differenz der Mittelwerte anhand des K-S-Testes angenommen werden. Für den „Zusammengesetzten CIMT-Mittelwert“ wurde ein statistisch signifikanter Unterschied der mittleren Differenz beobachtet ($p = 0,01$). Die Grenzen der 95 %-Übereinstimmungsbereiche variierten stark zwischen den einzelnen Lokalisationen und waren im rechten Bulbus mit einer maximalen Weite von -0,606 – 0,654 mm am größten (Tabelle 8). Die Ergebnisse des Intraklassen-Korrelations-Koeffizienten (ICC) ließen auf den stärksten Zusammenhang im linken Bulbus (0,87 (95% KI 0,76 – 0,93)) schließen. Im rechten Bulbus lag die Ausprägung des ICC lediglich bei 0,45 (95% KI 0,16 – 0,67). Für den primären Endpunkt „Zusammengesetzter CIMT-Mittelwert“ lag mit einem ICC von 0,76 (95% KI 0,56 – 0,87) ebenfalls ein starker Zusammenhang vor.

Tabelle 8: Interobserver-Reproduzierbarkeit

CIMT-Wert	T-Test Mittlere Differenz [mm] (95% KI)	p- Wert	95% Übereinstimmung (=Mittelwert± 1.96*SD)	ICC (95% KI)
Zusammengesetzter CIMT - Mittelwert	0,043 (0,011 – 0,075)	0,01	-0,149 – 0,239	0,76 (0,56 – 0,87)
rACC	0,041 (0,001 – 0,081)	0,05	-0,206 – 0,288	0,69 (0,48 – 0,82)
rBulbus	0,024 (-0,079 – 0,127)	0,64	-0,606 – 0,654	0,45 (0,16 – 0,67)
rACI	-0,021 (-0,073 – 0,030)	0,41	-0,337 – 0,295	0,67 (0,46 – 0,81)
lACC	0,009 (-0,057 – 0,075)	0,79	-0,395 – 0,413	0,46 (0,18 – 0,68)
lBulbus	0,046 (-0,026 – 0,119)	0,20	-0,399 – 0,491	0,87 (0,76 – 0,93)
lACI	0,033 (-0,026 – 0,092)	0,26	-0,382 – 0,394	0,31 (0,01 – 0,57)

Aufgrund der Seitendifferenzen und der Empfehlungen der Literatur wurden die Tests erneut durchgeführt und alle Bereiche ausgeschlossen, in denen eine Plaque vorlag. Dieses Vorgehen folgt dem „Mannheim Consensus“ [13]. Für die Analyse der Reproduzierbarkeit wurde genauso vorgegangen wie bei der Berechnung der Normwerte. Es wurden nicht die gesamten Daten eines Probanden ausgeschlossen, sondern nur die einzelnen Bereiche, in denen die maximale CIMT größer war als 1,5mm. Der „Zusammengesetzte CIMT Mittelwert“ wurde analog aus den verbliebenen Bereichen ohne Plaque berechnet. Die Differenzen der Mittelwerte bewegten sich für die Analyse der „Plaque-freien“ Bereiche zwischen -0,011 und +0,47 mm (Tabelle 9). Eine Normalverteilung konnte nun für alle Bereiche angenommen werden (K-S-Test p jeweils > 0,05). Der ICC veränderte sich dahingehend, dass nur noch für die linke ACI

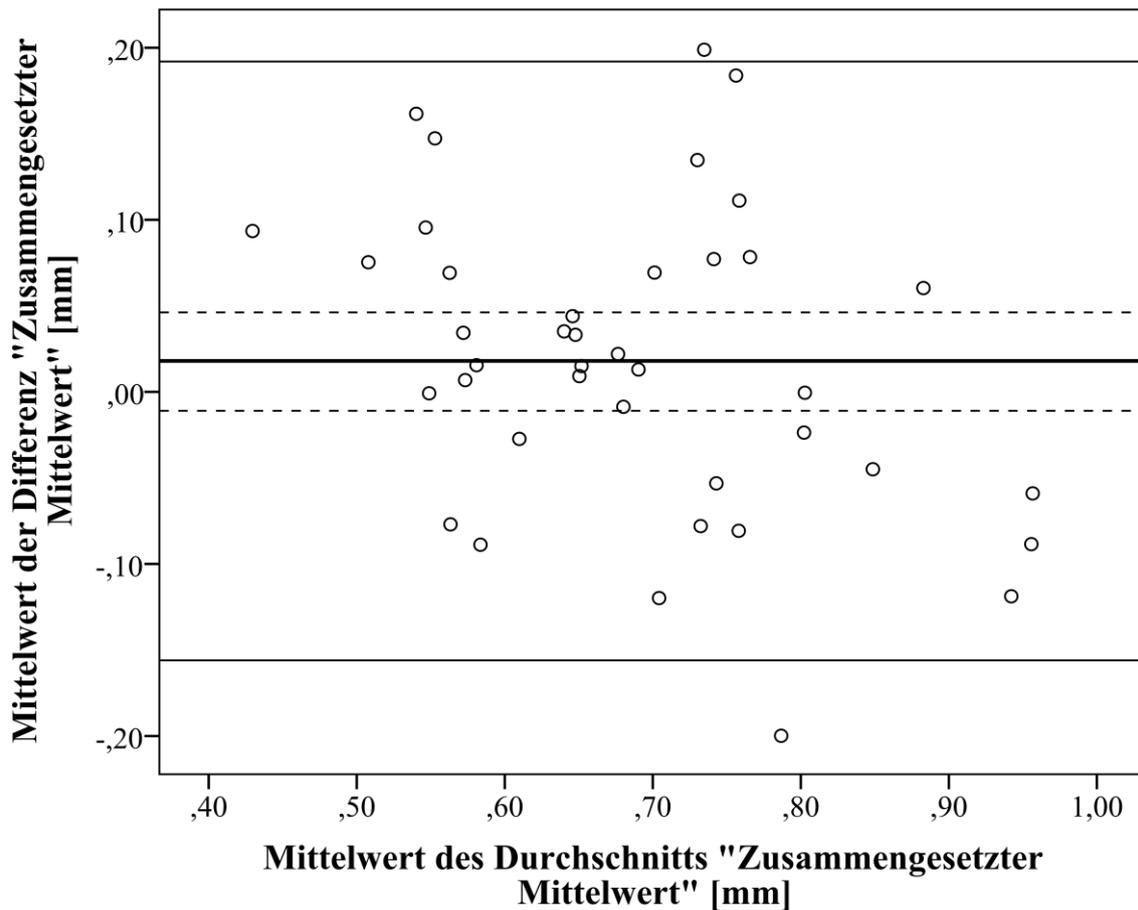
ein ICC < 0,5 beschrieben wurde und sich die anderen Werte im Vergleich der beiden Seiten sehr ähnlich verhielten (ICC - ACC: rechts: 0,67 / links 0,65, Bulbus: rechts: 0,63 / links: 0,63). Der stärkste Zusammenhang lag nach der modifizierten Analyse für den „Zusammengesetzten CIMT-Mittelwert“ mit einem ICC von 0,78 (95% KI 0,62 – 0,87) vor. Die Grenzen des 95 %-Übereinstimmungsintervalls wurden allesamt enger als im vorherigen Modell (Tabelle 9), mit einem maximalen Bereich von -0,382 – 0,394 mm für die linke ACI und einen minimalen Bereich von -0,156 – 0,192 mm für den „Zusammengesetzten CIMT-Mittelwert“. Die Daten lagen gemäß den Bland-Altman-Plots (siehe Anhang) überwiegend (mind. 95 Prozent) in diesem Bereich,. In Abbildung 3 ist der Bland-Altman-Plot für den Hauptendpunkt „Zusammengesetzter CIMT-Mittelwert“ dargestellt. Es wird deutlich, dass genau zwei Werte (= 5 Prozent) nicht im geforderten Bereich lagen. Eine systematische Streuung war für keinen Bereich zu erkennen. Die Bland-Altman Grafiken für die anderen Lokalisationen sind im Anhang zu finden (Abbildung 17 – 22).

Tabelle 9: Interobserver-Reproduzierbarkeit für Bereiche ohne Plaque

CIMT-Wert	T-Test Mittlere Differenz [mm] (95% KI)	p- Wert	95% Übereinstimmung (+/-1.96*SD)	ICC (95% KI)
Zusammengesetzter CIMT – Mittelwert oP	0,018 (-0,011 – 0,046)	0,21	-0,156 – 0,192	0,78 (0,62 – 0,87)
rACC oP	0,041 (0,001 – 0,081)	<0,05	-0,206 – 0,288	0,67 (0,48 – 0,82)
rBulbus oP	0,46 (-0,002 – 0,093)	0,06	-0,209 - 0,300	0,63 (0,36 – 0,80)
rACI oP	-0,011 (-0,059 – 0,037)	0,65	-0,303 – 0,281	0,65 (0,42 – 0,80)
lACC oP	0,038 (-0,009 – 0,085)	0,11	-0,244 – 0,320	0,65 (0,42 – 0,80)
lBulbus oP	0,047 (-0,012 – 0,106)	0,11	-0,279 – 0,374	0,63 (0,37 – 0,80)
lACI oP	0,033 (-0,026 – 0,092)	0,26	-0,382 – 0,394	0,31 (0,01 – 0,57)

oP = ohne Plaque

Abbildung 3: Bland-Altman-Plot; Endpunkt „Zusammengesetzter CIMT-Mittelwert“ - nur für Bereiche ohne Plaque



3.2.2 Ausschluss eines untersucherabhängigen Einflusses

Die Modelle zur Untersuchung der Verhältnisse der CIMT und zum Einfluss von Alter und Risikofaktoren wurden jeweils auf den Untersucher adjustiert, um auszuschließen, dass einzelne Unterschiede zwischen den Untersuchern für spezifische Ergebnisse verantwortlich waren. In keinem der gerechneten Modelle konnten Unterschiede in den Signifikanzen beobachtet werden. Die Änderungen in den Parameterschätzer und Konstanten waren gering und wurden als nicht relevant erachtet (< 10 Prozent Änderung der Schätzer).

3.3 Referenzwerte

Für die Erstellung der Normwerte wurden, wie bereits beschrieben, ausschließlich die „Gesunden“ betrachtet. Diese Subpopulation umfasste 24 Prozent der Studienpopulation. Folglich wurden die Daten von 539 Probanden analysiert. Der Anteil der Frauen war mit 57 Prozent (308 Personen) höher als der Anteil der Männer (230 Personen) ($p = 0,001$).

3.3.1 Einfluss des Alters in der „gesunden“ Subpopulation

Für die Subpopulation der „Gesunden“ betrug der Anstieg der CIMT für den „Zusammengesetzten CIMT-Mittelwert“ pro Dekade 0,07 mm (95% KI 0,07 – 0,08) bei den Frauen und 0,08 mm (95% KI 0,07 – 0,1) bei den Männern. Die Verhältnisse beim Vergleich der verschiedenen Lokalisationen entsprachen denen der Gesamtpopulation. Die Anstiege pro Jahr waren dabei jeweils geringer (Tabelle 10). Für die vorliegenden und folgenden Analysen wurde ein lineares Modell angenommen.

Tabelle 10: Anstieg der CIMT pro Dekade in mm (95% KI) nur für die „gesunde“ Subpopulation

Lokalisation	Gesamt (N = 539)	Männer (N = 230)	Frauen (N = 309)
Composite	0,08 (0,07 – 0,09)	0,08 (0,07 – 0,1)	0,07 (0,07 – 0,08)
CIMT			
rACC	0,07 (0,06 – 0,08)	0,07 (0,06 – 0,08)	0,07 (0,06 – 0,08)
rBulbus	0,10 (0,09 – 0,12)	0,11 (0,09 – 0,13)	0,11 (0,09 – 0,12)
rACI	0,06 (0,05 – 0,08)	0,07 (0,05 – 0,09)	0,04 (0,03 – 0,05)
lACC	0,07 (0,07 – 0,08)	0,07 (0,06 – 0,08)	0,07 (0,06 – 0,08)
lBulbus	0,10 (0,09 – 0,12)	0,12 (0,10 – 0,15)	0,10 (0,08 – 0,12)
lACI	0,06 (0,05 – 0,07)	0,06 (0,04 – 0,07)	0,05 (0,04 – 0,06)
ACC	0,07 (0,06 – 0,08)	0,07 (0,06 – 0,08)	0,07 (0,06 – 0,08)
Bulbus	0,10 (0,09 – 0,12)	0,12 (0,10 – 0,14)	0,10 (0,09 – 0,12)
ACI	0,06 (0,05 – 0,07)	0,06 (0,05 – 0,08)	0,04 (0,04 – 0,05)

3.3.2 Einfluss von Lokalisation, Seite und Geschlecht in der „gesunden“ Subpopulation

Männer hatten auch unter den „Gesunden“, also unabhängig vom Vorliegen von Risikofaktoren, statistisch signifikant höhere CIMT-Werte als Frauen. Dies zeigte sich in allen verschiedenen Lokalisationen. Bei Betrachtung der Unterschiede zwischen den beiden Seiten und den drei Lokalisationen ergaben sich für die „gesunde“ Subpopulation ähnliche Verhältnisse, wie bereits für die Gesamtpopulation nachgewiesen. Nach Ausschluss aller Probanden, bei denen mindestens ein Risikofaktor vorlag, waren die drei Lokalisationen weiterhin statistisch signifikant voneinander unterschieden mit den

höchsten Werten im Bulbus und den niedrigsten in der ACI ($p < 0,001$). Die Seite der Messung der CIMT hatte ebenfalls keinen Einfluss ($p = 0,24$).

Tabelle 11 Effekt von Seite, Geschlecht und Lokalisation auf die CIMT der „Gesunden“;

Effekt	Regressionskoeffizient B (95% KI)	p-Wert
Seite	0,004 (-0,002 – 0,010)	0,24
Geschlecht	-0,029 (-0,039 – -0,019)	< 0,001
Alter	0,005 (0,005 – 0,006)	< 0,001
Lokalisation		
ACC vs. ACI	0,061 (0,053 – 0,069)	< 0,001
Bulbus vs. ACI	0,129 (0,120 – 0,137)	< 0,001

Ergebnisse der GEE; Abhängige Variable: logCIMT, adjustiert auf Geschlecht, Lokalisation, Seite und Alter, Referenz Männer, linke Seite, ACI, nur für „Gesunde“

3.3.3 Darstellung der Perzentilen

Nach zusätzlichem Ausschluss der Bereiche der CIMT, in denen in der „gesunden“ Population eine Plaque existierte, wurden eigene Perzentilen, abhängig vom Alter und getrennt für beide Geschlechter angefertigt (Abbildung 4 und 5). Nach dem Ausschluss eines Effekts der Seite wurden Referenzwerte für die drei Lokalisationen sowie für den „Zusammengesetzten CIMT-Mittelwert“ erstellt.

Insgesamt lag bei 11,5 Prozent aller Probanden die CIMT in jedem Segment über der 75. Perzentile der generierten regionalen Normwerte. Bei 36,2 Prozent der Bevölkerung war die CIMT in keinem Segment oberhalb dieses Schwellenwertes.

Abbildung 4: Perzentilen auf Basis der STAAB-Kohorte; Zusammengesetzter CIMT-Mittelwert, Frauen

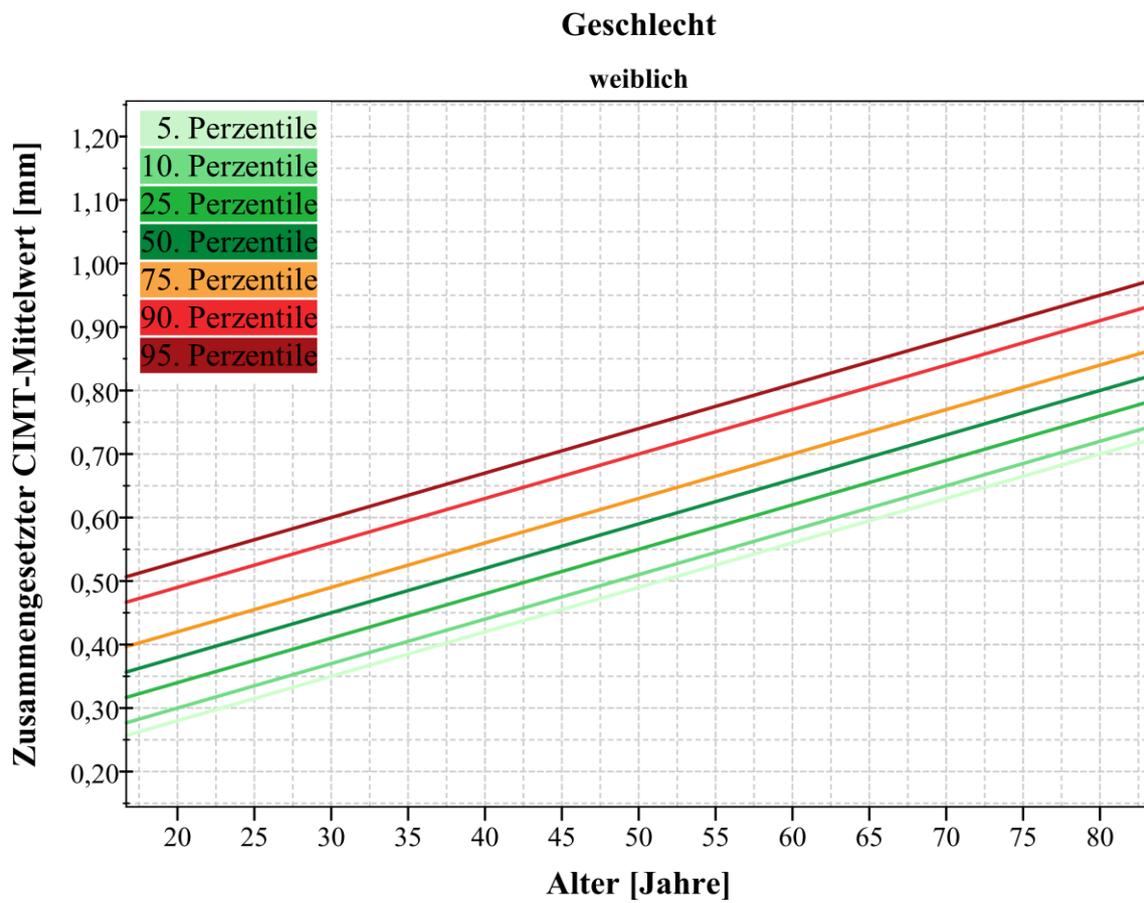
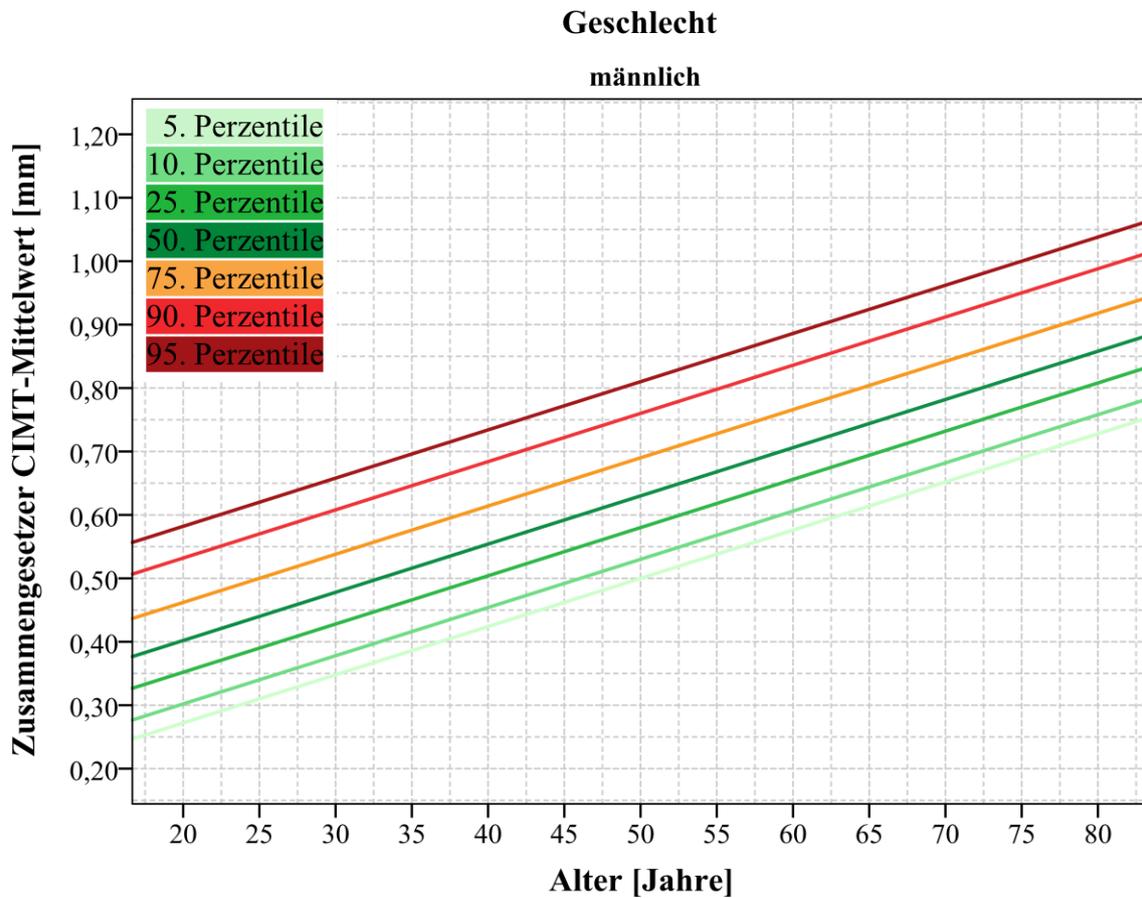


Abbildung 5: Perzentilen auf Basis der STAAB-Kohorte; Zusammengesetzter CIMT-Mittelwert, Männer



Neben dieser graphischen Darstellung sind in Tabelle 12 und 13 die absoluten Werte der CIMT für die Perzentilen dargestellt. Diese wurden aus den Geradengleichungen bestimmt. Die Perzentilengeraden und Absolutwerte für die weiteren Segmente sind im Anhang zu finden.

Tabelle 12: Perzentilenwerte in mm für den „Zusammengesetzten CIMT-Mittelwert“ (Composite-CIMT); Männer (Effekt pro Dekade 0,076mm)

Alter [Jahre]	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
30	0,36	0,38	0,42	0,47	0,54	0,60	0,65
40	0,43	0,45	0,50	0,55	0,61	0,68	0,73
50	0,50	0,53	0,58	0,63	0,69	0,76	0,81
60	0,58	0,60	0,65	0,70	0,76	0,83	0,88
70	0,66	0,68	0,73	0,78	0,84	0,91	0,96
80	0,73	0,76	0,80	0,85	0,92	0,98	1,03

Tabelle 13: Perzentilenwerte in mm für den „Zusammengesetzten CIMT-Mittelwert“ (Composite-CIMT); Frauen (Effekt pro Dekade 0,070mm)

Alter [Jahre]	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
30	0,35	0,37	0,41	0,45	0,49	0,56	0,60
40	0,42	0,44	0,48	0,52	0,56	0,63	0,67
50	0,49	0,51	0,55	0,59	0,63	0,70	0,74
60	0,56	0,59	0,62	0,66	0,70	0,77	0,81
70	0,63	0,66	0,69	0,73	0,77	0,84	0,88
80	0,70	0,73	0,76	0,80	0,84	0,91	0,95

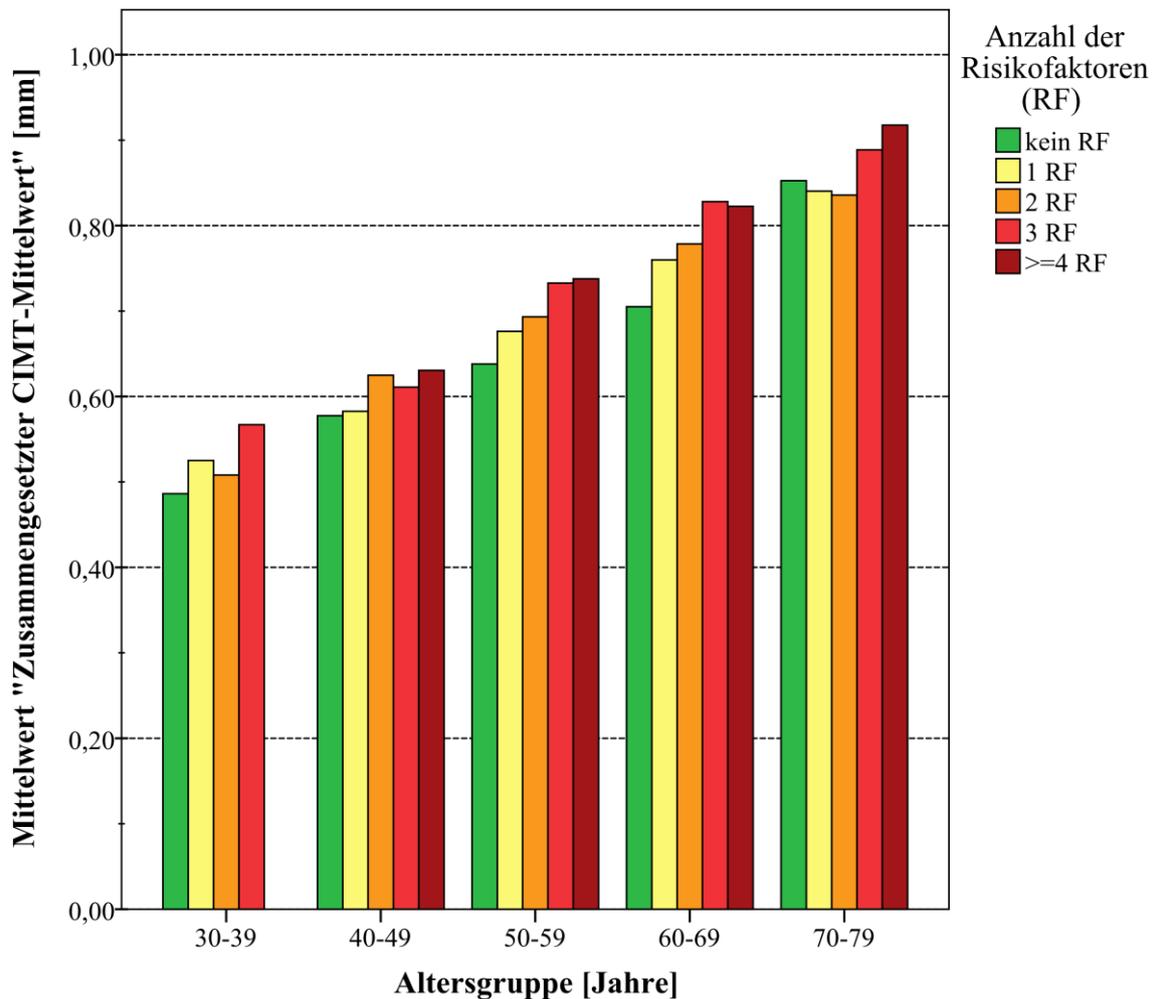
3.4 Zusammenhang zwischen der Karotis-Intima-Media-Dicke und kardiovaskulären Risikofaktoren

Der Hauptpunkt aller folgenden Analysen war der „Zusammengesetzte CIMT-Mittelwert“.

3.4.1 Effekte kumulativer Risikofaktoren

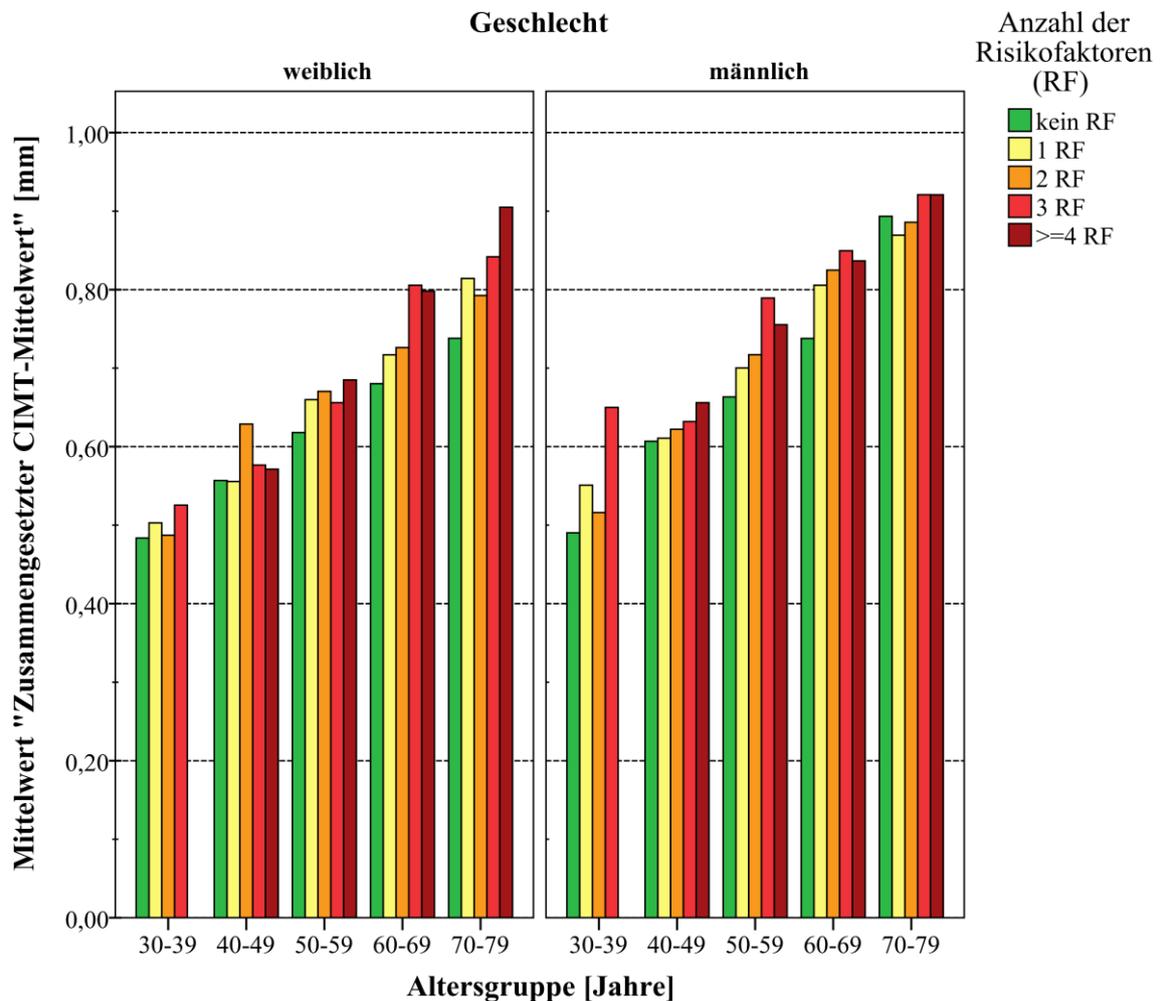
Je mehr der betrachteten Risikofaktoren bei einer Person vorlagen, desto höher war die CIMT. In den Analysen wurden die fünf Risikofaktoren Diabetes mellitus, Dyslipidämie, arterielle Hypertonie, Rauchen und Adipositas berücksichtigt. Abbildung 6 zeigt den Anstieg der CIMT mit zunehmender Zahl der vorliegenden Risikofaktoren über die Altersgruppen hinweg.

Abbildung 6: Höhe des „Zusammengesetzter CIMT-Mittelwert“ in mm in Abhängigkeit von Anzahl der Risikofaktoren und Altersgruppe



Zum einen wird der bereits dargelegte Zusammenhang sichtbar, dass die CIMT mit dem Alter anstieg. Zum anderen wird deutlich, dass innerhalb der Altersgruppen, also unabhängig vom Alter, die CIMT größer war, je mehr Risikofaktoren vorlagen. Dieser Trend konnte auch für die einzelnen Geschlechtergruppen beobachtet werden (Abbildung 7). Auch innerhalb der kleineren Gruppen war die Tendenz eindeutig erkennbar. Diese Zusammenhänge zwischen den Altersgruppen und der Anzahl an Risikofaktoren konnten als statistisch signifikant bestätigt werden und galten auch für alle einzelnen Lokalisationen sowie auch dort jeweils für Männer und Frauen. Die CIMT nahm folglich mit dem Alter und einer steigenden Anzahl an Risikofaktoren unabhängig voneinander zu.

Abbildung 7: Höhe des „Zusammengesetzter CIMT-Mittelwert“ in mm in Abhängigkeit von Anzahl der Risikofaktoren und Altersgruppe, getrennt nach Geschlecht



Eine lineare Regression, adjustiert auf Alter und Geschlecht, wurde durchgeführt, um den Effekt pro Anzahl der Risikofaktoren auf die CIMT zu evaluieren (Tabelle 14). Die Konstante bezog sich auf eine 50-jährige Frau aus der Population der „Gesunden“. In diesem Modell entsprach der Effekt von fünf Risikofaktoren auf den Anstieg des „Zusammengesetzter CIMT-Mittelwert“ ungefähr dem Effekt von zehn Lebensjahren (Regressionskoeffizient B 0,017 vs. 0,086). Der Einfluss jedes Faktors im Modell war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Getrennt für die einzelnen Lokalisationen entsprach der Effekt der maximal fünf möglichen Risikofaktoren ebenso einer Dekade in der Bifurkation (Regressionskoeffizient B 0,026 vs. 0,124) sowie in der ACC (Regressionskoeffizient B 0,013 vs. 0,076) und von vier Risikofaktoren in der ACI (Regressionskoeffizient B 0,015 vs. 0,061).

Tabelle 14: Einfluss der Risikofaktoren im linearen Modell

Variable	Regressionskoeffizient B (95% KI)	p-Wert
Konstante	0,597 (0,588 – 0,606)	< 0,001
Anzahl der Risikofaktoren	0,017 (0,012 – 0,022)	< 0,001
Alter (pro Dekade)	0,086 (0,081 – 0,091)	< 0,001
Geschlecht	0,057 (0,046 – 0,067)	< 0,001

Lineare Regression; abhängige Variable: „Zusammengesetzter CIMT-Mittelwert“. Anzahl der Risikofaktoren 0-5; Geschlecht; Alter pro Dekade; Konstante: 50-jährige, gesunde Frau

Aufgrund des weiten Altersspektrums wurde anhand einer verallgemeinerten Schätzgleichung auf mögliche Interaktionen zwischen dem Alter in drei Altersstufen und den fünf Risikofaktoren Diabetes mellitus, Dyslipidämie, arterielle Hypertonie, Rauchen und Adipositas getestet. Es wurde in keinem der fünf Einzelmodelle eine statistische signifikante Interaktion beschrieben (p jeweils $> 0,05$).

3.4.2 Risikofaktoren mit prädiktivem Wert

Zur Analyse des Einflusses der einzelnen spezifischen Risikofaktoren wurde eine logistische Regression durchgeführt. Den Endpunkt aller Analysen stellte die 75. Perzentile des jeweiligen Messwertes, abhängig von Alter und Geschlecht, dar. Für den „Zusammengesetzten CIMT-Mittelwert“ konnten die Risikofaktoren Dyslipidämie, Hypertonie und Rauchen als unabhängige Prädiktoren identifiziert werden. Diese Faktoren erhöhten die Chance einer Person über der vorab definierten Trennschwelle (75. Perzentile) zu liegen und somit der Gruppe mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko zugeordnet zu werden (Tabelle 15).

Tabelle 15: Ergebnisse der logistischen Regression, adaptiert nach Müller-Scholden et al.[14]

Risikofaktor	Composite CIMT		ACC		Bulbus		ACI	
	OR (95% KI)	p-Wert	OR (95% KI)	p-Wert	OR (95% KI)	p-Wert	OR (95% KI)	p-Wert
Diabetes	1,24 (0,89 – 1,71)	0,20	1,22 (0,87 – 1,70)	0,24	1,10 (0,78 – 1,54)	0,59	1,29 (0,91 – 1,80)	0,15
Dyslipidämie	1,73 (1,34 – 2,23)	< 0,001	1,28 (0,98 – 1,65)	0,007	1,79 (1,38 – 2,32)	< 0,001	1,43 (1,10 – 1,86)	<0,02
Hypertonie	1,86 (1,53 – 2,27)	< 0,001	1,66 (1,35 – 2,03)	< 0,001	1,75 (1,44 – 2,13)	< 0,001	1,45 (1,22 – 1,4)	<0,001
Adipositas	0,91 (0,72 – 1,16)	0,44	0,95 (0,74 – 1,21)	0,65	0,88 (0,69 – 1,12)	0,29	1,25 (0,98 – 1,60)	0,07
Rauchen	1,47 (1,23 – 1,77)	< 0,001	1,30 (1,08 – 1,57)	<0,01	1,44 (1,20 – 1,72)	< 0,001	1,01 (0,84 – 1,22)	0,90

Modell: Einschluss; Faktoren: alle RF (Diabetes, Dyslipidämie, Hypertonie, Adipositas, Rauchen); Abhängige Variable: Lokalisation, Zielvariable Messwert der IMT \geq 75. Perzentile); OR = Odds Ratio

In der ACC konnte ein statistisch signifikanter Effekt auf den Endpunkt für die Risikofaktoren Hypertonie und Rauchen festgestellt werden sowie ein stark positiver Trend des Einflusses der Dyslipidämie. In der Bifurkation waren das Vorliegen der drei Faktoren Rauchen, Hypertonie und Dyslipidämie statistisch signifikant. Der Faktor Rauchen zeigte in der ACI hingegen keine Auswirkung. Übergewicht und Diabetes mellitus hatten in keinem Modell einen Einfluss auf die Zuordnung einer Person in die Gruppe der CIMT größer der 75. Perzentile. Personen mit arterieller Hypertonie hatten für alle betrachteten Gefäßabschnitte ein höheres Risiko dafür, dass ihre CIMT über der 75. Perzentile lag. Unter Berücksichtigung des starken Trends in der ACC bildeten alle Lokalisationen, außer der ACI, die Gesamtheit des Effekts der Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Rauchen und Dyslipidämie ab. In diesen Bereichen schienen jeweils alle drei relevanten Faktoren einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Gesamtpopulation zu zeigen. Eine Multikollinearität zwischen den Faktoren lag jeweils nicht vor ($VIF < 2$). In einer Sensitivitätsanalyse, die den Einfluss der Risikofaktoren auf die gesamte Population und auf die Population nach Ausschluss der "Gesunden" verglich, war lediglich der Einfluss des Nikotinabusus auf die ACC nicht weiter statistisch signifikant ($p = 0,075$). Der Zusammenhang zeigte jedoch einen eindeutigen Trend (OR 95% KI 1.25 (0.98 – 1.60)).

3.4.3 Kombinationen von Risikofaktoren

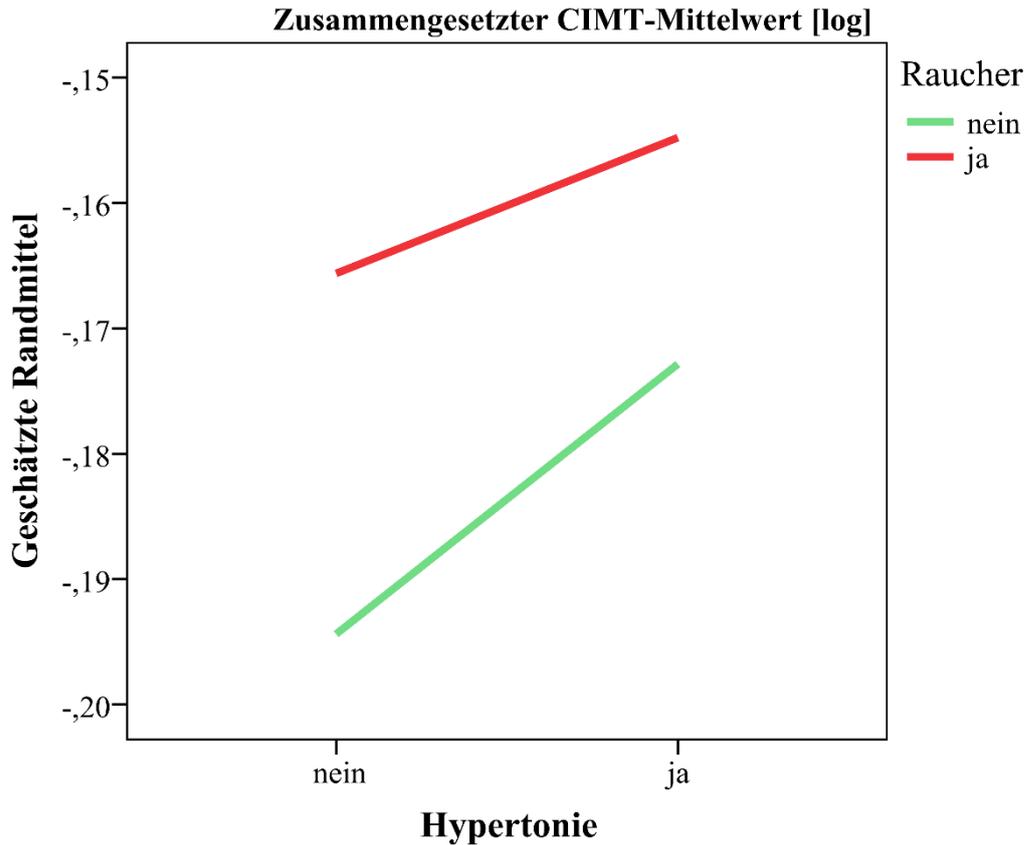
Für diese Analysen wurden nur die drei Risikofaktoren Hypertonie, Dyslipidämie und Rauchen betrachtet, die einen statistisch signifikanten Einfluss in den vorangegangenen Analysen gezeigt hatten.

3.4.3.1 Interaktionen zwischen den Risikofaktoren

Die CIMT war jeweils größer bei den Personen, bei denen ein Risikofaktor vorhanden war, als bei den Personen, bei denen er nicht vorhanden war. Einzig der Effekt des Rauchens auf die CIMT („Zusammengesetzter CIMT-Mittelwert“) zeigte eine Abhängigkeit von der Ausprägung der Variable Dyslipidämie (Abbildung 8 - 10). Beim Vorliegen dieser beiden Faktoren wurde die Wanddicke im Modell höher geschätzt, als rechnerisch bei alleiniger Betrachtung der kumulativen Anzahl an Risikofaktoren zu erwarten gewesen wäre ($p < 0,01$). Weitere Zweifach- oder Dreifachinteraktionen zwischen den Faktoren lagen nicht vor. In der ACI und im Bulbus zeigte sich ebenfalls

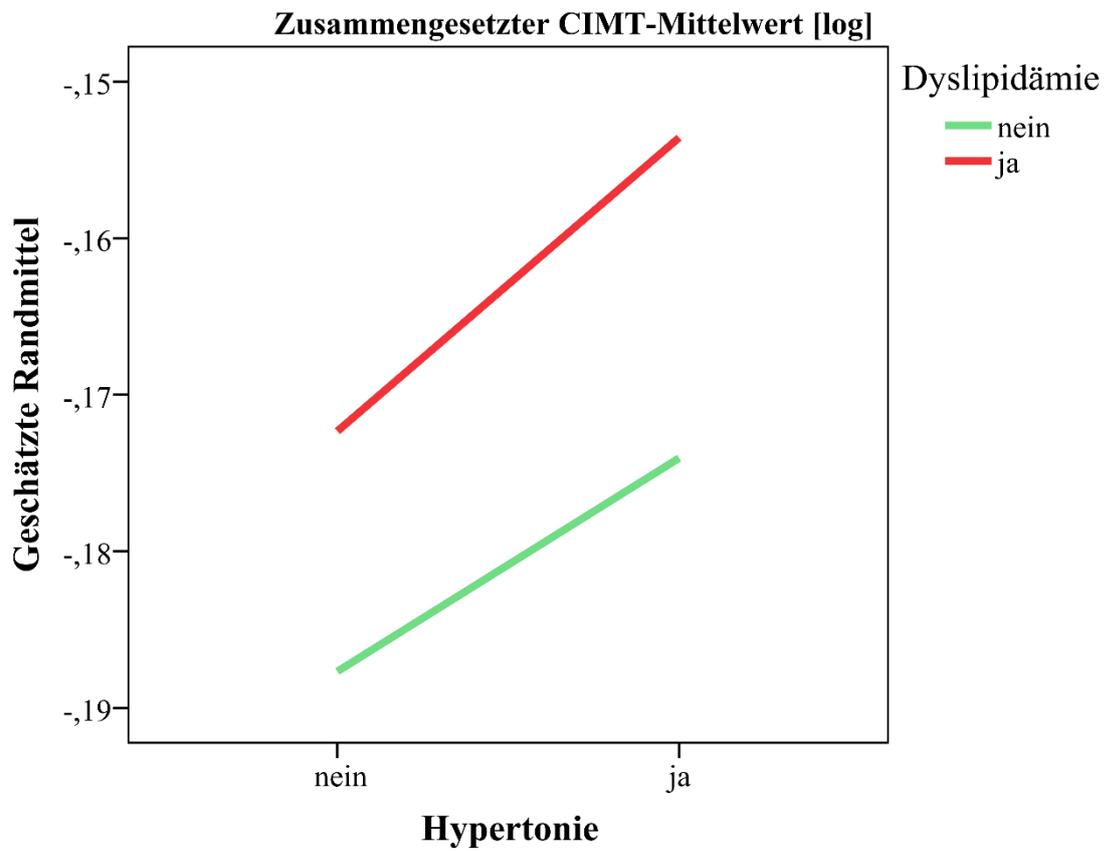
eine statistisch signifikante Interaktion für das gleichzeitige Vorliegen der Faktoren Dyslipidämie und Rauchen ($p = 0,01$ bzw. $0,02$). In der Lokalisation ACC waren keinerlei Wechselwirkungen zwischen den Risikofaktoren statistisch signifikant.

Abbildung 8: Darstellung der möglichen Interaktion zwischen Rauchen und Hypertonie; Graphik erstellt anhand der Schätzer des univariaten Modells: Endpunkt log. „Zusammengesetzter CIMT-Mittelwert“



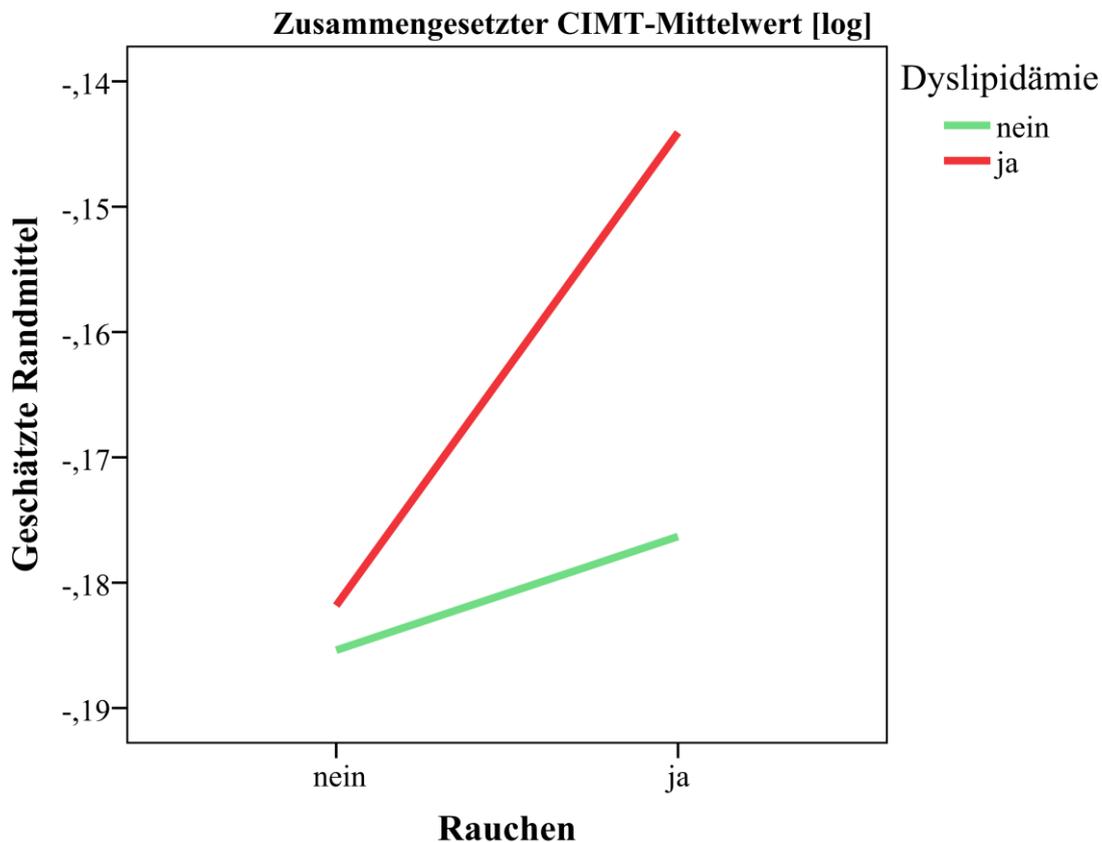
Die Kovariaten im Modell werden anhand der folgenden Werte berechnet: Alter zum Zeitpunkt des Interviews = 54,26

Abbildung 9: Darstellung der möglichen Interaktion zwischen Hypertonie und Dyslipidämie; Graphik erstellt anhand der Schätzer des univariaten Modells: Endpunkt log. „Zusammengesetzter CIMT-Mittelwert“



Die Kovariaten im Modell werden anhand der folgenden Werte berechnet: Alter zum Zeitpunkt des Interviews = 54,26

Abbildung 10: Darstellung der möglichen Interaktion zwischen Rauchen und Dyslipidämie; Graphik erstellt anhand der Schätzer des univariaten Modells: Endpunkt log. „Zusammengesetzter CIMT-Mittelwert“



Die Kovariaten im Modell werden anhand der folgenden Werte berechnet: Alter zum Zeitpunkt des Interviews = 54,26

3.4.3.2 Vergleich der möglichen Kombinationen

Beim Vergleich der drei möglichen Zweierkombinationen der drei Risikofaktoren Rauchen, arterielle Hypertonie und Dyslipidämie, zeigten sich keine Unterschiede in der Höhe des „Zusammengesetzten CIMT-Mittelwerts“ (UNIANOVA, adjustiert auf Alter und Geschlecht; $p = 0,18$). Der Effekt, dass die Wanddicke höher ist, je mehr Risikofaktoren vorliegen, konnte auch in diesem gekürzten Modell bestätigt werden ($p < 0,001$). Für die anderen Lokalisationen ergaben sich folgende Verhältnisse: In der Lokalisation der ACC und der ACI lag jeweils ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Zweifachkombinationen vor ($p = 0,27$ bzw. $0,29$). Im Bulbus wurde ein statistisch signifikanter Unterschied ($p = 0,02$) festgestellt. Dieser lag gemäß dem Modell zwischen den Kombinationen Rauchen und Hypertonie bzw. Rauchen und Dyslipidämie.

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Es wurden im Rahmen der STAAB-Studie die Daten von insgesamt 2492 Personen erhoben und analysiert. Im Bereich Bifurkation war die CIMT am größten, gefolgt von der ACC und der ACI. Ein Unterschied bezüglich der Ausprägung der Werte zwischen den beiden untersuchten Seiten lag nicht vor. Männer hatten höhere CIMT-Werte als Frauen. Zudem hatten Männern mehr Plaques, bei einer Prävalenz in der Gesamtpopulation von 26 Prozent. Die CIMT für den „Zusammengesetzten Mittelwert“ stieg mit dem Alter, unabhängig vom Vorliegen weiterer Risikofaktoren, um 0,10 mm pro Jahr bei Männern und um 0,08 mm bei Frauen. Bei Männern lagen häufiger Risikofaktoren vor als bei Frauen. Der Anteil der „Gesunden“ betrug insgesamt gemäß den Ausschlusskriterien 24 Prozent. Die Reproduzierbarkeit der Interobserver-Variabilität verbesserte sich durch Ausschluss der Bereiche, in denen eine Plaque vorlag. Die Diskrepanzen der Mittelwerte waren in verschiedenen Lokalisationen statistisch signifikant. Es konnten die besten Übereinstimmungswerte für den „Zusammengesetzten CIMT-Mittelwert“ berichtet werden. Es konnte kein Hinweis auf einen untersucherabhängigen Einfluss gefunden werden.

Die CIMT war größer, je mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren vorlagen, unabhängig von der Altersgruppe, dem Geschlecht und dem gemessenen Segment. Der Effekt von fünf Risikofaktoren entsprach in etwa dem Effekt einer Dekade auf die Höhe des „Zusammengesetzten CIMT-Mittelwerts“. Als unabhängige Prädiktoren für das Überschreiten der 75. Perzentile an mindestens einem gemessenen Segment der CIMT galten die Faktoren Hypertonie, Dyslipidämie und Rauchen. Hypertonie und Dyslipidämie zeigten, unabhängig vom betrachteten Segment, eine statistisch signifikante Assoziation, während dagegen der Risikofaktor Rauchen lediglich auf die ACC und die Bifurkation zu wirken schien. Die Zweierkombination der drei Risikofaktoren mit statistisch signifikantem Effekt - Rauchen, Hypertonie, Dyslipidämie - unterschieden sich nicht voneinander, mit Ausnahme der Lokalisation Bulbus. Zwischen den Faktoren Rauchen und Dyslipidämie bestand eine Interaktion in allen Lokalisationen - die ACC ausgenommen.

4.2 Charakteristik der Messwerte der Intima-Media-Dicke

4.2.1 Geschlechts-, seiten- und lokalisationspezifische Verteilung

Männer hatten in der allgemeinen Bevölkerung in allen drei Segmenten dickere CIMT-Werte als Frauen. Diese geschlechtsspezifischen Verhältnisse konnten bereits in der 1993 veröffentlichten ARIC-Studie gezeigt und seither mehrfach bestätigt werden [7, 71, 74, 82, 102, 113, 114]. In der ARIC-Kohorte wurden bezüglich der Höhe der CIMT in den einzelnen Lokalisationen ebenfalls die größten Werte in der Bifurkation beschrieben [71]. Jedoch wurden die Werte der ACI als variabler mit jeweils höheren und niedrigeren Werten im Vergleich zur ACC eingestuft. Die vorliegenden Daten zeigten hingegen statistisch signifikant niedrigere Werte in der ACI als in der ACC. Aus der Verteilung der STAAB-Kohorte in den Perzentilen der ARIC-Kohorte ging ebenfalls hervor, dass diese in der Lokalisation der ACI verstärkt in die <25. Perzentile eingeteilt wurden (rACI: 43 Prozent / lACI: 38 Prozent). Dies spricht dafür, dass in der STAAB-Kohorte tendenziell niedrigere Werte in der ACI gemessen wurden, da deutlich mehr als 25 Prozent der gemessenen Werte in der untersten Perzentilenstufe lagen. In der TROMSO-Studie, einer prospektiven Kohortenstudie aus Norwegen, die seit 1974 regelmäßige Follow-Up-Untersuchungen durchführt, wurden ebenfalls die niedrigsten Werte in der ACC beobachtet [101, 114]. Die Ursache für die geringere Dicke der IMT in der ACI könnte in Zusammenhang mit der beobachteten niedrigen Prävalenz an Plaques stehen. Die Häufigkeit von Plaques in der STAAB-Kohorte lag mit 26 Prozent deutlich unter den in der Literatur berichteten Werten zwischen 34 Prozent (Mackinnon et al.: ausschließlich Probanden mit weißer Hautfarbe) und 87 Prozent (Ihle-Hansen et al.: Probanden zwischen 63 und 65 Jahren) [81, 101, 115-120]. Es wurden hierbei die unterschiedlichsten Plaque-Definitionen angewandt, wie zum Beispiel: „Vorwölbung in das Lumen um über 50 Prozent im Vergleich zur umliegenden Wand“; $CIMT > 1,2\text{mm}$ oder $CIMT > 1,8\text{mm}$ [116, 117, 119]. Neben diesen verschiedenen und nicht einheitlich standardisierten Plaquedefinitionen sind möglicherweise Unterschiede im Zeitpunkt der Datenerhebung oder der Verteilung von Altersgruppen und Ethnizitäten ursächlich für die deutlich voneinander abweichenden Häufigkeiten [116, 119, 120]. Dennoch zeigte sich auch in Studien mit vergleichbaren Kohorten und Plaquedefinitionen eine höhere Prävalenz an Plaques als in der STAAB-Studie [81, 118]. Plaques entstehen üblicherweise und in der dieser Arbeit zugrundeliegenden Kohorte am häufigsten in der

Bifurkation - gefolgt von der ACI [101]. Da Bereiche mit Plaques bewusst in die Messung eingeschlossen wurden, ist es denkbar, dass die verminderte Häufigkeit von Plaques teilweise niedrigere IMT-Werte in der ACI bedingt. Diese Überlegung folgt der Annahme, dass die CIMT im Mittel umso größer ist, je mehr Plaques in der Bevölkerung vorliegen [117].

Es ergibt sich die Frage, ob die niedrige Prävalenz der Plaques der Charakteristik der betrachteten Studienpopulation zuzuschreiben ist oder ihren Ursprung in der Methodik oder Qualität der Datenerhebung hat. Die Reproduzierbarkeit verbesserte sich in der durchgeführten Substudie nach Ausschluss der Bereiche, in denen Plaques vorkamen. Dies könnte dahingehend interpretiert werden, dass nicht alle Plaques von beiden Untersuchern übereinstimmend identifiziert wurden. In einer Reproduzierbarkeitsanalyse zwischen zwei Untersuchern bei 20 Probanden, welche die Interobserver- und Inter-Readerreliabilität bei der Erkennung von Plaques im Rahmen der STAAB-Studie untersuchte, konnte eine Übereinstimmung von 71 bzw. 80 (jeweils Kappa-Koeffizient nach Cohen) erzielt werden. Diese Werte liegen im Bereich vergleichbarer Ergebnisse aus der Literatur [63]. Somit wird die Reproduzierbarkeit als mittelstark gewertet und die Häufigkeit der Plaques in der Würzburger Bevölkerung als tendenziell niedriger im Vergleich mit anderen Kohorten eingeschätzt. Eine mögliche Erklärung hierfür könnten unterschiedlich hohen Lipidwerte oder die Einnahme lipidsenkender Medikamente der Probanden sein. Tiffe et al. berichteten beispielsweise einen deutlich niedrigeren Anteil an Personen mit erhöhten LDL-Cholesterinwerten in der STAAB-Studie im Gegensatz zu einer vergleichbaren repräsentativen Kohorte einer weiteren deutschen Bevölkerungsstudie [121]. Die Daten erlauben dennoch keine abschließende Beurteilung über die Ursache der niedrigeren Plaque-Prävalenz, sondern dienen lediglich als möglicher Erklärungsansatz.

Die Seite der Messung hatte im betrachteten Kollektiv in keinem Modell einen Einfluss auf die Ausprägung der Messwerte. Dementsprechend wurden Mittelwerte der beiden Seiten gebildet und analysiert. In der Literatur findet man unterschiedliche Ergebnisse zu einer möglichen Seitenasymmetrie der CIMT. Einige klinische Studien berichten einen seitenabhängigen Unterschied in der Wanddicke. Sie beschreiben hierbei, mit Ausnahme von Howard et al. (ARIC-Studie), höhere Werte in der linken ACC, verglichen mit der rechten ACC [7, 71, 79, 122-124]. In anderen Studien konnte weder eine Asymmetrie

beobachtet noch ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Seiten nachgewiesen werden [51, 125-129]. Diese Ergebnisse werden von einer Autopsiestudie unterstützt, in der keine Unterschiede im histopathologischen Aufbau von Plaques zwischen den beiden Seiten beobachtet wurden [55]. Des Weiteren weisen die Ergebnisse einer umfassenden Studie zur Messung der CIMT an mehreren Stellen und aus mehreren Winkeln auch darauf hin, dass kein Unterschied besteht [130]. Es wurde in verschiedenen Messprotokollen weder ein Unterschied in der Höhe der Wand noch im Verteilungsmuster der Wandverdickungen beschrieben [130]. In Folge dieser Ergebnisse wurde postuliert, dass eine mögliche beobachtete Seitenasymmetrie im Bereich der ACC kein Ausdruck eines seitenabhängigen Risikos für eine fortgeschrittene Arteriosklerose ist, sondern eher eine Folge der Verwendung nicht standardisierter Untersuchungsprotokolle und der Händigkeit der Untersucher [130]. Aufgrund der bekannten Verteilung in der Allgemeinbevölkerung wird angenommen, dass auch unter den Untersuchern die meisten Personen Rechtshänder sind [130]. Diese ungleiche Verteilung stellt möglicherweise einen Störfaktor bei der Vermessung der CIMT dar [130]. Die Verwendung der Seitenmittelwerte als Endpunkte kann dementsprechend als plausibel und aussagekräftig gewertet werden.

Die Verhältnisse der „gesunden“ Subpopulation in unserer Studie, nach Ausschluss aller Probanden mit kardiovaskulären Risikofaktoren sowie manifesten Erkrankungen, entsprachen den Beobachtungen in der Gesamtpopulation. Obwohl Männer zwar häufiger Risikofaktoren hatten, die mit einer höheren CIMT assoziiert sind, war ihre CIMT auch unter den „Gesunden“ größer als bei Frauen. Dies deckt sich mit den Erkenntnissen aus der Literatur und ist ein Indiz dafür, dass der Unterschied zwischen den Geschlechtern unabhängig von bestehenden Risikofaktoren ist [7, 81].

4.2.2 Beurteilung des verwendeten Messprotokolls

Gegenwärtig gibt es kein einheitliches, international akzeptiertes Messprotokoll für den Einsatz der CIMT im Rahmen von Studien [73]. Das in der STAAB-Studie verwendete Untersuchungsprotokoll folgt Empfehlungen der „American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force“ und dem „Mannheim Consensus“, einer umfassenden Stellungnahme zur CIMT-Messung belgischer und deutscher Neurologen [5, 13]. Es gibt Abweichungen zwischen diesen beiden Richtlinien. Die „American Society of Echocardiography“ empfiehlt die ausschließliche

Untersuchung der ACC. Das „Mannheim Consensus“ spricht sich für die Messung von drei Lokalisationen aus. Im Protokoll, welches in der STAAB-Studie verwendet wurde, wurden sowohl die Bifurkation als auch die ACI untersucht. Dies deckt sich mit dem Protokoll der ARIC-Studie [131]. Verschiedene Studien heben hervor, dass die einzelnen Segmente unterschiedliche Assoziationen zu Risikofaktoren aufweisen und jeder Wert seine eigene Reproduzierbarkeit und Eigenschaften besitzt [106]. In der Bogalusa Heart Study wurden unterschiedliche Prädiktoren für die CIMT in den verschiedenen Segmenten identifiziert [102]. Es ist darüber hinaus bekannt, dass Plaques am häufigsten in der Bifurkation, gefolgt von der ACI, entstehen [48, 55, 101]. Die Autoren der STAAB-Studie folgten der Annahme, dass alle Segmente eigene Informationen über den Status der Arteriosklerose und das kardiovaskuläre Risiko des Einzelnen liefern und der Einfluss von Risikofaktoren einen unterschiedlichen Einfluss auf die Segmente besitzt. Folglich war es unabdingbar, dass das zugrundeliegende Protokoll Werte an verschiedenen Lokalisationen beinhaltet. Dieses Vorgehen wird unterstützt von verschiedenen Studien, die zeigen, dass alle Segmente auf qualitativ hochwertige Weise ohne einen deutlichen Mehraufwand zu erfassen sind [8, 51, 132].

Im in der STAAB-Studie verwendeten Protokoll wurde nach Vorschlägen des „Mannheim Consensus“ und der „American Society of Echocardiography“ die alleinige Messung der schallkopffernen Wand durchgeführt, obwohl mittlerweile Protokolle, die sowohl die ferne als auch die nahe Wand einschließen, erprobt und teilweise empfohlen sind [132, 133]. In interventionellen Studien, die den Effekt von lipidsenkenden Medikamenten auf die CIMT erfassten, konnten beispielsweise geringe Effekte in kleinen Gruppen eher detektiert werden, wenn sowohl die schallkopfferne als auch die schallkopfnaher Wand vermessen wurde im Vergleich zur alleinigen Messung der schallkopffernen Wand [73]. Grund für die alleinige Messung der schallkopffernen Wand in der STAAB-Studie war zum einen die Zeitersparnis bei der alleinigen Vermessung einer Wand. Zum anderen wird die Messung der schallkopfnahen Wand als fehleranfälliger beschrieben [132]. Entscheidend war, dass das zu Gefäß vor Beginn der Messung aus mindestens drei verschiedenen Winkeln betrachtet wurde, um einen umfassenden Überblick über mögliche Wandveränderungen zu erhalten. Dies war unabdingbar, da der Prozess der Arteriosklerose asymmetrisch ist und Lokalisation und

Verteilung über die gesamte Zirkumferenz des Gefäßes nicht vorhersagbar sind [106, 130].

Der größte Unterschied des verwendeten Protokolls zum „Mannheim Consensus“ war die Tatsache, dass in der STAAB-Studie Wandverdickungen und Plaques in die CIMT-Messung miteingeschlossen wurden, sofern sie im vorab definierten Messsegment lagen [106]. Im Mannheim Consensus wird hingegen empfohlen die CIMT ausschließlich in „Plaque-freien“ Arealen zu messen, da laut den Autoren die Messungen dort genauer sind und die Reproduzierbarkeit höher ist [13]. In der vorliegenden Studie wurde sich von diesem Ansatz bewusst distanziert, da es ein langfristiges Ziel war die CIMT in Assoziation zum kardiovaskulären Risiko zu setzen. Auf diese Weise sollen unter Nichtbeachtung von verdickten Wandbereichen erfassbare Informationen von vorneherein ausgeschlossen werden [134]. Nach unseren Analysen gehen wir zwar ebenfalls davon aus, dass die Reproduzierbarkeit in Bereichen ohne Plaques besser ist, aber stellten das eigentliche Ziel der Messung über diesen Zusammenhang. Als vorteilhaft sehen wir eher einen an spezifische Fragestellungen angepassten Ausschluss einzelner Segmente mit Plaques während der statistischen Analyse im Gegensatz zu einem kompletten Ausschluss der Bereiche zum Zeitpunkt der initialen Datenerhebung. Ferner bilden die aktuellen Ultraschalluntersuchungen die Basis für ein späteres Follow-Up in der longitudinalen Analyse der STAAB-Studie. Deswegen müssen die Gefäßsegmente, die gemessen werden, genau standardisiert und beschrieben sein, um im langfristigen Verlauf Wandveränderungen zu erfassen. Diese Voraussetzung ist mit dem in der STAAB Studie verwendeten Protokoll eher realisierbar, da immer der Abschnitt ausgewählt wird, der die meisten Informationen liefert. Würde man stattdessen ausschließlich in Bereichen messen, in denen keine Plaques und Wandverdickungen vorliegen, ergäben sich für das Follow-Up Probleme, wenn auch in diesem Bereich eine Plaque auftreten sollte. Abschließend kann auf der einen Seite festgestellt werden, dass die Reproduzierbarkeit wohl höher und die Messung leichter durchzuführen ist, wenn Bereiche mit Plaques ausgeschlossen werden. Auf der anderen Seite haben viele große Referenzstudien diese Bereiche miteingeschlossen und nur eine Berücksichtigung dieser Segmente kann rationale Basisergebnisse im Rahmen einer longitudinalen Studie liefern [131, 135, 136]. Aus den genannten Gründen wurden in der STAAB-Studie demnach bewusst Plaques und Wandverdickungen in die Messung einbezogen.

Grundlegend bei der Verwendung eines Messprotokoll ist die Orientierung an allgemeingültigen Protokollen großer Studien, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse gewährleisten zu können [106]. Diese Forderung wurde mit dem zugrundeliegenden Protokoll der STAAB-Studie hinreichend erfüllt. Bezüglich örtlicher sowie technischer Gegebenheiten, Lagerung des Probanden, Überwachung und definierter Messbereiche wurde international anerkannten Empfehlungen gefolgt [5]. Bedeutend ist, dass das gewählte Protokoll nicht nur die notwendigen Informationen für die bestehende Fragestellung liefert, sondern auch gut umsetzbar ist, ohne überflüssige Kosten oder eine zeitliche Belastung für den Probanden zu generieren [73, 106].

4.3 Reproduzierbarkeit der CIMT-Messung

4.3.1 Vergleich mit Werten aus der Literatur

Ein uneingeschränkter Vergleich mit den verschiedenen, in der Vergangenheit publizierten Studien gestaltet sich schwierig, da sie sich unter anderem hinsichtlich des zugrundeliegenden Kollektivs, der Fallzahl, des verwendeten Messprotokolls, der technischen Gegebenheiten, des zeitlichen Abstands zwischen den Messungen, der Erfahrung der Untersucher und/oder der verwendeten statistischen Auswertungsmodelle unterscheiden [8, 63, 64, 66, 122, 137]. Die ICC (Intraklassenkorrelationskoeffizient) lagen in der STAAB-Studie, mit Ausnahme des „Zusammengesetzten CIMT-Mittelwerts“, kleiner 0,7. Dieser Wert wird in der Literatur als Grenze für einen starken Zusammenhang genannt [138]. Da die Werte, außer für die ACI, insgesamt dennoch größer als 0,6 waren, wird die Übereinstimmung zwischen den Untersuchern als mittelstark angesehen.

Insgesamt zeigte sich im Vergleich zur Literatur in der STAAB-Studie eine schlechtere Reproduzierbarkeit. Außer in der Rotterdam-Studie (ICC = 0,74, für ACC rechts und links/schallkopfnah und schallkopferne Wand; Plaques eingeschlossen) wurden höhere Werte mit ICC > 0,8 berichtet [8, 64, 66, 122, 137]. Häufig wurde dabei nur die ACC betrachtet [64, 66, 137].

Die mittleren Differenzen zwischen den beiden Untersuchungen waren vergleichbar mit den berichteten Ergebnissen [63, 139]. Die 95-Prozent-Übereinstimmungsgrenzen, also der Bereich, in dem die Differenz zwischen den beiden Untersuchern mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 Prozent liegt, waren im Vergleich zu anderen Studienergebnissen weiter. Einzig für den Hauptendpunkt „Zusammengesetzter CIMT-

Mittelwert“ (95%-Übereinstimmung $-0,16 - 0,19$ mm) lagen sie im Bereich der publizierten Ergebnisse anderer Studien (zum Beispiel: Aldrige et al., ACC: $-0,2 - 0,2$ mm, Lundby-Christensen et al., ACC: $-0,18 - 0,13$ mm) [63, 140]. Die Resultate von Sitzer et al, die ein Bland-Altman-Intervall des Mittelwerts aller Segmente zwischen $0,03$ und $0,06$ mm berichteten, zeigen hingegen, dass für diesen zusammengesetzten Mittelwert ebenfalls eine noch bessere Übereinstimmung möglich ist [122]. Wie bereits erwähnt, lassen sich die Ergebnisse der einzelnen Studien aufgrund unterschiedlicher Messprotokolle, unterschiedliche Einschlusskriterien sowie unterschiedlicher technischer Erfahrung der Untersucher nur bedingt miteinander vergleichen [63, 122, 140]. Insgesamt unterstützen die Ergebnisse der STAAB-Studie die Verwendung des gemittelten Wertes, da für ihn die beste Reproduzierbarkeit beschrieben werden konnte. Vor allem die Werte der anderen Segmente sind im Vergleich mit der Literatur verbesserungswürdig und unterstreichen die Notwendigkeit eines gut geschulten Personals und einer regelmäßigen Qualitätssicherung [5, 141].

Mögliche Gründe für die schlechteren Übereinstimmungswerte liegen zum Teil im verwendeten Protokoll der Substudie zur Erfassung der Reproduzierbarkeit. Die Messungen wurden direkt hintereinander an einem normalen Studientag durchgeführt, so dass ein gewisser Zeitdruck bestand, den gesamten Ablauf nicht zu verzögern. Wiederum waren zwei der drei teilnehmenden Untersucher Medizinstudenten. Diese hatten zwar ein umfassendes Schulungsprogramm und einen Zertifizierungsprozess durchlaufen, wiesen jedoch davor keine Erfahrung in der Ultraschalltechnik und bis zur Erhebung der doppelten Messungen weniger als sechs Monate praktische Erfahrung auf. Der Zertifizierungsprozess folgte zwar den Empfehlungen international anerkannter Konsensuspapiere, wurde aber dennoch individuell durch einen externen Experten (R. M.) festgelegt [5, 13]. Des Weiteren wurden die Medizinstudenten ohne eine statische Überprüfung der Übereinstimmung ihrer erzielten Ergebnisse mit denen eines Experten zum Prozess der Datenerhebung zugelassen. Diese Kompromisse wurden eingegangen, um diese zusätzliche Substudie in den normalen Studienalltag zu integrieren und den Zeitaufwand möglichst gering zu halten, so dass keine außerordentliche Belastung für die freiwilligen Probanden entstand.

Die Höhe der ICC unterschieden sich nicht zwischen den einzelnen Segmenten. Sie lagen nach Ausschluss der Bereiche mit Plaques, außer für die linke ACI, zwischen $0,63$ und

0,78. Der mögliche Seitenunterschied mit schlechteren Übereinstimmungswerten der IMT in der linken ACI (ICC = 0,31) verglichen mit der rechten ACI (ICC = 0,65) könnte durch die Händigkeit der Untersucher erklärt werden. Die IMT der rechten Halsseite wird mit der rechten Hand vermessen, die IMT der linken Halsseite mit der linken Hand. Alle beteiligten Untersucher waren Rechtshänder. Nichols et al. beschrieben die besten Übereinstimmungen für Messungen der rechten Seite [62, 142]. Möglicherweise weist der niedrige ICC der linken ACI darauf hin, dass die Erhebung dieses Segments für einen Rechtshänder die größte Herausforderung darstellt.

Die statistisch signifikanten p-Werte im t-Test der Differenzen, die im Modell mit Einschluss der Plaques für die rechte ACC und den „Zusammengesetzten CIMT-Mittelwert“ beschrieben wurden, könnten auf einen systematischen Unterschied zwischen den Untersuchern hindeuten. Es erfolgte daher eine statistische Adjustierung aller gerechneten Modelle auf den Untersucher. Es bestand in keinem der verwendeten Modelle eine Änderung der Höhe der Parameterschätzer um mehr als 10 Prozent, so dass davon ausgegangen wurde, dass die Abweichungen keinen Effekt auf die Ergebnisse der Modelle und Interpretationen hatten. Es wird aufgrund der Ergebnisse empfohlen sicherzustellen, dass es zu jedem Zeitpunkt nachvollziehbar bleibt, welcher Untersucher welche Messung durchgeführt hat. So kann gegebenenfalls, wie in der vorliegenden Arbeit geschehen, eine statistische Adjustierung möglich werden. Auf diese Art kann bereits während der Studienplanung und der Datenerhebung einer möglichen Fehlerquelle entgegengewirkt werden.

4.3.2 Verbesserung der Reproduzierbarkeit nach Ausschluss der Bereiche mit Plaques

Die Stärke der ICC sowie die 95-Prozent-Übereinstimmungsbereiche verbesserten sich nach Ausschluss der Bereiche, in denen eine Plaque detektiert wurde. Ob tatsächlich die Reproduzierbarkeit in „Plaque-freien“ Bereichen der Messung in Bereichen mit Einschluss der Läsionen überlegen ist, lässt sich anhand der kleinen Stichprobe nicht abschließend beurteilen. Insgesamt sprechen die Beobachtungen für eine genauere Übereinstimmung zwischen den Untersuchern, wenn Bereiche mit Plaques ausgeschlossen werden, und demnach den Empfehlungen des „Mannheim Consensus“ [13]. Aldridge et al. führten eine Studie durch, um ihre Protokolle zum Einlernen von neuen Untersuchern in die IMT-Messung der ACC zu validieren [63]. Die Autoren ermittelten, dass das Erkennen und Einschätzen von Plaques nach einer ersten

Phase nicht zufriedenstellend (53 Prozent Übereinstimmung) erfolgte [63]. Es war ein zusätzliches Training, das sich speziell mit der Identifizierung von Plaques beschäftigte, erforderlich. Daraufhin zeigte sich eine deutlich verbesserte Plaque-Erkennung (100 Prozent Übereinstimmung) [63]. Die Korrelation nach Pearson zwischen den Untersuchern deutete zwar in der ersten Phase mit 0,75 bereits auf einen starken Zusammenhang hin, verbesserte sich aber nach der zweiten Phase auf Werte von 0,85 [63]. Diese Erkenntnisse liefern eventuell einen Erklärungsansatz für die Beobachtungen in der STAAB-Studie. Sobald ein Untersucher eine Plaque nicht entdeckt, misst er die Wand eventuell an einer anderen Stelle und erhält im Zweifelsfall einen deutlich niedrigeren Wert. Wie bereits berichtet wurde, lag die Interobserver-Reliabilität bei der Erkennung von Plaques im Rahmen der STAAB-Studie bei einer Übereinstimmung von 0,71 (Kappa-Koeffizient nach Cohen) und dementsprechend im Messbereich der genannten Studie von Aldridge et al. [63]. Für Studien, die Plaques bewusst in die Messung miteinschließen, so wie es im Protokoll der STAAB-Studie angewandt wurde, könnten demnach spezielle Empfehlungen ausgesprochen werden. Es sollten während der Weiterbildung der Untersucher die Messung und Auswertung in Bereichen mit Plaques ausdrücklich behandelt und zusätzlich eine Überprüfung sowie regelmäßige Fortbildung der einzelnen Mitarbeiter im Verlauf etabliert werden.

4.3.3 Bewertung des Schulungsprogrammes für Medizinstudenten

Das im Rahmen der STAAB-Studie angewendete Schulungsprogramm zur Ausbildung und Zertifizierung von medizinischen Doktoranden zur Durchführung der Ultraschalluntersuchung der CIMT sowie Vermessung der Abschnitte folgte international gültigen Standards und Empfehlungen [5, 106]. Die in der Literatur berichtete bessere Reproduzierbarkeit lässt darauf schließen, dass das in der STAAB-Studie angewandte Training unerfahrener Untersucher noch Potential birgt. Um geringere Abweichungen unter den Untersuchern erzielen zu können, ist eine Erweiterung des Schulungs- sowie Qualitätssicherungsprogramms notwendig. Es könnte beispielsweise helfen den Anteil an realen Patienten in der Trainingsphase zu erhöhen, um die Erfassung von Plaques zu verbessern [63]. In der durchgeführten Schulung wurden zehn STAAB-Probanden unter Aufsicht geschallt, die aus der Allgemeinbevölkerung stammten. Da in der STAAB-Kohorte die Plaque-Prävalenz nur bei 26 Prozent lag, kann angenommen werden, dass rechnerisch gesehen nur wenige Probanden mit einer Plaque im Rahmen der Schulungs-

und Zertifizierungsphase untersucht wurden. Zudem erscheint eine fokussierte Erkennung von Plaques in der Theorie und Praxis ratsam [63]. Des Weiteren würde eine Reproduzierbarkeitsanalyse am Ende der Trainingsphase zwischen einem Medizinstudenten und einem erfahrenen Untersucher helfen, mögliche systematische Fehler, dass zum Beispiel ein Untersucher konsequent niedriger oder höher misst als der andere, frühzeitig zu erkennen und zu beheben. Häufig könnte hier schon das alleinige Bewusstmachen der Abweichungen genügen, um langfristige Fehler zu vermeiden. Das Problem bei umfassenderen Programmen ist jedoch der mit ihnen verbundene hohe Zeit- und auch Kostenaufwand. Da es nach wie vor kein standardisiertes Zertifizierungsprotokoll gibt, wird individuell ein Trainingsprotokoll verwendet, welches der konkreten Fragestellung der Studie gerecht zu werden versucht [106]. Voraussetzung ist, wie auch bei der Erstellung eines Messprotokolls, die Orientierung an den vorhandenen Konsensuspapieren [5, 106]. Besonders hervorzuheben am angewandten Vorgehen sind der Einsatz eines externen Experten (R. M.) und die verschiedenen Phasen des Schulungsprozesses. Die Ergebnisse der Reproduzierbarkeitsanalyse deuten darauf hin, dass Personen ohne Erfahrung in der Ultraschalluntersuchung, für Bereiche ohne Plaques, nach Durchlaufen dieses Schulungsprogramms für den „Zusammengesetzten CIMT-Mittelwert“ eine gute Übereinstimmung mit einem Experten sowie untereinander erzielen können.

4.4 Stellenwert der Referenzwerte

Der Einsatz von bevölkerungsspezifischen, altersadjustierten und geschlechtsspezifischen Normwerten wird als vorteilhaft im Vergleich zu der Verwendung eines starren CIMT-Werts angesehen [4, 143]. Allgemein anerkannt ist die Verwendung der individuellen 75. Perzentile der CIMT als Grenze für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko [5]. Baldassarre et al. identifizierten in einer europäischen Studie den Breitengrad, an dem die Probanden leben, als stärksten unabhängigen Risikofaktor für eine verdickte CIMT [8].

In Tabelle 22 (siehe Anhang) ist eine Übersicht über die Methodik und die Ergebnisse verschiedener internationaler Normwertstudien aufgezeigt. Es wurde eine Auswahl an vor allem europäischer und nordamerikanischer Studien zusammengefasst, die alle die mittlere und nicht die maximale CIMT betrachten. Die einzelnen Studien unterscheiden sich unter anderem hinsichtlich der zugrundeliegenden Population, dem Messprotokoll

und dem Umgang mit Risikofaktoren. Wie bereits erwähnt, ist die ARIC-Studie mit einer Anzahl von 13.870 untersuchten Probanden die größte Studie, die umfassend Normwerte zur CIMT bildete [71]. In der ARIC-Kohorte wurden die Ergebnisse für weiße Männer und Frauen getrennt berichtet. In der Studie von Lim et al., die in Großbritannien durchgeführt wurde, waren 70 Prozent der Probanden indischer Abstammung [80]. In dieser Studie konnten dennoch keine Unterschiede zwischen indisch und britisch stämmigen Probanden im Bezug auf die Höhe der CIMT festgestellt werden [80].

Einige Studien bildeten für die Normwernerstellung spezielle „gesunde“ Subgruppen, ähnlich dem Vorgehen, wie es auch in der STAAB-Studie gewählt wurde. Die Ausschlusskriterien dieser Subpopulationen unterscheiden sich geringfügig voneinander. Auffallend ist, dass das Merkmal Rauchen in der STAAB-Studie sehr streng behandelt wurde, da nicht nur aktuelle Raucher, sondern auch alle ehemaligen Raucher nicht berücksichtigt wurden. Dies unterscheidet sich vom Vorgehen aller anderen Studien [7, 74, 79, 81]. In der Literatur herrscht jedoch keine abschließende Einigkeit darüber, ob und vor allem nach welchem Zeitraum die möglicherweise durch Rauchen verursachten Veränderungen an der Wanddicke reversibel sind [144-149]. Es wird beispielsweise beschrieben, dass die CIMT bei Personen, die seit zwei bis drei Jahren nicht mehr Rauchen, weiter stärker zunimmt als bei Personen, die niemals geraucht haben [146, 150]. Ein möglicher Kompromiss wäre ein Ausschluss von Tabakkonsumenten ab einem bestimmten Grenzwert, beispielsweise nach der Anzahl der Jahre der Nikotinabstinenz oder der Belastung in „Pack Years“. Für dieses Vorgehen fehlen derzeit einheitliche Vorgaben [145-147].

Die aus der STAAB-Studie generierten Normwerte lagen erwartungsgemäß unter den Werten, die durch Studien erhoben wurden, in denen kein Ausschluss von Personen mit einem bestimmten Risikoprofil erfolgte [118, 122, 151, 152]. Diese Daten bilden eher die allgemeine Bevölkerung ab. In der STAAB-Studie war es das Ziel, Normwerte für eine gesunde Population zu generieren, die als Standard und Risikogrenzwert und nicht als alleiniger Querschnittsüberblick dienen sollten. Im Vergleich mit der ARIC-Studie fällt auf, dass die Grenzwerte für die ACC leicht, die Werte für den Bulbus und die ACI dagegen weit voneinander abweichen [71]. Ursächlich für diese Abweichung ist möglicherweise der Einschluss der Bereiche mit einer Plaque in die Messungen der ARIC-Studie, wohingegen in der STAAB-Studie diese Bereiche für die

Normwerterstellung herausgerechnet wurden [71]. Plaques liegen üblicherweise am häufigsten im Bulbus [101]. Obwohl die ARIC-Studie ihre Daten 30 Jahre vor der STAAB-Studie mit einer anderen Technik auf einem anderen Kontinent generierte, unterscheiden sich die Grenzwerte für die Lokalisation ACC nur um ca. 0,05mm. Dies spricht für eine ausgezeichnete Datenerhebung mit den damals vorhandenen technischen Gegebenheiten und dafür, dass die CIMT ein über die Zeit relativ stabiler Faktor ist.

Vergleicht man die Ergebnisse mit den Studien, die ein ähnliches Vorgehen mit Bildung einer speziellen „gesunden“ Subgruppe gewählt haben, liegen die Resultate sehr nah beieinander. Die Normwerte der STAAB-Studie liegen etwas unter denen der anderen Studien, außer denen der AXA-Studie, einer Studie, die Daten in der französischen Bevölkerung erhob [7, 74, 79-81]. Vor allem im Vergleich der STAAB-Studie mit der Gutenberg-Heart-Studie, die ebenfalls in Deutschland auf ähnliche Weise CIMT-Messwerte erhob, konnten nahezu identische Werte beobachtet werden [81]. In dieser Studie wurde allerdings ausschließlich die ACC betrachtet [81]. Die Ergebnisse zeigen insgesamt, dass die in der STAAB-Studie erhobenen Werte auf hohem Niveau mit den Ergebnissen größerer amerikanischer und europäischer Studien vergleichbar sind.

4.5 Einfluss der Risikofaktoren

4.5.1 Bedeutung des Alters

Fortgeschrittenes Alter ist einer der wichtigsten Risikofaktoren, eine dickere CIMT zu entwickeln [74, 82]. Sowohl für die Allgemeinbevölkerung als auch für die „gesunde“ Subgruppe konnte gezeigt werden, dass die CIMT mit dem Alter kontinuierlich ansteigt. Dies galt für alle drei Lokalisationen und für beide Geschlechter. Diese Verhältnisse konnten bereits in der ARIC-Studie beobachtet werden [71]. Der Einfluss des Alters wurde dabei etwas höher geschätzt als in der STAAB-Studie. Für die ACC wurde bei den Frauen ein Anstieg von 0,09 mm pro Dekade und bei den Männern von 0,10 mm pro Dekade beschrieben [71]. In der STAAB-Studie lag der Anstieg jeweils bei 0,08 mm. Touboul et al. und Grau et al. schätzten den Effekt mit einer CIMT Zunahme von 0,049 mm (geschlechtsunabhängig) bzw. 0,071/0,073 mm (Männer/Frauen) pro Dekade sogar noch geringer [7, 74]. Die Tatsache, dass dieser Effekt auch für die risikofreie Subpopulation galt, spricht dafür, dass die Wanddickenzunahme im Alter nicht nur durch die höhere Prävalenz und längere „Wirkdauer“ von Risikofaktoren bedingt wird. Ursächlich für diese Zunahme der CIMT bei den „Gesunden“ sind neben weiteren nicht

beachteten oder nicht bekannten Risikofaktoren ein spezifischer Alterungsprozess der Gefäße [79, 83, 84]. Die Wanddicke nimmt, wie aus den Daten hervorgeht, unabhängig von Risikofaktoren mit dem Alter zu. Die histopathologischen Veränderungen aufgrund des Altersprozesses unterscheiden sich teilweise von der Zunahme der CIMT aufgrund des Einwirkens von Risikofaktoren und weisen segmentspezifische Unterschiede auf [48, 153, 154]. Daher sollte das Alter immer als unabhängiger Risikofaktor bei der Analyse der CIMT betrachtet werden.

4.5.2 Kumulativer Einfluss der Risikofaktoren

Unabhängig vom Einfluss des Alters konnte gezeigt werden, dass die Arterienwände dicker sind, je mehr Risikofaktoren eine Person auf sich vereint. Dies entspricht den Ergebnissen verschiedener Studien aus den letzten Jahrzehnten [6, 77, 102, 155]. Wang et al. beschrieben beispielsweise eine um 0,026 mm, 0,052 mm, 0,074 mm und 0,114 mm dickere Arterienwand für einen komplexen „Zusammengesetzten CIMT-Mittelwert“ jeweils für das Vorliegen von einem, zwei, drei oder vier Risikofaktoren [155]. Dieser liegt höher als der Effekt von 0,017 mm pro vorliegendem Risikofaktor, der in der vorliegenden Analyse beschrieben wurde. In dieser Studie wurde eine komplett heterogene Studienpopulation aus verschiedenen europäischen und internationalen Studien zur CIMT mit voneinander abweichenden Einschlusskriterien und Messprotokollen gebildet und analysiert [155]. Analog zu der oben beschriebenen Beziehung zwischen der Anzahl der vorhandenen Risikofaktoren und dem Alter, gilt es auch hier zu beachten, dass dieser Effekt in allen Altersgruppen statistisch signifikant war. Die CIMT ist folglich nicht allein deswegen stärker, weil die ältere Person tendenziell mehr Risikofaktoren hat als die jüngere. In den zugrundeliegenden Analysen dieser Arbeit konnte eine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Risikofaktoren und dem Alter ausgeschlossen werden, so dass die Autoren davon ausgehen, diesen beobachteten Zusammenhang nicht durch die weite Altersspanne der Probanden verfälscht zu haben [14]. In der STAAB-Studie entsprach der Effekt von fünf vorhandenen Risikofaktoren dem Alterseffekt einer ganzen Dekade für den „Zusammengesetzten CIMT-Mittelwert“, die Bifurkation sowie die ACC. In der ACI entsprachen circa vier Risikofaktoren einem Alterseffekt von zehn Jahren. Ein entsprechendes Risikoverhalten einer Person beschleunigt demnach die Zunahme der CIMT unabhängig vom Alter. Diese anschauliche Betrachtungsweise könnte direkt im

Arzt-Patienten-Gespräch zum Einsatz kommen und die Kommunikation verbessern. Diese Denkweise ermöglicht eine Abkehr von einer reinen „schwarz-weißen“ Beschreibung des Risikoverhaltens. Dass dieser Anstieg der CIMT auch direkte klinische Folgen hat, konnte in einer Meta-Analyse von Lorenz et al. gezeigt werden [86]. Ein Anstieg der IMT der ACC von 0,1 mm bewirkte eine Steigerung des Risikos, einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall zu erleiden, um 10 bis 15 Prozent bzw. um 13 bis 18 Prozent [86]. Auf dieser Grundlage ergibt sich aus dem mengenmäßigen Effekt der Anzahl der Risikofaktoren und dem des Alters auf die CIMT direkt eine Konsequenz für die Gesundheit des Einzelnen.

4.5.3 Vorhersagekraft der einzelnen Risikofaktoren und Kombinationen

Neben dem mengenmäßigen Einfluss der Risikofaktoren ist der Effekt der einzelnen spezifischen Risikofaktoren von Bedeutung. Im Gegensatz zu mehreren anderen Studien wurde in der STAAB-Studie keine lineare Regression verwendet und die Stärke des R^2 verglichen, sondern eine logistische Regression mit dem Endpunkt CIMT größer der 75. Perzentile gewählt [7, 102]. Anhand dieser Vorgehensweise sollen die Risikofaktoren herausgefiltert werden, welche dazu beitragen, dass eine Person ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko besitzt. Dieser Betrachtung liegt die Definition zu Grunde, nach welcher die alters- und geschlechtsadjustierte 75. Perzentile den Grenzwert für ein erhöhtes Risiko bildet [5]. Von den betrachteten Risikofaktoren Bluthochdruck, Adipositas, Dyslipidämie, Diabetes mellitus und Rauchen zeigten die Faktoren Diabetes mellitus und Adipositas keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die CIMT in den untersuchten Lokalisationen. Die Hypothese, dass ein BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die CIMT hat, wurde bereits in der Vergangenheit aufgestellt [81, 88, 102, 122, 156]. Demnach scheint sich das bekannte erhöhte kardiovaskuläre Risiko übergewichtiger Personen nach unseren Erkenntnissen nicht in einer verdickten CIMT abbilden zu lassen [1]. Es wird davon ausgegangen, dass der Risikofaktor Übergewicht keinen direkten Einfluss auf die CIMT hat, sondern eher einen indirekten Effekt über das Vorliegen bzw. die Veränderungen anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren [156]. Die Tatsache, dass kein statistisch signifikanter Einfluss eines bestehenden Diabetes mellitus auf die CIMT gezeigt werden konnte, mag überraschen. Der pathophysiologische Mechanismus der Mikro- und Makroangiopathien im Rahmen eines Diabetes mellitus wird über die Ablagerung von Lipiden und glykierten Molekülen

in den Arterienwänden vermittelt [157]. Es konnte gezeigt werden, dass der Blutzuckerspiegel alleine mit allen verschiedenen Schweregraden der Arteriosklerose assoziiert ist [157]. In anderen Studien wurde der Einfluss eines manifesten Diabetes mellitus auf die CIMT ebenfalls nicht nachgewiesen bzw. als sehr schwach im Vergleich zu den anderen Faktoren beschrieben [8, 89, 158]. Die Gründe hierfür wurden beispielsweise im verwendeten statistischen Modell, in dem in einer multivariaten Analyse der Effekt durch eine Kollinearität der einzelnen Faktoren überdeckt wird, oder der geringen Fallzahl gesehen [8, 89]. In der vorliegenden Studie hatten 217 Personen (9 Prozent) einen manifesten Diabetes mellitus, weswegen von einer ausreichend großen Fallzahl ausgegangen wurde. Es gab keinen Hinweis auf eine Multikollinearität zwischen den einzelnen Risikofaktoren. Zusammenfassend gilt für die STAAB-Studie, dass in der vorliegenden Population ein manifester Diabetes mellitus im gerechneten Modell nicht zu einer dickeren CIMT führt, und dass obwohl beinahe 30 Prozent der Probanden mit einem Diabetes mellitus mit einem HbA1c > 6,5% neudiagnostiziert wurden und 44 Prozent der Patienten mit bereits bestehender Einnahme von Antidiabetika nicht ausreichend therapiert waren [14, 121]. Touboul et al. identifizierten den Risikofaktor Diabetes mellitus als den letzten, der in ein lineares Modell aufgenommen wurde [7]. Als mögliche Erklärung der Divergenz der Ergebnisse dient in diesem Fall die abweichende statistische Methodik [7]. In Zusammenschau der Ergebnisse gehen wir davon aus, dass der Risikofaktor Diabetes mellitus im Vergleich zu den anderen Risikofaktoren tatsächlich einen geringeren Effekt auf die CIMT hat und sich dieser nicht im Bereich des hier verwendeten Grenzwertes der 75. Perzentile abbilden lässt [158].

Die Höhe der Odds Ratio der drei Risikofaktoren mit einem statistisch signifikanten Einfluss bewegte sich zwischen 1,3 (Rauchen/ACC) und 1,9 (Hypertonie/Zusammengesetzter CIMT-Mittelwert). Über den Zusammenhang dieser drei Größen mit der CIMT herrscht in der Literatur Einigkeit [7, 72, 74, 81, 89, 102, 151, 155, 158, 159]. Bauer et al. identifizierten beispielsweise das Alter, männliches Geschlecht sowie den systolischen Blutdruck als die drei wichtigsten Einflussfaktoren und konnten zudem zeigen, dass auch beim Vergleich zweier ethnisch verschiedener Populationen die gleichen Faktoren einen statistisch signifikanten Einfluss haben [72].

Bezüglich der Kombinationen verschiedener Risikofaktoren wurde in der STAAB-Studie eine Interaktion zwischen den beiden Faktoren Dyslipidämie und Rauchen in der ACI,

im Bulbus und für den „Zusammengesetzten CIMT-Mittelwert“ beschrieben. Es bestand eine Änderung der Zusammenhangsstärke des Rauchens mit der CIMT zwischen Personen mit und ohne Dyslipidämie. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass der Risikofaktor Rauchen speziell in Kombination mit einer bestehenden Dyslipidämie einen über die Summe der Erklärungswerte der einzelnen Faktoren hinausgehenden Erklärungswert für das Vorliegen einer erhöhten CIMT besitzt [160]. Stensland-Bugge et al. berichteten ebenfalls erhöhte CIMT Werte beim Vorliegen verschiedener Risikofaktoren in Kombination und vermuteten synergistische Effekte [151]. Sie fanden jeweils höhere CIMT Werte für die Kombination aus Rauchen und Hypertonie sowie für die Kombination aus Rauchen und Hypercholesterinämie als jeweils für das alleinige Vorliegen eines der Faktoren. Ren et al. sehen vor allem die Kombination zwischen einer Hypertonie und einer Dyslipidämie als problematisch an [158]. Diese Ergebnisse betonen in Zusammenschau der Resultate der vorliegenden Arbeit im Allgemeinen ein Vorgehen mögliche Interaktionen zwischen zwei oder mehr Risikofaktoren zu berücksichtigen [158]. Eine verdickte Arterienwand ist selten die alleinige Folge des Einwirkens nur eines Faktors [161]. Eine Kombination aus Risikofaktoren und dem Alter sowie diverse inflammatorische und degenerative Prozesse und das individuelle Erbmaterial scheinen schlussendlich zur tatsächlichen Manifestation einer Arteriosklerose beizutragen [161]. Unserer Daten legen nahe, dass abgesehen von den nicht beeinflussbaren Faktoren, vor allem die Kombination zwischen Rauchen und Dyslipidämie schädlich zu sein scheint. Ren et al. unterstreichen jedoch ganz allgemein den schädlichen Effekt zweier oder mehr Risikofaktoren [158]. Der Risikofaktor Rauchen wurde in dieser Studie nicht berücksichtigt [158]. Aus den berichteten Ergebnissen der Literatur fällt es schwer, den Effekt kumulativer Risikofaktoren auf die CIMT von einer möglichen Interaktion zwischen den Faktoren zu trennen, da kein Modell speziell zur Testung einer Interaktion durchgeführt wurde. Darüber hinaus konnte in anderen Studien gezeigt werden, dass all diese traditionellen Faktoren auch die Progression der Arteriosklerose bereits im Kindes- und Jugendalter beschleunigen und deswegen kein einzelner dieser Faktoren ignoriert werden sollte [24].

4.5.4 Segmentspezifische Wirkung der Risikofaktoren

Die Ergebnisse der logistischen Regression weisen darauf hin, dass kein statistisch signifikanter segmentspezifischer Effekt der Risikofaktoren Hypertonie und

Dyslipidämie auf die CIMT besteht. Lediglich der Faktor Rauchen schien ausschließlich auf die Lokalisation ACC, den Bulbus und den „Zusammengesetzten CIMT-Mittelwert“ zu wirken. Die meisten Veröffentlichungen in der Vergangenheit beschrieben im Gegensatz zu den vorliegenden Ergebnissen einen segmentspezifischen Einfluss [76, 77, 102, 126, 162, 163]. Nur einige Paper fanden keinen Hinweis auf eine spezifische Wirkung der einzelnen Risikofaktoren in den verschiedenen Bereichen [51, 151]. Allerdings werden abweichende Antworten auf die Frage gegeben, welche Segmente am stärksten durch vorliegende Risikofaktoren beeinflusst werden. Kim et al. und Urbina et al. sahen den stärksten Zusammenhang im Bulbus und interpretierten diese Beobachtung dahingehend, dass für die Risikoklassifizierung und Prädiktion der Einsatz der Werte im Bulbus sinnvoller und sensitiver sei, als die Messwerte der anderen beiden Lokalisationen [77, 162]. Andere Studien hingegen sehen in der ACC das Segment, in welchem Veränderungen durch vorhandene Risikofaktoren am besten abgebildet werden [76, 102]. Laut Polak et al. konnte ein Anteil von 27 Prozent der Variabilität der CIMT durch die Risikofaktoren in der ACC und nur ein Anteil von 11 Prozent im Bulbus erklärt werden [76]. Bei Betrachtung der individuellen Faktoren, zeigten sich ebenfalls einige Unterschiede. Der Blutzuckerwert im nüchternen Zustand und der diastolische Blutdruck waren Faktoren, die nur in der ACC einen statistisch signifikanten Einfluss zeigten, Diabetes mellitus hingegen ein Faktor, der nur statistisch signifikant mit dem Bulbus assoziiert war [76]. Es muss bei der Diskussion differenziert werden zwischen einer Analyse, die mittels linearer Regression und dem Wert R^2 Hinweise darauf gibt, wie hoch der Anteil der Variabilität der CIMT ist, der durch verschiedene Risikofaktoren erklärbar ist, und der – in der STAAB-Studie angewandten – logistischen Betrachtung, deren Endpunkt (CIMT > 75. Perzentile) eine starre Grenze darstellt. Der Vorteil des letztgenannten Vorgehens ist die Tatsache, dass nicht nur ein allgemeiner Zusammenhang der Risikofaktoren mit der CIMT abgebildet wird, sondern versucht wird den Einfluss herauszukristallisieren, der tatsächlich dazu führt, dass eine Person ein erhöhtes Risiko hat eine kardiovaskuläre Erkrankung zu erleiden. Diesem Ansatz gemäß besteht der Verdacht, dass, entgegen der anfänglichen Hypothese, die Risikofaktoren keine segmentspezifische Wirkung aufweisen. Einzig der Risikofaktor Rauchen zeigte im vorliegenden Datensatz keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die CIMT in der ACC, dagegen auf die Werte der weiteren drei beobachteten Endpunkte. In longitudinalen

Studien beschrieben Lorenz et al. für die drei verschiedenen Lokalisationen der Halsschlagader ähnliche HRR für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses [51]. Die Autoren sind, genau wie Iglesias del Sol et al., der Meinung, dass zur Risikoprädiktion die Verwendung keiner bestimmten Lokalisation einen Vorteil bietet [51, 85]. Des Weiteren konnte in einzelnen Studien gezeigt werden, dass auch durch die alleinige Messung der IMT an einer Stelle im Gefäß Effekte diverser Interventionen dargestellt werden können [73]. Demnach scheint es möglicherweise auszureichen, als Grundlage für die Risikoprädiktion nur ein einzelnes Segment der Halsschlagader zu betrachten.

4.5.5 Vergleich mit Risikofaktoren gängiger Prädiktionsmodelle

Die identifizierten Risikofaktoren mit einem bedeutenden Einfluss auf die CIMT und somit auf das kardiovaskuläre Risiko einer Person Rauchen, Hypertonie und Dyslipidämie finden sich in den üblicherweise verwendeten Risikomodellen wieder. In das SCORE-Modell, welches aktuell von der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) für den Einsatz am Patienten empfohlen wird, fließen die Faktoren systolischer Blutdruck, Rauchen, Gesamtcholesterin oder Verhältnis zwischen HDL-Cholesterin zum Gesamtcholesterin ein [1, 15]. Es gibt geschlechtergetrennte, altersspezifische Risikotafeln, an denen das Risiko abgelesen werden kann, in den nächsten 10 Jahren an einer kardiovaskulären Erkrankung zu versterben. Darüber hinaus existieren bevölkerungsspezifische Tafeln, denen das individuelle Risiko einer Population zugrunde liegt [1]. Rücker et al. führten über zehn Jahre nach der initialen Berechnung ein Update der SCORE-Tafeln in Deutschland durch, welches zu statistisch signifikanten Veränderungen führte [164]. Durch diese Resultate wird die Bedeutung regionaler und zeitgemäßer Prädiktionsmodelle verdeutlicht [164]. Im klassischen Framingham Risk Score spielen die Faktoren Geschlecht, Alter, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, systolischer Blutdruck, Rauchstatus, Diabetes mellitus und eine antihypertensive Therapie eine Rolle [99]. Die in der STAAB-Studie identifizierten Faktoren werden durch diese beiden Prädiktionsmodellen nahezu vollkommen abgebildet. Dies unterstützt einerseits die These, dass sich der Einfluss der Faktoren auf die CIMT direkt in einem erhöhtem kardiovaskulären Mortalitätsrisiko widerspiegelt. Andererseits stellt sich die Frage, welcher Vorteil durch die Messung der CIMT erreicht werden kann, wenn die Veränderungen ebenso durch die Summe vorhandener Risikofaktoren hinreichend

vorhergesagt bzw. beschrieben werden können. Obwohl bekannt ist, dass eine verdickte CIMT, unabhängig von gleichzeitig vorliegenden Risikofaktoren, mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses einhergeht, ist die klinische Relevanz des Mehrwertes – wie bereits beschrieben – Gegenstand aktueller Diskussionen [51, 100, 165]. Den Ruijter et al. testeten in einer Metaanalyse, ob durch die Verwendung der CIMT zusätzlich zum Framingham Risk Score das Auftreten eines ersten kardiovaskulären Ereignisses noch präziser vorhergesagt werden kann [10]. Die Ergebnisse zeigten eine leichte Verbesserung der Risikoprädiktion, die dabei ohne klinische Relevanz bleibt. In der Allgemeinbevölkerung wurden durch Hinzunahme der CIMT zum Framingham Risk Score 0,8 Prozent der Personen der Gruppe des intermediären Risikos korrekterweise einer anderen Gruppe zugeordnet [10]. In der Analyse wurden lediglich die Werte der ACC berücksichtigt. Nach den vorliegenden Erkenntnissen besteht die Hypothese, dass der Einfluss der Risikofaktoren auf die CIMT bereits in einem Segment abgebildet werden kann. Die im Rahmen der STAAB-Studie erhobenen Daten befürworten die Generalisierung der Ergebnisse der Meta-Analysen von der ACC ausgehend auch auf andere Segmente. Sie unterstützen die Vermutung, dass auch die Messung der CIMT eines Segmentes auf einer Halsseite den Zusammenhang zum kardiovaskulären Risikoprofil einer Person hinreichend beschreibt. Demnach können die o.g. Empfehlungen verschiedener Leitlinien gestärkt werden, die sich auf eben diese Studien berufen, die einzig die ACC berücksichtigten und die den Einsatz der CIMT zur kardiovaskulären Risikoprädiktion aufgrund der Ergebnisse der beschriebenen Meta-Analyse nicht mehr empfehlen [1, 9-11].

Die Resultate befürworten die Messung der CIMT nicht in der klinischen Praxis in der Risikoprädiktion des Einzelnen oder in der hausärztlichen Versorgung einzusetzen. In diesen Bereichen scheinen die gängigen Risikomodelle eine ausreichend gute Vorhersagekraft zu besitzen und bieten den Vorteil der nahezu kompletten Unabhängigkeit von technischen Geräten und der schnellen Erhebung. Vielmehr sollte der Einsatz der Ultraschalluntersuchung der Halsschlagader im Rahmen von Studien und zur Abbildung eines populationsbasierten Risikos verwendet werden. Das individuelle Risiko einer Person scheint im Zusammenschau der bisherigen und im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten durch die Messung der CIMT nicht besser abgeschätzt werden zu können als mit den gängigen Risikofaktor-basierten Modellen [5, 13, 165]. Ein

statistisch signifikanter Effekt mit klinischer Relevanz besteht möglicherweise in speziellen Subgruppen, beispielsweise bei Personen mit einem sehr niedrigen Risiko, in verschiedenen Altersstufen oder bei der Betrachtung einer längerfristigen Risikoprädiktion (über 20 bis 30 Jahre im Gegensatz zu 10 Jahren) [10, 11, 165].

4.6 Stärken und Schwächen der Studie

Das in dieser Studie verwendete Messprotokoll der CIMT weist einige methodischen Schwächen auf. Es wurden keine Mehrfachmessungen am gleichen Segment durchgeführt sowie nur die vom Untersucher entfernte Wand betrachtet. Mögliche Veränderungen zwischen Basis- und Follow-Up-Untersuchungen hätten sich durch die Messung der schallkopfnahen Wand noch umfassender abbilden lassen, da auch potentielle Wanderveränderungen, die nicht die gesamte Zirkumferenz des Gefäßes betreffen, erfasst worden wären [133]. Auf diese zusätzlichen Messwerte wurde jedoch verzichtet, um die Untersuchung gut in den Untersuchungsablauf der STAAB-Studie mit verschiedenen Basismodulen einbinden zu können und die Dauer der einzelnen Untersuchung möglichst gering zu halten. Es gibt keine einheitliche Definition einer Plaque, daher wurde der „Cut-Off“-Wert mit einer CIMT >1.5 mm basierend auf bestehenden Empfehlungen gewählt [4]. Dieser Wert ist unabhängig von der zugrundeliegenden Pathologie der IMT, also ob die Wandverdickung eher durch eine Mediahyperplasie oder tatsächlich durch die Einlagerung eines Lipidkerns verursacht wurde. Die Entscheidung für ein bestimmtes Messprotokoll beinhaltet immer die Abwägung zwischen Umsetzbarkeit, Kosten und Nutzen. Die Stärken der vorliegenden Untersuchung lagen in der Erfassung aller drei Segmente und beider Seiten. Diese Vorgehensweise stellte die Basis für die seiten- und lokalisationspezifische Analysen dar. Ein weiterer Vorteil war, dass vor jeder Messung eine grobe Orientierung über das mögliche Vorliegen von Plaques, sei es innerhalb des Messbereichs oder auch außerhalb, durchgeführt wurde. Dieses „Screening“ sollte essenzieller Bestandteil jedes CIMT-Messprotokolls sein, da auf diese Weise relevante, potentiell gefährliche Stenosen erfasst werden können. Das Vorgehen im Rahmen der STAAB-Studie folgt aktuellen Konsensuspapieren, ist einfach umsetzbar und liefert nach Meinung der Autoren ausreichende Informationen zur Beantwortung der gestellten Fragen [5, 13].

An der Messung waren fünf Untersucher beteiligt. Um den Einfluss der interindividuellen Messvariabilität abzuschätzen, bildete die Reproduzierbarkeitsanalyse der

Datenerhebung und -auswertung einen wichtigen Bestandteil des zugrundeliegenden Protokolls. Wie bereits beschrieben, durchliefen alle Untersucher ein spezielles, durch einen externen Experten (R. M.) individuell gestaltetes „Trainingsprogramm“. Im Vergleich der Ergebnisse der Reproduzierbarkeit zwischen den Untersuchern mit den Daten anderer Studien zeigte sich in der STAAB-Studie moderate Übereinstimmungswerte, außer für den „Zusammengesetzten CIMT-Mittelwert“, in dem die Ergebnisse im Bereich einer guten Reproduzierbarkeit lagen [138]. Dies lässt auf ein mögliches Verbesserungspotential des Schulungsprogramms schließen und verdeutlicht den Bedarf an einem international anerkannten Schulungsprogramm, welches bisher nicht etabliert ist [5]. Des Weiteren müssen die Abweichungen zwischen den Untersuchern als potentieller Bias bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden. Alle durchgeführten statistischen Analysen wurden auf einen untersucherabhängigen Effekt adjustiert, um im Modell einen möglichen Einfluss des einzelnen Untersuchers mit Effekt auf die Daten herauszufiltern. Da keine statistisch signifikanten Änderungen beschrieben wurden, wurde insgesamt davon ausgegangen, dass die erhobenen Daten unabhängig von den jeweiligen Untersuchern waren.

Die 75. Perzentile als Grenzwert für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko war niedriger als in vergleichbaren Populationen [118]. Dies kann teilweise durch die Einschlusskriterien für die Subpopulation der „Gesunden“ erklärt werden. Sogar im Vergleich mit anderen Studien, die eine repräsentative Subgruppe zur Erstellung von Normwerten bildeten, zählen die Einschlusskriterien für die „Gesunden“ der STAAB-Studie zu den strengsten [7, 81]. Vor allem bezüglich des Risikofaktors Rauchen, bei dem nicht nur alle aktuellen, sondern auch alle Exraucher ausgeschlossen wurden, weicht das Vorgehen von dem vergleichbarer Studien ab [7, 74, 81]. Dieses Ausschlussverfahren beinhaltet einige Nachteile. Die CIMT wird zum Beispiel gegebenenfalls unterschätzt, da eine stark selektierte Auswahl an Personen die Grundlage für die Berechnung bildet. Es wurden beispielsweise auch Personen mit nur einem geringen Nikotinkonsum ausgeschlossen, ohne dass dieser sichere Veränderungen der CIMT bedingt hätte. Diese Entscheidung beruhte, wie bereits erörtert, auf der Tatsache, dass es nach wie vor nicht eindeutig belegt ist, ab welcher Dosis Nikotin Veränderungen der Gefäßwände auftreten. Darüber hinaus ist nicht bekannt ob diese Veränderungen reversibel sind und mit welchem zeitlichen Abstand nach Beendigung des Rauchens kein Effekt mehr

angenommen werden kann [146, 150]. Die oben genannte Definition der Subpopulation der „Gesunden“ wurde ebenfalls konsistent in anderen Studien, die sich auf die STAAB Population berufen, verwendet [12, 121]. Eine Person der „gesunden“ Subgruppe war dennoch nicht zwingend gesund. Weitere Grunderkrankungen, mit oder ohne Einfluss auf das kardiovaskuläre System, wie beispielsweise maligne oder rheumatische Erkrankungen, oder die Einnahme kardiotoxischer Medikamente in der Vergangenheit wurden nicht berücksichtigt [54]. Somit gelten die Normwerte der „Gesunden“ unter einem gewissen Vorbehalt. Vorteil der dennoch strengen Einschlusskriterien ist die Tatsache, dass ein reiner, möglichst wenig verfälschter Einfluss der Risikofaktoren beschrieben werden kann, wenn man die Normwerte als Vergleichs- bzw. Referenzpopulation heranzieht. Das Ziel der STAAB-Studie war nicht nur die Bereitstellung von Normwerten für die allgemeine Bevölkerung, sondern auch möglichst allgemeingültige Aussagen bezüglich des Risikoverhaltens auf die CIMT zu treffen. Daher wurden die Daten aller Probanden, einschließlich der Subgruppe der „Gesunden“, in die Analyse des Einflusses der Risikofaktoren eingeschlossen. Eine durchgeführte Sensitivitätsanalyse zeigte keine relevanten Unterschiede unabhängig davon, ob die Daten der „gesunden“ Population ausgeschlossen oder berücksichtigt wurden. Die gebildete Subpopulation war im Vergleich zu Studien, die ebenfalls darauf abzielten, Referenzwerte zu erstellen, insgesamt vergleichbar [81]. Eine Stärke der Studie STAAB-Studie liegt in der weiten Altersspanne und der großen Fallzahl, die vergleichbar mit den Daten anderer Studien ist [7, 74]. Dennoch ist anzunehmen, dass die Generalisierbarkeit der Aussagen für die Gruppen mittleren Alters und die häufigeren Risikofaktoren, zum Beispiel Rauchen und Bluthochdruck, höher ist als für andere Untergruppen [14]. Da in spezifischen Einzeltests keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den einzelnen Risikofaktoren und den Altersgruppen beschrieben wurde, wurde insgesamt nicht davon ausgegangen, dass die große Altersspanne der Probanden einen potentiellen Störfaktor aufwies. Die Tatsache, dass in der Analyse des Einflusses der Risikofaktoren ein anderes statistisches Vorgehen gewählt wurde als in vielen anderen Studien, erschwert die Vergleichbarkeit zwischen den Ergebnissen. Insgesamt liefert dieses Modell dennoch wichtige Anknüpfungspunkte zur Diskussion über die neuesten Empfehlungen der Meta-Analysen und internationalen Leitlinien zum Einsatz der CIMT-Messung [1, 10, 26].

4.7 Ausblick

Die erstellten Normwerte und Perzentilen werden die Basis für die Follow-Up-Untersuchung der STAAB-Studie in Bezug auf einen longitudinalen Einfluss verschiedener Risikofaktoren bilden. Im Rahmen der prospektiven Betrachtung kann beispielsweise das anhand der CIMT-Perzentilen eingestufte kardiovaskuläre Risiko einer Person mit der tatsächlich aufgetretenen Morbidität und Mortalität in Zusammenhang gebracht werden. Die Empfehlungen für den Einsatz der CIMT im Allgemeinen liegt eher im Bereich von Kindern, Jugendlichen sowie Personen, die jünger als 45 Jahre sind und noch nicht ausreichend durch das standardisierte kardiovaskuläre Risikoscreening erfasst werden [89, 143]. Bei Personen unter 40 Jahren liegt die Wahrscheinlichkeit in den nächsten zehn Jahren an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben gemäß der Score-Tafeln, selbst bei maximal schädlichen Risikoverhaltens unter 1 Prozent bei Frauen und unter 2 Prozent bei Männern [15]. Bei den Personen mit einem so niedrigen kardiovaskulären Risiko könnten durch den Einsatz von geschlechts- und altersadjustierten CIMT-Normwerten präzisere Aussagen über das Auftreten eines Ereignisses in der Zukunft getroffen werden [165]. Es scheint sich zudem eine Kombination aus Messung von Plaques und der CIMT zu empfehlen, um valide Werte bei der Risikoerfassung und -prädiktion zu generieren und langfristig Aufschluss bei der Prävention zu geben [162]. Der Einsatz der CIMT-Messung zur Bestimmung des individuellen kardiovaskulären Risikoprofils in der Allgemeinbevölkerung scheint hingegen an Bedeutung zu verlieren, da nach den vorliegenden Ergebnissen keine Verbesserung der Vorhersagemodelle für diese Fragestellung existiert.

5. Literaturverzeichnis

1. Piepoli, M.F., et al., *2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)*. *Atherosclerosis*, 2016. **252**: p. 207-74.
2. Perk, J., et al., *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)*. *Eur Heart J*, 2012. **33**(13): p. 1635-701.
3. Libby, P. and P. Theroux, *Pathophysiology of coronary artery disease*. *Circulation*, 2005. **111**(25): p. 3481-8.
4. Lee, C.J. and S. Park, *The role of carotid ultrasound for cardiovascular risk stratification beyond traditional risk factors*. *Yonsei Med J*, 2014. **55**(3): p. 551-7.
5. Stein, J.H., et al., *Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2008. **21**(2): p. 93-111; quiz 189-90.
6. de Groot, E., et al., *Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis*. *Circulation*, 2004. **109**(23 Suppl 1): p. III33-8.
7. Touboul, P.J., et al., *Country-based reference values and impact of cardiovascular risk factors on carotid intima-media thickness in a French population: the 'Paroi Arterielle et Risque Cardio-Vasculaire' (PARC) Study*. *Cerebrovasc Dis*, 2009. **27**(4): p. 361-7.
8. Baldassarre, D., et al., *Cross-sectional analysis of baseline data to identify the major determinants of carotid intima-media thickness in a European population: the IMPROVE study*. *Eur Heart J*, 2010. **31**(5): p. 614-22.
9. Goff, D.C., Jr., et al., *2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. *Circulation*, 2014. **129**(25 Suppl 2): p. S49-73.
10. Den Ruijter, H.M., et al., *Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: A meta-analysis*. *JAMA*, 2012. **308**(8): p. 796-803.
11. van den Oord, S.C., et al., *Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: systematic review and meta-analysis*. *Atherosclerosis*, 2013. **228**(1): p. 1-11.
12. Wagner, M., et al., *Characteristics and Course of Heart Failure Stages A-B and Determinants of Progression - design and rationale of the STAAB cohort study*. *Eur J Prev Cardiol*, 2017. **24**(5): p. 468-479.
13. Touboul, P.J., et al., *Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011*. *Cerebrovasc Dis*, 2012. **34**(4): p. 290-6.
14. Muller-Scholden, L., et al., *Segment-specific association of carotid-intima-media thickness with cardiovascular risk factors - findings from the STAAB cohort study*. *BMC Cardiovasc Disord*, 2019. **19**(1): p. 84.
15. Conroy, R.M., et al., *Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project*. *Eur Heart J*, 2003. **24**(11): p. 987-1003.
16. Lozano, R., et al., *Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. *Lancet*, 2012. **380**(9859): p. 2095-128.

17. Patel, S.A., et al., *Cardiovascular mortality associated with 5 leading risk factors: national and state preventable fractions estimated from survey data*. *Ann Intern Med*, 2015. **163**(4): p. 245-53.
18. Moran, A.E., et al., *1990-2010 global cardiovascular disease atlas*. *Glob Heart*, 2014. **9**(1): p. 3-16.
19. Bansilal, S., J.M. Castellano, and V. Fuster, *Global burden of CVD: focus on secondary prevention of cardiovascular disease*. *Int J Cardiol*, 2015. **201 Suppl 1**: p. S1-7.
20. Lee, J.T., et al., *Are cardiovascular disease risk assessment and management programmes cost effective? A systematic review of the evidence*. *Prev Med*, 2017. **99**: p. 49-57.
21. Cannon, C.P., *Cardiovascular disease and modifiable cardiometabolic risk factors*. *Clin Cornerstone*, 2007. **8**(3): p. 11-28.
22. Pan, A., et al., *Relation of Smoking With Total Mortality and Cardiovascular Events Among Patients With Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis and Systematic Review*. *Circulation*, 2015. **132**(19): p. 1795-804.
23. Prochaska, J.J. and N.L. Benowitz, *Smoking cessation and the cardiovascular patient*. *Curr Opin Cardiol*, 2015. **30**(5): p. 506-11.
24. McGill, H.C., Jr., C.A. McMahan, and S.S. Gidding, *Preventing heart disease in the 21st century: implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) study*. *Circulation*, 2008. **117**(9): p. 1216-27.
25. Yang, Q., et al., *Trends in cardiovascular health metrics and associations with all-cause and CVD mortality among US adults*. *Jama*, 2012. **307**(12): p. 1273-83.
26. Mozaffarian, D., et al., *Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association*. *Circulation*, 2016. **133**(4): p. 447-54.
27. Liu, K., et al., *Healthy lifestyle through young adulthood and the presence of low cardiovascular disease risk profile in middle age: the Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) study*. *Circulation*, 2012. **125**(8): p. 996-1004.
28. Capewell, S., et al., *Cardiovascular risk factor trends and potential for reducing coronary heart disease mortality in the United States of America*. *Bull World Health Organ*, 2010. **88**(2): p. 120-30.
29. Bundesgesundheitsministerium. *Prävention*. Glossar 5.10. 2015 [cited 2019 13.01.2019]; Available from: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/service/begriffe-von-a-z/p/praevention.html>.
30. Morrison, A.S., *Screening in Chronic Disease*. *American Journal of Epidemiology*, 1991. **138**(1).
31. Guilbert, J.J., *The world health report 2002 - reducing risks, promoting healthy life*. *Educ Health (Abingdon)*, 2003. **16**(2): p. 230.
32. Frohlich, K.L. and L. Potvin, *Transcending the known in public health practice: the inequality paradox: the population approach and vulnerable populations*. *Am J Public Health*, 2008. **98**(2): p. 216-21.
33. Rose, G., *Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease*. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1981. **282**(6279): p. 1847-51.
34. Thaulow, E., et al., *Initial clinical presentation of cardiac disease in asymptomatic men with silent myocardial ischemia and angiographically documented coronary artery disease (the Oslo Ischemia Study)*. *Am J Cardiol*, 1993. **72**(9): p. 629-33.
35. Michos, E.D., et al., *Framingham risk equation underestimates subclinical atherosclerosis risk in asymptomatic women*. *Atherosclerosis*, 2006. **184**(1): p. 201-6.
36. Park, K.E. and C. Richard Conti, *Prognostic Significance of Asymptomatic Myocardial Ischemia in Women vs. Men*. *Curr Pharm Des*, 2016. **22**(25): p. 3871-6.
37. Murphy, T.P., et al., *Performance of current guidelines for coronary heart disease prevention: optimal use of the Framingham-based risk assessment*. *Atherosclerosis*, 2011. **216**(2): p. 452-7.

38. de Ruijter, W., et al., *Use of Framingham risk score and new biomarkers to predict cardiovascular mortality in older people: population based observational cohort study.* *Bmj*, 2009. **338**: p. a3083.
39. Kaul, P. and P.S. Douglas, *Atherosclerosis imaging: prognostically useful or merely more of what we know?* *Circ Cardiovasc Imaging*, 2009. **2**(2): p. 150-60.
40. Schlendorf, K.H., K. Nasir, and R.S. Blumenthal, *Limitations of the Framingham risk score are now much clearer.* *Prev Med*, 2009. **48**(2): p. 115-6.
41. Brindle, P., et al., *Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review.* *Heart*, 2006. **92**(12): p. 1752-9.
42. Tonelli, M., et al., *Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis.* *Cmaj*, 2011. **183**(16): p. E1189-202.
43. Sheppard, J.P., et al., *Benefits and Harms of Antihypertensive Treatment in Low-Risk Patients With Mild Hypertension.* *JAMA Intern Med*, 2018. **178**(12): p. 1626-1634.
44. Baigent, C., et al., *Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins.* *Lancet*, 2005. **366**(9493): p. 1267-78.
45. Cuzick, J., et al., *Estimates of benefits and harms of prophylactic use of aspirin in the general population.* *Ann Oncol*, 2015. **26**(1): p. 47-57.
46. WHO. *Cardiovascular diseases (CVDs).* Fact Sheets 2017 17 May 2017 [cited 2019 13.01.2019]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.
47. Pschyrembel, W., *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*, U.D.m.M. Arnold, Miriram, Dr. med.; Schröder, Katharina, cand. Dr. med. vet.; Vettin, Julia, Dr. rer. nat.; Wilck, Aydan, Dr. med.; Editor. 2013, de Gruyter: Berlin/Boston.
48. Finn, A.V., F.D. Kolodgie, and R. Virmani, *Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010. **30**(2): p. 177-81.
49. Insull, W., Jr., *The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment.* *Am J Med*, 2009. **122**(1 Suppl): p. S3-s14.
50. Kablak-Ziembicka, A., et al., *Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease.* *Heart*, 2004. **90**(11): p. 1286-90.
51. Lorenz, M.W., et al., *Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS).* *Stroke*, 2006. **37**(1): p. 87-92.
52. Gayda, M., et al., *Cognitive function in patients with stable coronary heart disease: Related cerebrovascular and cardiovascular responses.* *PLoS One*, 2017. **12**(9): p. e0183791.
53. Libby, P., P.M. Ridker, and G.K. Hansson, *Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis.* *Nature*, 2011. **473**(7347): p. 317-25.
54. Herold, G., *Innere Medizin*. 2015: Herold, Gerd (1. Oktober 2014). S. 237.
55. Dalager, S., et al., *Artery-related differences in atherosclerosis expression: implications for atherogenesis and dynamics in intima-media thickness.* *Stroke*, 2007. **38**(10): p. 2698-705.
56. Pignoli, P., et al., *Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging.* *Circulation*, 1986. **74**(6): p. 1399-406.
57. Bludszweit, M., *Determining "Vascular Age": Siemens introduces a new ultrasound applications for evaluating the risk of heart disease.* *Medical Solutions*, 2007.
58. Saba, L., et al., *Inter- and intra-observer variability analysis of completely automated cIMT measurement software (AtheroEdge) and its benchmarking against commercial ultrasound scanner and expert Readers.* *Comput Biol Med*, 2013. **43**(9): p. 1261-72.
59. Gepner, A.D., et al., *Validation of a carotid intima-media thickness border detection program for use in an office setting.* *J Am Soc Echocardiogr*, 2006. **19**(2): p. 223-8.
60. Kastelein, J.J. and E. de Groot, *Ultrasound imaging techniques for the evaluation of cardiovascular therapies.* *Eur Heart J*, 2008. **29**(7): p. 849-58.

61. Greenland, P., et al., *Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III*. Circulation, 2000. **101**(1): p. E16-22.
62. Nichols, S., et al., *Variability of automated carotid intima-media thickness measurements by novice operators*. Clin Physiol Funct Imaging, 2014.
63. Aldridge, M.E., et al., *Carotid intima-media thickness and plaque assessment by trained medical residents: validation and preliminary testing of a training protocol*. J Am Soc Echocardiogr, 2013. **26**(12): p. 1457-64.
64. Caviezel, S., et al., *Variability and reproducibility of carotid structural and functional parameters assessed with transcutaneous ultrasound - results from the SAPALDIA Cohort Study*. Atherosclerosis, 2013. **231**(2): p. 448-55.
65. Dogan, S., et al., *Algorithms to measure carotid intima-media thickness in trials: a comparison of reproducibility, rate of progression and treatment effect*. J Hypertens, 2011. **29**(11): p. 2181-93.
66. Lau, K.H., et al., *Repeatability and reproducibility of ultrasonographic measurement of carotid intima thickness*. J Clin Ultrasound, 2012. **40**(2): p. 79-84.
67. Molaei Langroodi, R., et al., *Prediction of Coronary Artery Disease by B-Mode Sonography*. Int Cardiovasc Res J, 2010. **4**(3): p. 131-133.
68. Kafetzakis, A., et al., *Association of subclinical wall changes of carotid, femoral, and popliteal arteries with obstructive coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography*. Chest, 2005. **128**(4): p. 2538-43.
69. Barth, J.D., *An update on carotid ultrasound measurement of intima-media thickness*. Am J Cardiol, 2002. **89**(4a): p. 32B-38B; discussion 38B-39B.
70. Bots, M.L., et al., *Carotid intima-media thickness and coronary atherosclerosis: weak or strong relations?* Eur Heart J, 2007. **28**(4): p. 398-406.
71. Howard, G., et al., *Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound*. ARIC Investigators. Stroke, 1993. **24**(9): p. 1297-304.
72. Bauer, M., et al., *Comparison of factors associated with carotid intima-media thickness in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and the Heinz Nixdorf Recall Study (HNR)*. J Am Soc Echocardiogr, 2013. **26**(6): p. 667-73.
73. Bots, M.L., et al., *Carotid Intima-media Thickness Measurements: Relations with Atherosclerosis, Risk of Cardiovascular Disease and Application in Randomized Controlled Trials*. Chin Med J (Engl), 2016. **129**(2): p. 215-226.
74. Grau, M., et al., *Carotid Intima-media Thickness in the Spanish Population: Reference Ranges and Association With Cardiovascular Risk Factors*. Revista Espanola De Cardiologia, 2012. **65**(12): p. 1086-1093.
75. Baldassarre, D., et al., *Measurements of Carotid Intima-Media Thickness and of Interadventitia Common Carotid Diameter Improve Prediction of Cardiovascular Events Results of the IMPROVE (Carotid Intima Media Thickness IMT and IMT-Progression as Predictors of Vascular Events in a High Risk European Population) Study*. Journal of the American College of Cardiology, 2012. **60**(16): p. 1489-1499.
76. Polak, J.F., et al., *Segment-specific associations of carotid intima-media thickness with cardiovascular risk factors: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study*. Stroke, 2010. **41**(1): p. 9-15.
77. Urbina, E.M., et al., *Impact of multiple coronary risk factors on the intima-media thickness of different segments of carotid artery in healthy young adults (The Bogalusa Heart Study)*. Am J Cardiol, 2002. **90**(9): p. 953-8.
78. Tattersall, M.C., et al., *Predictors of carotid thickness and plaque progression during a decade: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*. Stroke, 2014. **45**(11): p. 3257-62.
79. Denarie, N., et al., *Distribution of ultrasonographically-assessed dimensions of common carotid arteries in healthy adults of both sexes*. Atherosclerosis, 2000. **148**(2): p. 297-302.

80. Lim, T.K., et al., *Normal value of carotid intima-media thickness--a surrogate marker of atherosclerosis: quantitative assessment by B-mode carotid ultrasound*. J Am Soc Echocardiogr, 2008. **21**(2): p. 112-6.
81. Sinning, C., et al., *Sex differences in early carotid atherosclerosis (from the community-based Gutenberg-Heart Study)*. Am J Cardiol, 2011. **107**(12): p. 1841-7.
82. Tosetto, A., et al., *Age-adjusted reference limits for carotid intima-media thickness as better indicator of vascular risk: population-based estimates from the VITA project*. J Thromb Haemost, 2005. **3**(6): p. 1224-30.
83. Najjar, S.S., A. Scuteri, and E.G. Lakatta, *Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor?* Hypertension, 2005. **46**(3): p. 454-62.
84. Lakatta, E.G. and D. Levy, *Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease*. Circulation, 2003. **107**(1): p. 139-46.
85. Iglesias del Sol, A., et al., *Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction; The Rotterdam Study*. Eur Heart J, 2002. **23**(12): p. 934-40.
86. Lorenz, M.W., et al., *Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis*. Circulation, 2007. **115**(4): p. 459-67.
87. Chambless, L.E., et al., *Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993*. Am J Epidemiol, 1997. **146**(6): p. 483-94.
88. Pursnani, S., M. Diener-West, and A.R. Sharrett, *The effect of aging on the association between coronary heart disease risk factors and carotid intima media thickness: an analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort*. Atherosclerosis, 2014. **233**(2): p. 441-6.
89. Eikendal, A.L., et al., *Common carotid intima-media thickness relates to cardiovascular events in adults aged <45 years*. Hypertension, 2015. **65**(4): p. 707-13.
90. Kitagawa, K., et al., *Carotid intima-media thickness and risk of cardiovascular events in high-risk patients. Results of the Osaka Follow-Up Study for Carotid Atherosclerosis 2 (OSACA2 Study)*. Cerebrovasc Dis, 2007. **24**(1): p. 35-42.
91. Crouse, J.R., 3rd, et al., *Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial*. Jama, 2007. **297**(12): p. 1344-53.
92. Kang, S., Y. Wu, and X. Li, *Effects of statin therapy on the progression of carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis*. Atherosclerosis, 2004. **177**(2): p. 433-42.
93. Nissen, S.E., et al., *Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial*. Jama, 2006. **295**(13): p. 1556-65.
94. Huang, Y., et al., *Effect of statin therapy on the progression of common carotid artery intima-media thickness: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. J Atheroscler Thromb, 2013. **20**(1): p. 108-21.
95. Yamasaki, Y., et al., *Long-term effects of pioglitazone on carotid atherosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes without a recent history of macrovascular morbidity*. J Atheroscler Thromb, 2010. **17**(11): p. 1132-40.
96. Tripolt, N.J., et al., *Multiple risk factor intervention reduces carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes*. Cardiovasc Diabetol, 2014. **13**: p. 95.
97. Palatini, P., et al., *Effect of regular physical activity on carotid intima-media thickness. Results from a 6-year prospective study in the early stage of hypertension*. Blood Press, 2011. **20**(1): p. 37-44.
98. Sala-Vila, A., et al., *Changes in ultrasound-assessed carotid intima-media thickness and plaque with a Mediterranean diet: a substudy of the PREDIMED trial*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014. **34**(2): p. 439-45.

99. D'Agostino, R.B., Sr., et al., *General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study*. *Circulation*, 2008. **117**(6): p. 743-53.
100. Stein, J.H. and M.C. Tattersall, *Carotid intima-media thickness and cardiovascular disease risk prediction*. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **63**(21): p. 2301-2.
101. Joakimsen, O., et al., *Age and sex differences in the distribution and ultrasound morphology of carotid atherosclerosis: the Tromso Study*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999. **19**(12): p. 3007-13.
102. Paul, T.K., et al., *Contrast of the impact of multiple cardiovascular risk factors on the femoral and carotid intima-media thickness in asymptomatic young adults: the Bogalusa Heart Study*. *Atherosclerosis*, 2011. **216**(2): p. 359-64.
103. Herder, M., et al., *Risk factors for progression of carotid intima-media thickness and total plaque area: a 13-year follow-up study: the Tromso Study*. *Stroke*, 2012. **43**(7): p. 1818-23.
104. Saremi, A., et al., *Pioglitazone slows progression of atherosclerosis in prediabetes independent of changes in cardiovascular risk factors*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013. **33**(2): p. 393-9.
105. Daida, H., et al., *Can intensive lipid-lowering therapy improve the carotid intima-media thickness in Japanese subjects under primary prevention for cardiovascular disease?: The JART and JART extension subanalysis*. *J Atheroscler Thromb*, 2014. **21**(7): p. 739-54.
106. Touboul, P.J., D.E. Grobbee, and H. den Ruijter, *Assessment of subclinical atherosclerosis by carotid intima media thickness: technical issues*. *Eur J Prev Cardiol*, 2012. **19**(2 Suppl): p. 18-24.
107. Rueb, K., et al., *Changes in carotid artery intima-media thickness during the cardiac cycle - a comparative study in early childhood, mid-childhood, and adulthood*. *Vasa*, 2017: p. 1-7.
108. Healthineers, S. *Syngo Arterial Health Package*. Medizinische Bildgebung [cited 2019 13.01.2019]; Available from: <https://www.healthcare.siemens.de/ultrasound/options-and-upgrades/clinical-applications/syngo-arterial-health-package>.
109. Stein, J.H., et al., *Vascular age: integrating carotid intima-media thickness measurements with global coronary risk assessment*. *Clin Cardiol*, 2004. **27**(7): p. 388-92.
110. *IBDW*. [cited 2019 14.04.2019]; Available from: <https://www.ukw.de/interdisziplinaere-einrichtungen/interdisziplinaere-biomaterial-und-datenbank-wuerzburg/startseite/>.
111. Berger, K., et al., *A single question about prior stroke versus a stroke questionnaire to assess stroke prevalence in populations*. *Neuroepidemiology*, 2000. **19**(5): p. 245-57.
112. Polak, J.F., et al., *Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events*. *N Engl J Med*, 2011. **365**(3): p. 213-21.
113. Lobo-Rudnicka, M., et al., *Impact of cardiovascular risk factors on carotid intima-media thickness: sex differences*. *Clin Interv Aging*, 2016. **11**: p. 721-31.
114. Stensland-Bugge, E., K.H. Bonaa, and O. Joakimsen, *Age and sex differences in the relationship between inherited and lifestyle risk factors and subclinical carotid atherosclerosis: the Tromso study*. *Atherosclerosis*, 2001. **154**(2): p. 437-48.
115. Cooney, M., et al., *Improvement in the estimation of cardiovascular risk by carotid intima-medial thickness: A report from the Dublin Cardiohealth station study*. *Prev Med Rep*, 2015. **2**: p. 725-9.
116. Prabhakaran, S., et al., *Presence of calcified carotid plaque predicts vascular events: the Northern Manhattan Study*. *Atherosclerosis*, 2007. **195**(1): p. e197-201.
117. Rosvall, M., et al., *Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness*. *J Intern Med*, 2005. **257**(5): p. 430-7.
118. von Sarnowski, B., et al., *Common carotid intima-media thickness and framingham risk score predict incident carotid atherosclerotic plaque formation: longitudinal results from the study of health in Pomerania*. *Stroke*, 2010. **41**(10): p. 2375-7.

119. Mackinnon, A.D., et al., *Carotid intima-media thickness is greater but carotid plaque prevalence is lower in black compared with white subjects*. AJNR Am J Neuroradiol, 2010. **31**(10): p. 1951-5.
120. Ihle-Hansen, H., et al., *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, 2018. **7**(10).
121. Tiffe, T., et al., *Control of cardiovascular risk factors and its determinants in the general population- findings from the STAAB cohort study*. BMC Cardiovasc Disord, 2017. **17**(1): p. 276.
122. Sitzer, M., et al., *C-reactive protein and carotid intimal medial thickness in a community population*. J Cardiovasc Risk, 2002. **9**(2): p. 97-103.
123. Ma, S.M., et al., *The age correlation of the carotid intima-media thickness according to sex and side in asymptomatic subjects*. Acta Neurol Taiwan, 2011. **20**(1): p. 29-34.
124. Rodriguez Hernandez, S.A., et al., *Is there a side predilection for cerebrovascular disease? Hypertension*, 2003. **42**(1): p. 56-60.
125. Ring, M., et al., *Ultrasound measurements of carotid intima-media thickness by two semi-automated analysis systems*. Clin Physiol Funct Imaging, 2015.
126. Espeland, M.A., et al., *Associations of risk factors with segment-specific intimal-medial thickness of the extracranial carotid artery*. Stroke, 1999. **30**(5): p. 1047-55.
127. Bots, M.L., et al., *Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study*. Circulation, 1997. **96**(5): p. 1432-7.
128. Lee, S.W., et al., *Side differences of carotid intima-media thickness in predicting cardiovascular events among patients with coronary artery disease*. Angiology, 2011. **62**(3): p. 231-6.
129. Arbel, Y., et al., *Lack of difference in the intimal medial thickness between the left and right carotid arteries in the young*. Acta Neurol Scand, 2007. **115**(6): p. 409-12.
130. Tajik, P., et al., *Asymmetrical distribution of atherosclerosis in the carotid artery: identical patterns across age, race, and gender*. Eur J Prev Cardiol, 2012. **19**(4): p. 687-97.
131. *ARIC Manual 6 Ultrasound Assessment*. 1987.
132. Peters, S.A., et al., *Extensive or restricted ultrasound protocols to measure carotid intima-media thickness: analysis of completeness rates and impact on observed rates of change over time*. J Am Soc Echocardiogr, 2012. **25**(1): p. 91-100.
133. Dogan, S., et al., *Ultrasound protocols to measure carotid intima-media thickness: a post-hoc analysis of the OPAL study*. Curr Med Res Opin, 2009. **25**(1): p. 109-22.
134. Meijer, R., D.E. Grobee, and M.L. Bots, *Mannheim consensus on carotid intima-media thickness: opposite and complementary points of view*. Cerebrovasc Dis, 2006. **21**(5-6): p. 415-6.
135. Bots, M.L., et al., *Isolated systolic hypertension and vessel wall thickness of the carotid artery. The Rotterdam Elderly Study*. Arterioscler Thromb, 1993. **13**(1): p. 64-9.
136. Cao, J.J., et al., *Association of carotid artery intima-media thickness, plaques, and C-reactive protein with future cardiovascular disease and all-cause mortality: the Cardiovascular Health Study*. Circulation, 2007. **116**(1): p. 32-8.
137. van Popele, N.M., et al., *Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study*. Stroke, 2001. **32**(2): p. 454-60.
138. Wirtz, M.A., *Intraklassenkorrelation*, in *Dorsch – Lexikon der Psychologie 2014*, Hogrefe Verlag. p. S. 828.
139. Kazmierski, R., et al., *An evaluation of the reproducibility of the measurement of the intima-media thickness of carotid arteries*. Folia Morphol (Warsz), 2003. **62**(1): p. 25-31.
140. Lundby-Christensen, L., et al., *Carotid intima-media thickness in individuals with and without type 2 diabetes: a reproducibility study*. Cardiovasc Diabetol, 2010. **9**: p. 40.

141. Korcarz, C.E., et al., *Carotid intima-media thickness testing by non-sonographer clinicians: the office practice assessment of carotid atherosclerosis study*. J Am Soc Echocardiogr, 2008. **21**(2): p. 117-22.
142. Nichols, S., et al., *Variability of automated carotid intima-media thickness measurements by novice operators*. Clin Physiol Funct Imaging, 2016. **36**(1): p. 25-32.
143. Bots, M.L. and K. Sutton-Tyrrell, *Lessons from the past and promises for the future for carotid intima-media thickness*. J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(17): p. 1599-604.
144. Howard, G., et al., *Active and passive smoking are associated with increased carotid wall thickness. The Atherosclerosis Risk in Communities Study*. Arch Intern Med, 1994. **154**(11): p. 1277-82.
145. Bakhru, A. and T.P. Erlinger, *Smoking cessation and cardiovascular disease risk factors: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. PLoS Med, 2005. **2**(6): p. e160.
146. Johnson, H.M., et al., *Effects of smoking and cessation on subclinical arterial disease: a substudy of a randomized controlled trial*. PLoS One, 2012. **7**(4): p. e35332.
147. Kweon, S.S., et al., *Effects of cumulative smoking exposure and duration of smoking cessation on carotid artery structure*. Circ J, 2012. **76**(8): p. 2041-7.
148. Baldassarre, D., et al., *Effects of timing and extent of smoking, type of cigarettes, and concomitant risk factors on the association between smoking and subclinical atherosclerosis*. Stroke, 2009. **40**(6): p. 1991-8.
149. Fan, A.Z., et al., *Smoking status and common carotid artery intima-medial thickness among middle-aged men and women based on ultrasound measurement: a cohort study*. BMC Cardiovasc Disord, 2006. **6**: p. 42.
150. van den Bergmortel, F.W., et al., *Two years of smoking cessation does not reduce arterial wall thickness and stiffness*. Neth J Med, 2004. **62**(7): p. 235-41.
151. Stensland-Bugge, E., et al., *Sex differences in the relationship of risk factors to subclinical carotid atherosclerosis measured 15 years later : the Tromso study*. Stroke, 2000. **31**(3): p. 574-81.
152. Chambless, L.E., et al., *Variability in B-mode ultrasound measurements in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study*. Ultrasound Med Biol, 1996. **22**(5): p. 545-54.
153. Mathiesen, E.B., et al., *Carotid plaque area and intima-media thickness in prediction of first-ever ischemic stroke: a 10-year follow-up of 6584 men and women: the Tromso Study*. Stroke, 2011. **42**(4): p. 972-8.
154. Garcia Garcia, J., et al., *Carotid Intima-Media Thickness is Not Associated with Markers of Atherosclerosis in Stroke Patients*. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016. **25**(5): p. 1070-5.
155. Wang, X., et al., *Clustering of cardiovascular risk factors and carotid intima-media thickness: The USE-IMT study*. PLoS One, 2017. **12**(3): p. e0173393.
156. Gao, Z., et al., *Adiposity has no direct effect on carotid intima-media thickness in adolescents and young adults: Use of structural equation modeling to elucidate indirect & direct pathways*. Atherosclerosis, 2016. **246**: p. 29-35.
157. Mostaza, J.M., et al., *Carotid atherosclerosis severity in relation to glycemic status: a cross-sectional population study*. Atherosclerosis, 2015. **242**(2): p. 377-82.
158. Ren, L., et al., *Impact of Cardiovascular Risk Factors on Carotid Intima-Media Thickness and Degree of Severity: A Cross-Sectional Study*. PLoS One, 2015. **10**(12): p. e0144182.
159. Nezu, T., et al., *Carotid Intima-Media Thickness for Atherosclerosis*. J Atheroscler Thromb, 2016. **23**(1): p. 18-31.
160. Rothman, K.J., Greenland, Sander, Lash, Timothy L., *Modern Epidemiology, Third Edition*. 2008: Lippincott Williams & Wilkins.
161. van Rooy, M.J. and E. Pretorius, *Obesity, hypertension and hypercholesterolemia as risk factors for atherosclerosis leading to ischemic events*. Curr Med Chem, 2014. **21**(19): p. 2121-9.

162. Kim, G.H. and H.J. Youn, *Is Carotid Artery Ultrasound Still Useful Method for Evaluation of Atherosclerosis?* Korean Circ J, 2017. **47**(1): p. 1-8.
163. Nguyen, Q.M., et al., *Progression of segment-specific carotid artery intima-media thickness in young adults (from the Bogalusa Heart Study)*. Am J Cardiol, 2011. **107**(1): p. 114-9.
164. Rucker, V., et al., *Predicting 10-Year Risk of Fatal Cardiovascular Disease in Germany: An Update Based on the SCORE-Deutschland Risk Charts*. PLoS One, 2016. **11**(9): p. e0162188.
165. Geisel, M.H., et al., *Comparison of coronary artery calcification, carotid intima-media thickness and ankle-brachial index for predicting 10-year incident cardiovascular events in the general population*. Eur Heart J, 2017.
166. Volzke, H., et al., *Cohort profile: the study of health in Pomerania*. Int J Epidemiol, 2011. **40**(2): p. 294-307.

6. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ausschlusskriterien und Grenzwerte der „Apparently Healthy“ - Definition.....	25
Tabelle 2: Charakteristik der Population; getrennt nach Geschlecht, adaptiert nach Müller-Scholden et al.	31
Tabelle 3: Messwerte der CIMT-Untersuchung, adaptiert nach Müller-Scholden et al.	36
Tabelle 4: Anstieg der CIMT pro Dekade in den verschiedenen Lokalisationen (95% KI), p jeweils <0,001;	39
Tabelle 5: Effekt von Seite, Geschlecht und Lokalisation auf die CIMT;	40
Tabelle 6: Prävalenz und Verteilung von Plaques.....	41
Tabelle 7: Vergleich der „Reproduzierbarkeitspopulation“ mit der Gesamtpopulation	42
Tabelle 8: Interobserver-Reproduzierbarkeit	44
Tabelle 9: Interobserver-Reproduzierbarkeit für Bereiche ohne Plaque.....	46
Tabelle 10: Anstieg der CIMT pro Dekade in mm (95%KI) nur für die „gesunde“ Subpopulation	48
Tabelle 11 Effekt von Seite, Geschlecht und Lokalisation auf die CIMT der „Gesunden“;.....	49
Tabelle 12: Perzentilenwerte in mm für den „Zusammengesetzten CIMT-Mittelwert“ (Composite-CIMT); Männer (Effekt pro Dekade 0,076mm).....	52
Tabelle 13: Perzentilenwerte in mm für den „Zusammengesetzten CIMT-Mittelwert“ (Composite-CIMT); Frauen (Effekt pro Dekade 0,070mm).....	52
Tabelle 14: Einfluss der Risikofaktoren im linearen Modell	55
Tabelle 15: Ergebnisse der logistischen Regression, adaptiert nach Müller-Scholden et al.....	56
Tabelle 16: Perzentilenwerte in mm für die ACC; Männer (Effekt pro Dekade 0.070mm)	98
Tabelle 17: Perzentilenwerte in mm für die ACC; Frauen (Effekt pro Dekade 0.068mm)	98
Tabelle 18: Perzentilenwerte in mm für den Bulbus; Männer (Effekt pro Dekade 0.079mm) ...	98
Tabelle 19: Perzentilenwerte in mm für den Bulbus; Frauen (Effekt pro Dekade 0.083mm)	99
Tabelle 20: Perzentilenwerte in mm für die ACI; Männer (Effekt pro Dekade 0.044mm)	99
Tabelle 21: Perzentilenwerte in mm für die ACI; Frauen (Effekt pro Dekade 0.043mm).....	99
Tabelle 22 Übersicht über Methodik und Ergebnisse ausgewählter internationaler Normwertstudien.....	106

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der Anzahl der Risikofaktoren in Prozent über die Altersgruppen, Männer	34
Abbildung 2: Verteilung der Anzahl der Risikofaktoren in Prozent über die Altersgruppen, Frauen	35
Abbildung 3: Bland-Altman-Plot; Endpunkt „Zusammengesetzter CIMT-Mittelwert“ - nur für Bereiche ohne Plaque	47
Abbildung 4: Perzentilen auf Basis der STAAB-Kohorte; Zusammengesetzter CIMT-Mittelwert, Frauen.....	50
Abbildung 5: Perzentilen auf Basis der STAAB-Kohorte; Zusammengesetzter CIMT-Mittelwert, Männer	51
Abbildung 6: Höhe des „Zusammengesetzten CIMT-Mittelwerts“ in mm in Abhängigkeit von Anzahl der Risikofaktoren und Altersgruppe.....	53
Abbildung 7: Höhe des „Zusammengesetzten CIMT-Mittelwerts“ in mm in Abhängigkeit von Anzahl der Risikofaktoren und Altersgruppe, getrennt nach Geschlecht	54
Abbildung 8: Darstellung der möglichen Interaktion zwischen Rauchen und Hypertonie; Graphik erstellt anhand der Schätzer des univariaten Modells: Endpunkt log. „Zusammengesetzter CIMT-Mittelwert“	58
Abbildung 9: Darstellung der möglichen Interaktion zwischen Hypertonie und Dyslipidämie; Graphik erstellt anhand der Schätzer des univariaten Modells: Endpunkt log. „Zusammengesetzter CIMT-Mittelwert“	59
Abbildung 10: Darstellung der möglichen Interaktion zwischen Rauchen und Dyslipidämie; Graphik erstellt anhand der Schätzer des univariaten Modells: Endpunkt log. „Zusammengesetzter CIMT-Mittelwert“	60
Abbildung 11: Perzentilen auf Basis der STAAB-Kohorte, ACC, Frauen	100
Abbildung 12: Perzentilen auf Basis der STAAB-Kohorte, ACC, Männer.....	101
Abbildung 13 Perzentilen auf Basis der STAAB-Kohorte, Bulbus, Frauen	102
Abbildung 14 Perzentilen auf Basis der STAAB-Kohorte, Bulbus, Männer.....	103
Abbildung 15: Perzentilen auf Basis der STAAB-Kohorte, ACI, Frauen	104
Abbildung 16: Perzentilen auf Basis der STAAB-Kohorte, ACI, Männer	105
Abbildung 17: Bland-Altman-Plot; Endpunkt ACC rechts - nur für Bereiche ohne Plaque.....	111
Abbildung 18: Bland-Altman-Plot; Endpunkt ACC links - nur für Bereiche ohne Plaque	112
Abbildung 19: Bland-Altman-Plot; Endpunkt Bulbus rechts - nur für Bereiche ohne Plaque..	113
Abbildung 20: Bland-Altman-Plot; Endpunkt Bulbus links - nur für Bereiche ohne Plaque ...	114
Abbildung 21: Bland-Altman-Plot; Endpunkt ACI rechts - nur für Bereiche ohne Plaque	115
Abbildung 22: Bland-Altman-Plot; Endpunkt ACI links- nur für Bereiche ohne Plaque.....	116

8. Abkürzungsverzeichnis

A

A. carotis communis	ACC
A. carotis externa	ACE
A. carotis interna	ACI

B

BD	Blutdruck
BMI	Body Mass Index

C

CABG	coronary artery bypass graft
CIMT	Carotid-Intima-Media-Thickness
Composite CIMT	Zusammengesetzter CIMT-Mittelwert
CRF	Case Report Form
CVD	Cardiovascular Disease

E

EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology

G

GE	General Electric Healthcare
GEE	Verallgemeinerte Schätzgleichung

H

HDL	high density lipoprotein
-----------	--------------------------

I

ibdw	Interdisziplinären Biomaterial- und Datenbank Würzburg
ICC	Intra-Klassen-Korrelationskoeffizient
IMT	Intima-Media-Thickness

K

KI	Konfidenzintervall
----------	--------------------

L

LDL	low density lipoprotein
Log	Logarithmus

O

oGTT	oraler Glucosetoleranztest
oP	ohne Plaque

OR..... *Odds Ratio*

P

PTCA *perkutane transluminale Koronarangioplastie*

PWD *Pulsed Wave Doppler*

S

SD *Standardabweichung*

SOP *Standard Operating Procedures*

STAAB *STAdien A und B der Herzinsuffizienz*

U

Unianova *Univariate Varianzanalyse*

V

VIF *Varianzinflationsfaktor*

W

WHO *World Health Organization*

9. Anhang

Tabelle 16: Perzentilenwerte in mm für die ACC; Männer (Effekt pro Dekade 0.070mm)

Alter [Jahre]	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
30	0,32	0,37	0,41	0,47	0,54	0,62	0,68
40	0,39	0,44	0,48	0,54	0,61	0,69	0,75
50	0,46	0,51	0,55	0,61	0,68	0,76	0,82
60	0,53	0,58	0,62	0,68	0,75	0,83	0,89
70	0,60	0,65	0,69	0,75	0,82	0,90	0,96
80	0,67	0,72	0,76	0,82	0,89	0,97	1,03

Tabelle 17: Perzentilenwerte in mm für die ACC; Frauen (Effekt pro Dekade 0.068mm)

Alter [Jahre]	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
30	0,33	0,35	0,39	0,44	0,50	0,58	0,62
40	0,40	0,42	0,46	0,51	0,57	0,64	0,69
50	0,46	0,49	0,53	0,57	0,63	0,71	0,76
60	0,53	0,56	0,59	0,64	0,70	0,78	0,83
70	0,60	0,63	0,66	0,71	0,77	0,85	0,89
80	0,67	0,69	0,73	0,78	0,84	0,92	0,96

Tabelle 18: Perzentilenwerte in mm für den Bulbus; Männer (Effekt pro Dekade 0.079mm)

Alter [Jahre]	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
30	0,38	0,43	0,48	0,55	0,63	0,71	0,76
40	0,46	0,51	0,56	0,62	0,71	0,79	0,84
50	0,54	0,58	0,64	0,70	0,79	0,86	0,92
60	0,62	0,66	0,72	0,78	0,87	0,94	1,00
70	0,70	0,74	0,80	0,86	0,94	1,02	1,08
80	0,78	0,82	0,87	0,94	1,02	1,10	1,16

Tabelle 19: Perzentilenwerte in mm für den Bulbus; Frauen (Effekt pro Dekade 0.083mm)

Alter [Jahre]	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
30	0,37	0,39	0,44	0,49	0,56	0,64	0,68
40	0,45	0,47	0,52	0,57	0,65	0,72	0,76
50	0,53	0,56	0,60	0,65	0,73	0,80	0,84
60	0,62	0,64	0,69	0,74	0,81	0,89	0,93
70	0,70	0,72	0,77	0,82	0,90	0,97	1,01
80	0,78	0,81	0,85	0,90	0,98	1,05	1,10

Tabelle 20: Perzentilenwerte in mm für die ACI; Männer (Effekt pro Dekade 0.044mm)

Alter [Jahre]	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
30	0,30	0,32	0,37	0,43	0,51	0,63	0,67
40	0,34	0,36	0,41	0,47	0,55	0,67	0,72
50	0,39	0,41	0,46	0,52	0,59	0,71	0,76
60	0,43	0,45	0,50	0,56	0,64	0,76	0,81
70	0,47	0,49	0,54	0,61	0,68	0,80	0,85
80	0,52	0,54	0,59	0,65	0,73	0,85	0,90

Tabelle 21: Perzentilenwerte in mm für die ACI; Frauen (Effekt pro Dekade 0.043mm)

Alter [Jahre]	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
30	0,29	0,31	0,36	0,42	0,47	0,52	0,56
40	0,33	0,36	0,40	0,46	0,51	0,57	0,61
50	0,37	0,40	0,45	0,50	0,56	0,61	0,65
60	0,42	0,44	0,49	0,55	0,60	0,65	0,69
70	0,46	0,48	0,53	0,59	0,64	0,69	0,73
80	0,50	0,53	0,58	0,63	0,68	0,74	0,78

Abbildung 11: Perzentilen auf Basis der STAAB-Kohorte, ACC, Frauen

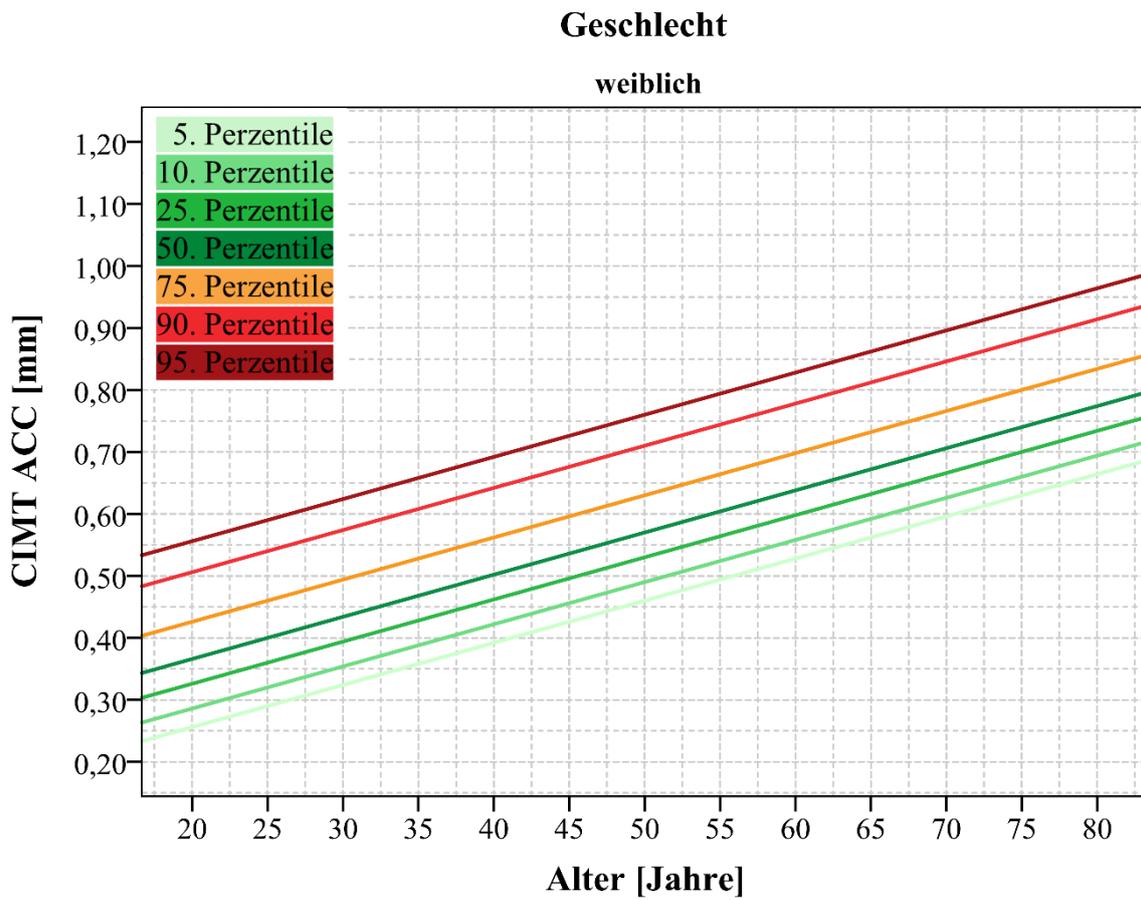


Abbildung 12: Perzentilen auf Basis der STAAB-Kohorte, ACC, Männer

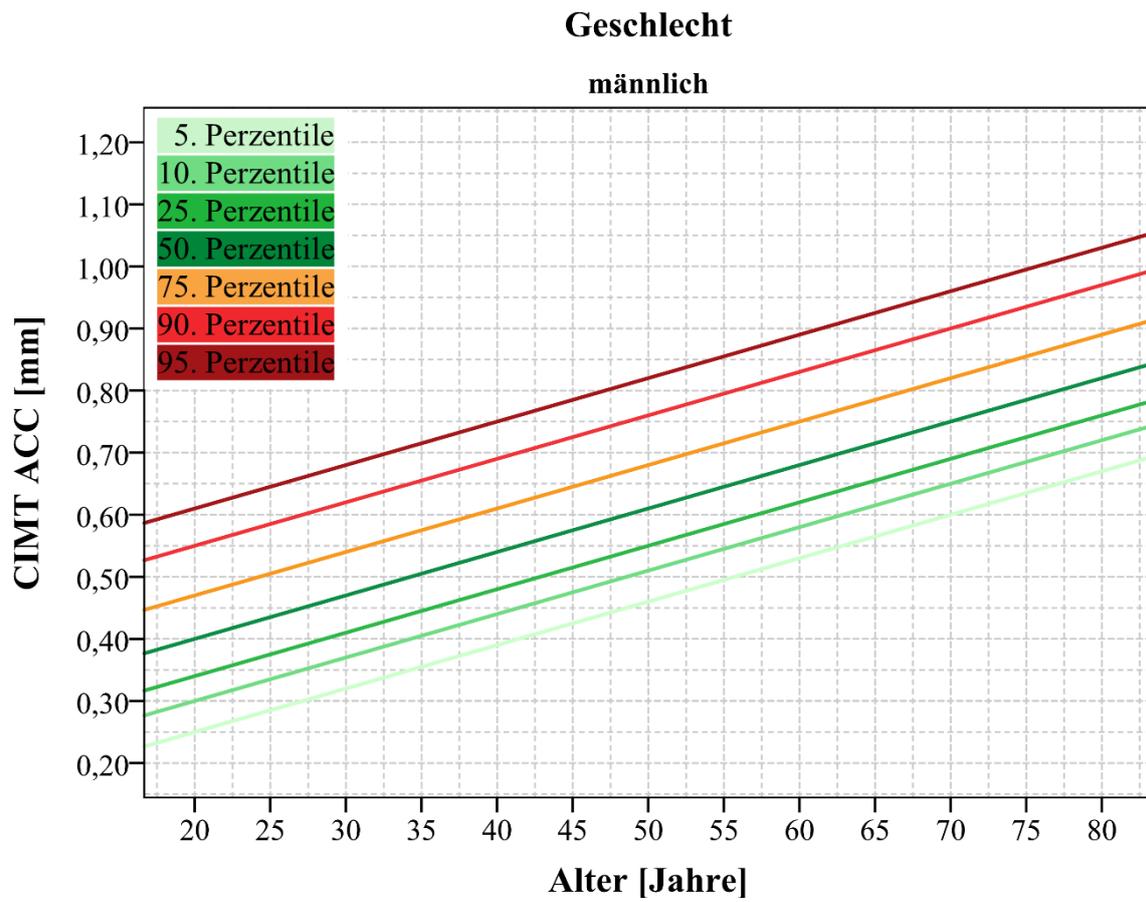


Abbildung 13 Perzentilen auf Basis der STAAB-Kohorte, Bulbus, Frauen

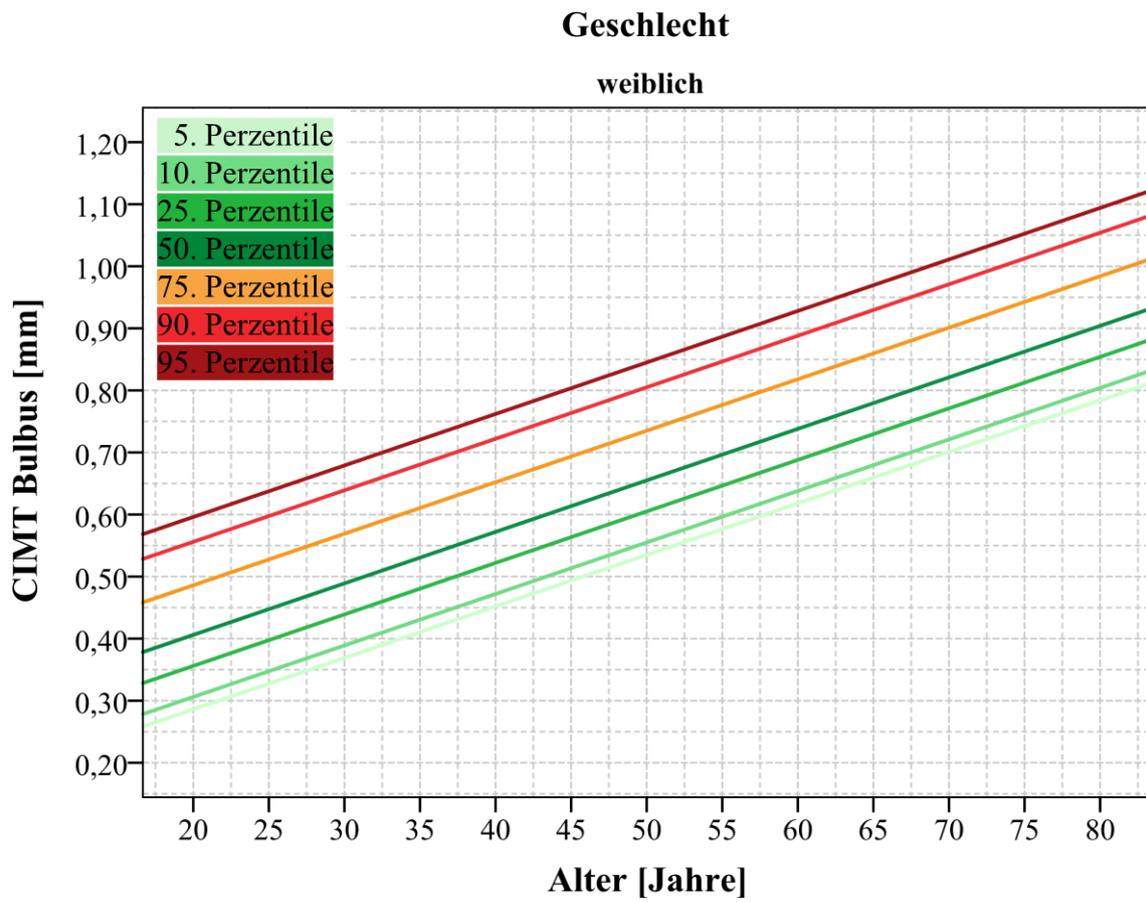


Abbildung 14 Perzentilen auf Basis der STAAB-Kohorte, Bulbus, Männer

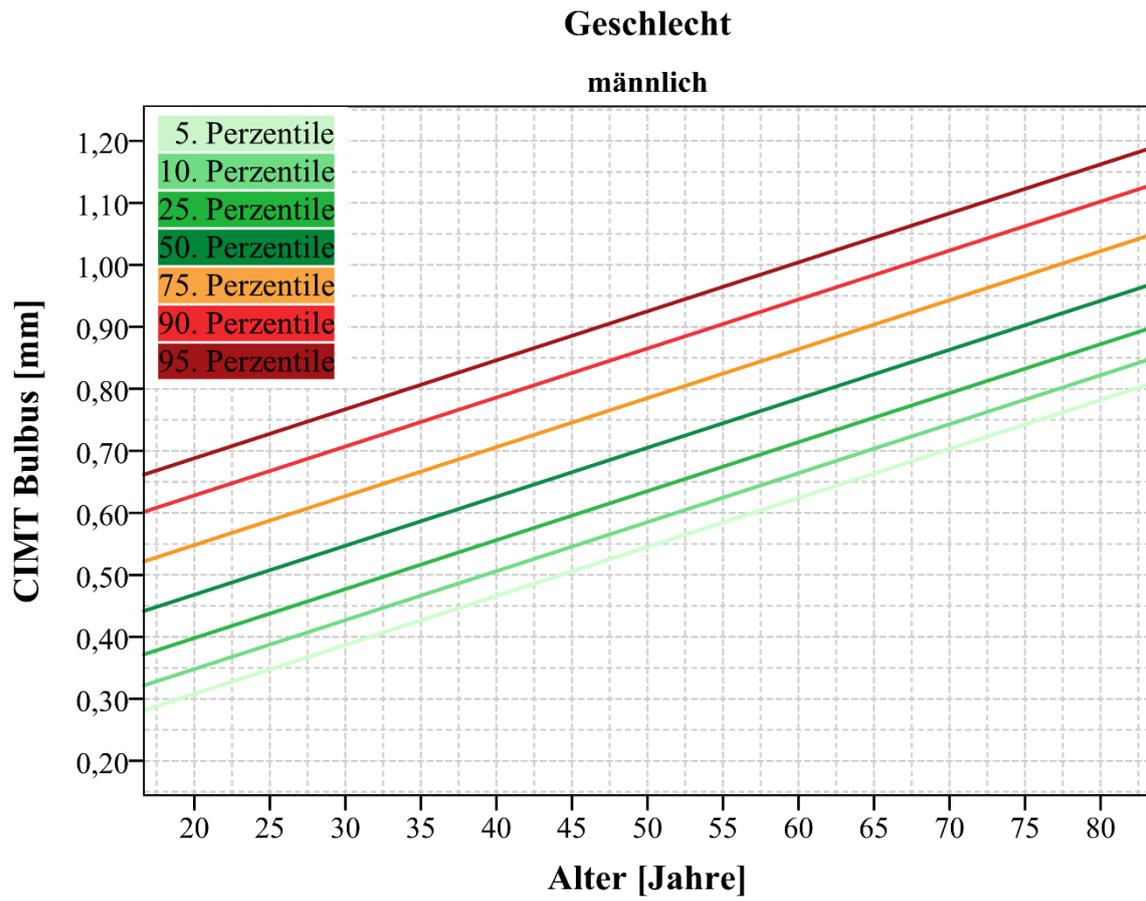


Abbildung 15: Perzentilen auf Basis der STAAB-Kohorte, ACI, Frauen

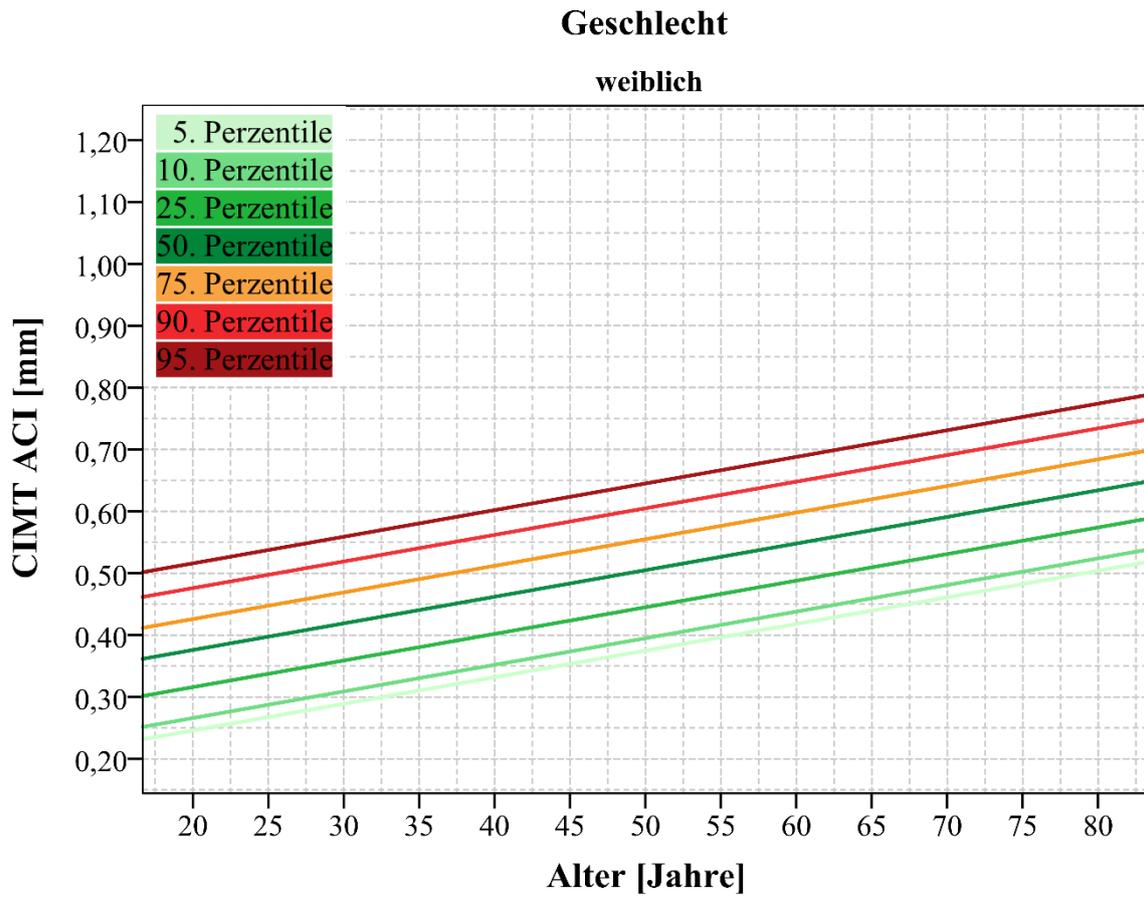


Abbildung 16: Perzentilen auf Basis der STAAB-Kohorte, ACI, Männer

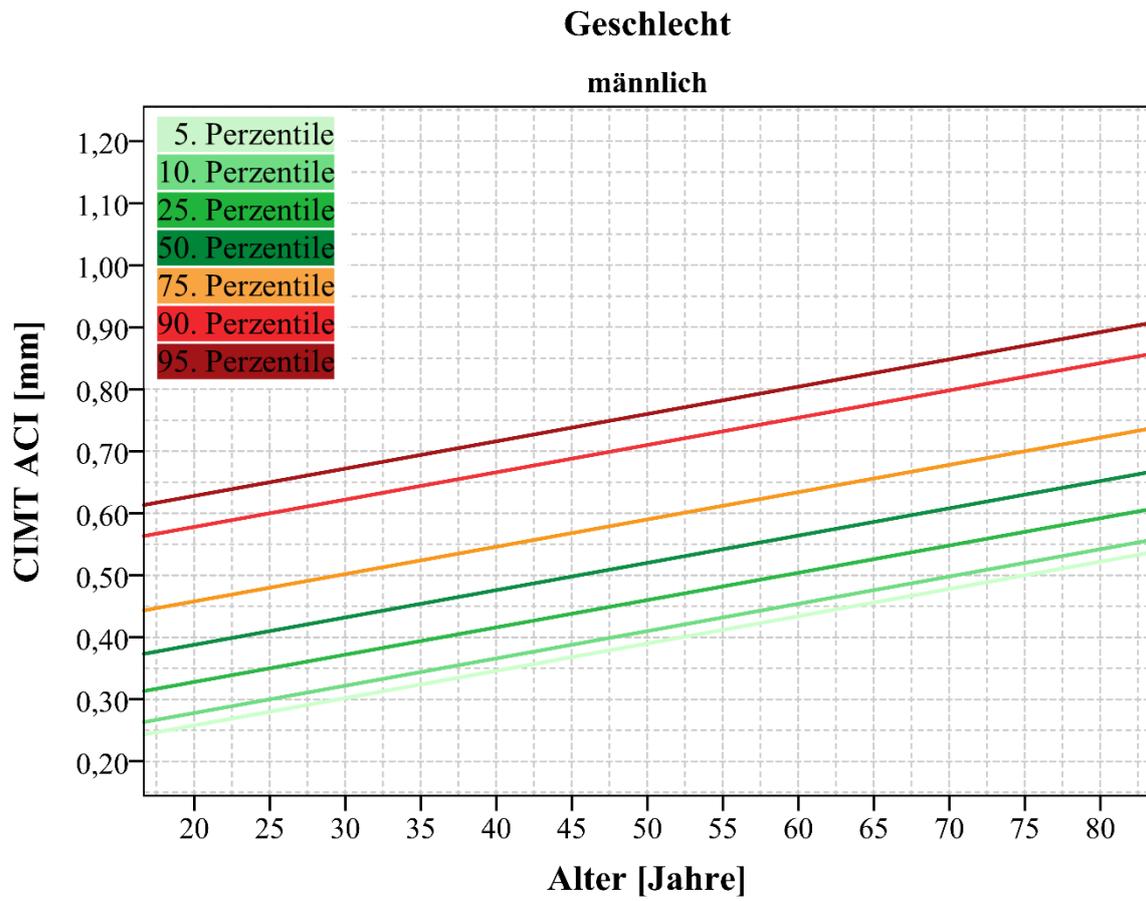


Tabelle 22 Übersicht über Methodik und Ergebnisse ausgewählter internationaler Normwertstudien

Studie (Referenz)	Kohorte		Definitionen/ Einschlusskriterien				Ergebnisse
	N	Jahr der Erhe- bung	Land	Alter	Umgang mit Risikofaktoren (RF)	CIMT- Messprotokoll	
ARIC[71, 152]	13870 (70% weiß)	1987- 89	USA	45-64	Probanden ohne kardiovaskuläres Ereignis; Normwerte für Allgemeinbevölkerun- g, ohne speziellen Ausschluss;	ACC, Bulbus, ACI - re/li (11 Messungen pro Segment), schallkopferne Wand, Plaque Einschluss, Angabe mittlere CIMT pro Segment als Mittelwert der 11 Messungen	Alter 55, P50/P75 [mm] Weiße Männer: rACC: 0.66/0.77 rBulbus:0.84/1.07 rACI: 0.72/0.96 lACC: 0.68/0.80 lBulbus: 0.83/1.06 lACI: 0.66/0.85 weiße Frauen: rACC: 0.62/0.71 rBulbus: 0.75/0.91 rACI: 0.63/0.80 lACC: 0.62/0.71 lBulbus: 0.73/0.88 lACI: 0.58/0.73
CAPS[51, 122]	5056	?	Deuts- chlan- d	19-90		ACC, Bulbus, ACI- re/li, schallkopferne Wand, Plaque Ausschluss, Angabe mittlere CIMT Mittelwert re+li	Alter 55, P50/P75 [mm] Männer: ACC: 0.75/0.84 Frauen: ACC:0.72/0.78 geschlechtsunabhängiger Mittelwert (Standardabweichung), [mm] rACC: 0.71 (0.17) lACC: 0.74 (0.20) rBulbus: 0.91 (0.41) lBulbus: 0.91 (0.39) rACI: 0.77 (0.39)

Gutenberg- Heart- Study[81]	4814 (1025 Gesund e)	2007- 08	Deuts chlan d	35-74	Gesund: keine Dyslipidämie, BMI<30, keine HTN, kein DM, kein Rauchen, keine pos. Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen, kein Herzinfarkt, keine Herzinsuffizienz, keine KHK	ACC, Plaque Ausschluss, schallkopferne Wand, Angabe mittlere CIMT Mittelwert re+li	Alter 55, P50/P75 [mm] Männer: ACC: 0.62/0.68 Frauen: ACC:0.60/0.66
-----------------------------------	-------------------------------	-------------	---------------------	-------	---	---	---

PARC[7]	1050 ohne RF	2000- 01	Frank reich	30-79	Gesund: keine HTN, kein DM, kein aktueller Raucher, keine Dyslipidämie, kein kardiovaskuläres Ereignis, keine pos. Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen,keine frühe Menopause; Ausschlusskriterien gesamt: Plaque in ACC, Hyperhomocysteinäm ie, Niereninsuffizienz Hypophyseninsuffizie nz, Z. n. Strahlentherapie des Halses, Aorten- oder Karotiden Dissektion oder Karotis-OP;	ACC, Plaque Ausschluss, schallkopferne Wand, Angabe mittlere CIMT Mittelwert re+li	Alter 50-59, P50/P75 [mm] Männer: ACC: 0.70/0.79 Frauen: ACC:0.67/0.74
Grau[74]	3161 (774 Gesund e)	2007- 2010	Spani en	35-84	Gesund: kein aktueller Raucher, HDL > 40, BMI <30, keine HTN, kein Diabetes, keine Hypercholesterinämie ; Ausschlusskriterien gesamt: Keine kardiovaskuläre Erkrankung; keine terminale Erkrankung;	ACC, Bulbus, ACI, schallkopferne Wand, Angabe mittlere CIMT Mittelwert re+li und als AC IMT (entspricht Composite CIMT - Mittelwert über die 6 Segmente)	Ohne Altersadjustierung, P50/P75 [mm] Männer: ACC: 0.64/0.74 Bulbus: 0.74/0.87 ACI: 0.58/0.68 AC IMT: 0.66/0.75 Frauen: ACC: 0.62/0.70 Bulbus: 0.68/0.79 ACI: 0.55/0.63 AC IMT: 0.62/0.70

AXA[79]	349	Siehe AXA	Frank reich	17-65	Keine kardiovaskuläre Erkrankung, keine HTN, (>160/95), keine antihypertensiven Medikamente, keine Hypercholesterinämie (>6.2mmol/l), keine lipidsenkende Medikamente, kein DM (>7.8mmol, nüchtern), keine Antidiabetika, kein aktueller Raucher;	ACC, Plaque Ausschluss, schallkopferne Wand, Angabe mittlere CIMT	Alter 41-50, P10/P50/P90, [mm] Männer: rACC: 0.42/0.50/0.61 lACC: 0.44/0.55/0.69 Frauen: rACC: 0.42/0.48/0.60 lACC: 0.43/0.51/0.59
TROMSO[114, 151]	3128	Baseline: 1979/80 FUP: 1994/95	Norwegen	25-84	Health Survey	ACC, schallkopferne und nahe Wand, Bulbus, schallkopferne Wand, Plaque Einschluss, Angabe mittlere CIMT Mittelwert aller gemessenen Werte	Ohne Altersadjustierung, gesamte Population, [mm] Männer: ACC: 0.8 (0.19) Bulbus: 1.08 (0.33) Frauen: ACC: 0.71 (0.13) Bulbus: 0.95 (0.25)
LIM[80]	453 (70% Inder, kein Unterschied laut Daten) (137 gesund)	London Liefes ?	UK	35-75	Gesund: keine kardiovaskuläre Erkrankung, kein DM, keine Adipositas (BMI<30), keine Dyslipidämie (CHOL<6 mmol/l), keine Plaque in der A. carotis	ACC, Bulbus, schallkopferne Wand, Plaque Ausschluss, Angabe mittlere CIMT Mittelwert aller gemessenen Werte	Alter 50-59, keine Geschlechtertrennung, Mittelwert/ P97.5, [mm] ACC: 0.56/0.71 Bulbus: 0.65/0.85

Pomerania [118, 166]	1922	Basel ine: 1997- 2001 FUP: 2002- 2011	Deuts chlan d	20-79		ACC, mehrere Messungen, schallkopfferne Wand, Plaque (>1.3mm) Einschluss, Angabe mittlere CIMT Mittelwert aller gemessenen Werte re+li	Ohne Altersadjustierung, keine Geschlechtertrennung, P25/P50/P75, [mm] ACC: 0.66/0.75/0.86
STAAB[1 2]	2492 (538 Gesund e)	2013- 2016	Deuts chlan d	30-79	Gesund: keine HTN, kein DM, keine Dyslipidämie, kein Adipositas (BMI>30), kein aktueller oder Ex-Raucher, keine kardiovaskuläre Erkrankung, kein Schlaganfall, keine PAVK, keine Plaque im vorliegenden Segment; Ausschlusskriterium gesamt: diagnostizierte Herzinsuffizienz	ACC, Bulbus, ACI, schallkopfferne Wand, Plaque Einschluss, Angabe mittlere CIMT Mittelwert re+li, Composite CIMT als Mittel aller 6 Segmente	Alter 50, P50/P75, [mm] Männer: ACC: 0.61/0.68 Bulbus:0.70/0.79 ACI: 0.52/0.59 Composite:0.63/0.69 Frauen: ACC: 0.57/0.63 Bulbus: 0.65/0.73 ACI: 0.50/0.56 Composite:0.59/0.63

Abbildung 17: Bland-Altman-Plot; Endpunkt ACC rechts - nur für Bereiche ohne Plaque

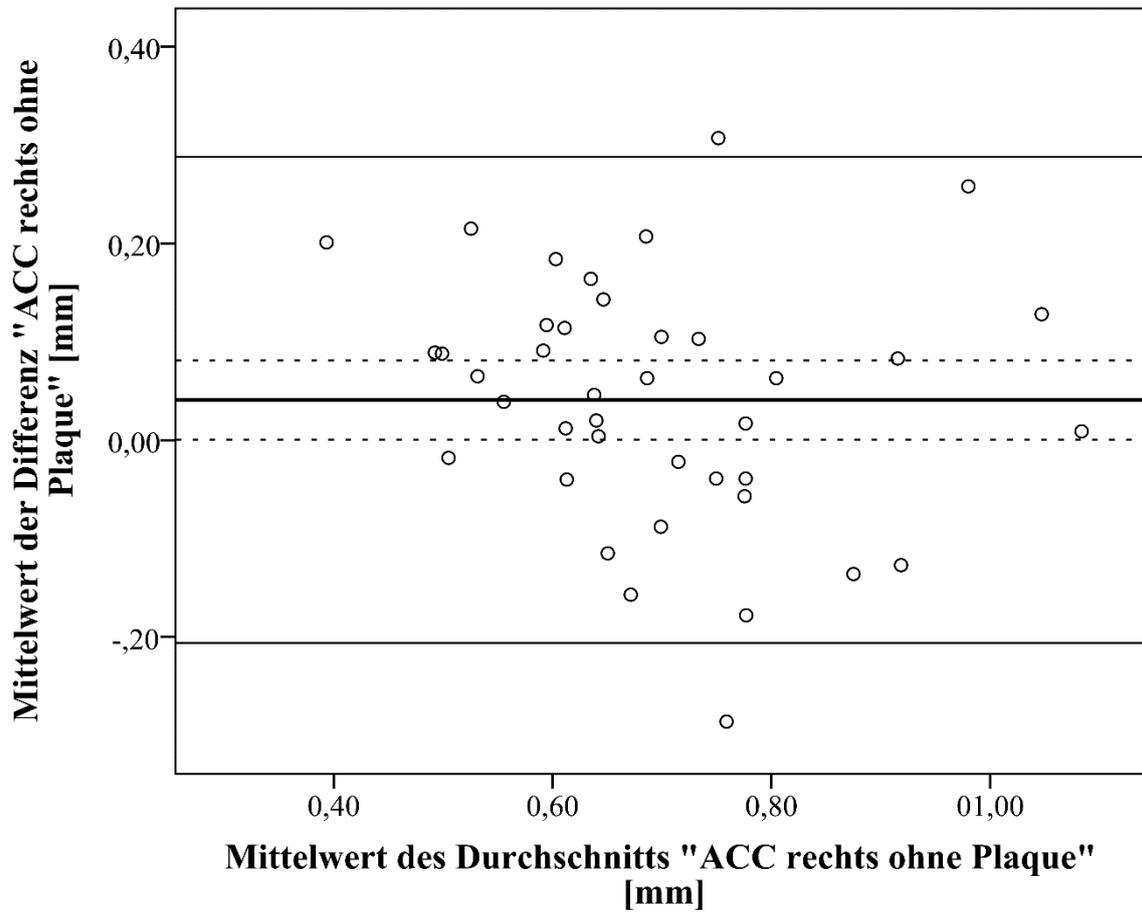


Abbildung 18: Bland-Altman-Plot; Endpunkt ACC links - nur für Bereiche ohne Plaque

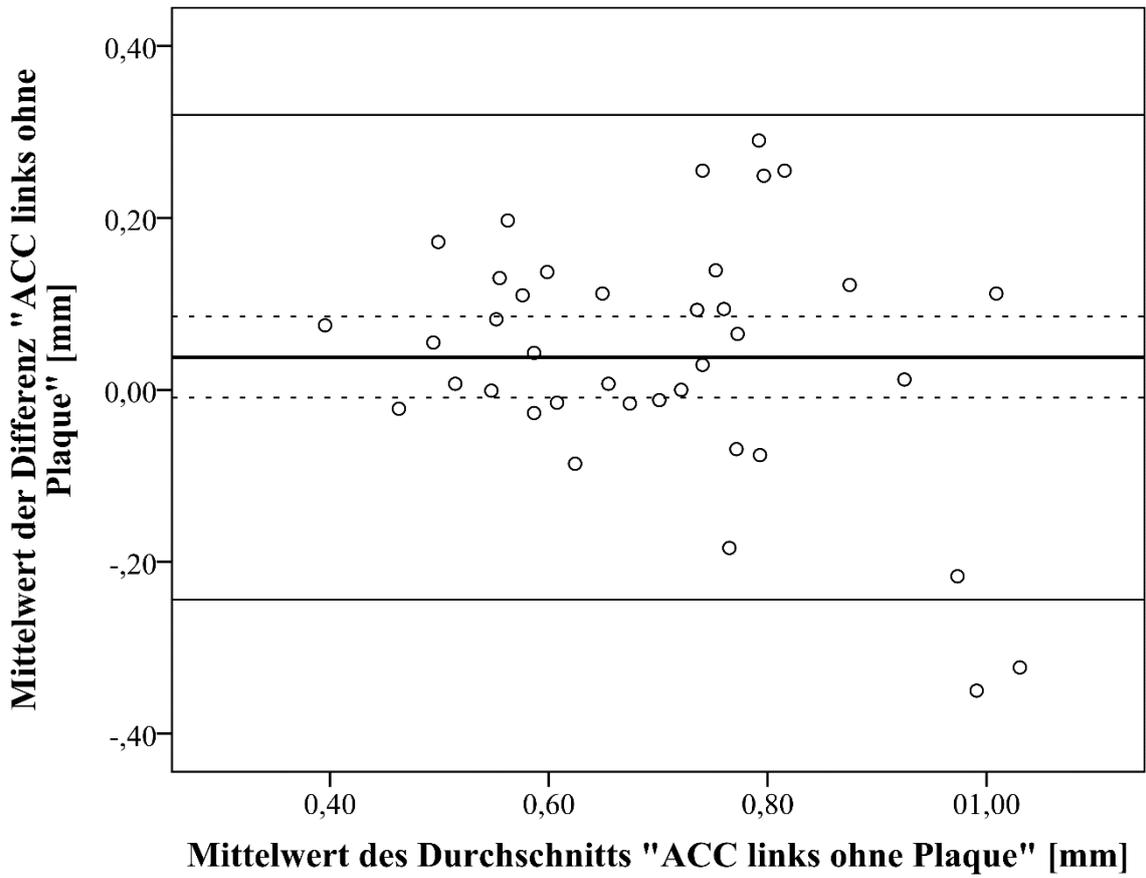


Abbildung 19: Bland-Altman-Plot; Endpunkt Bulbus rechts - nur für Bereiche ohne Plaque

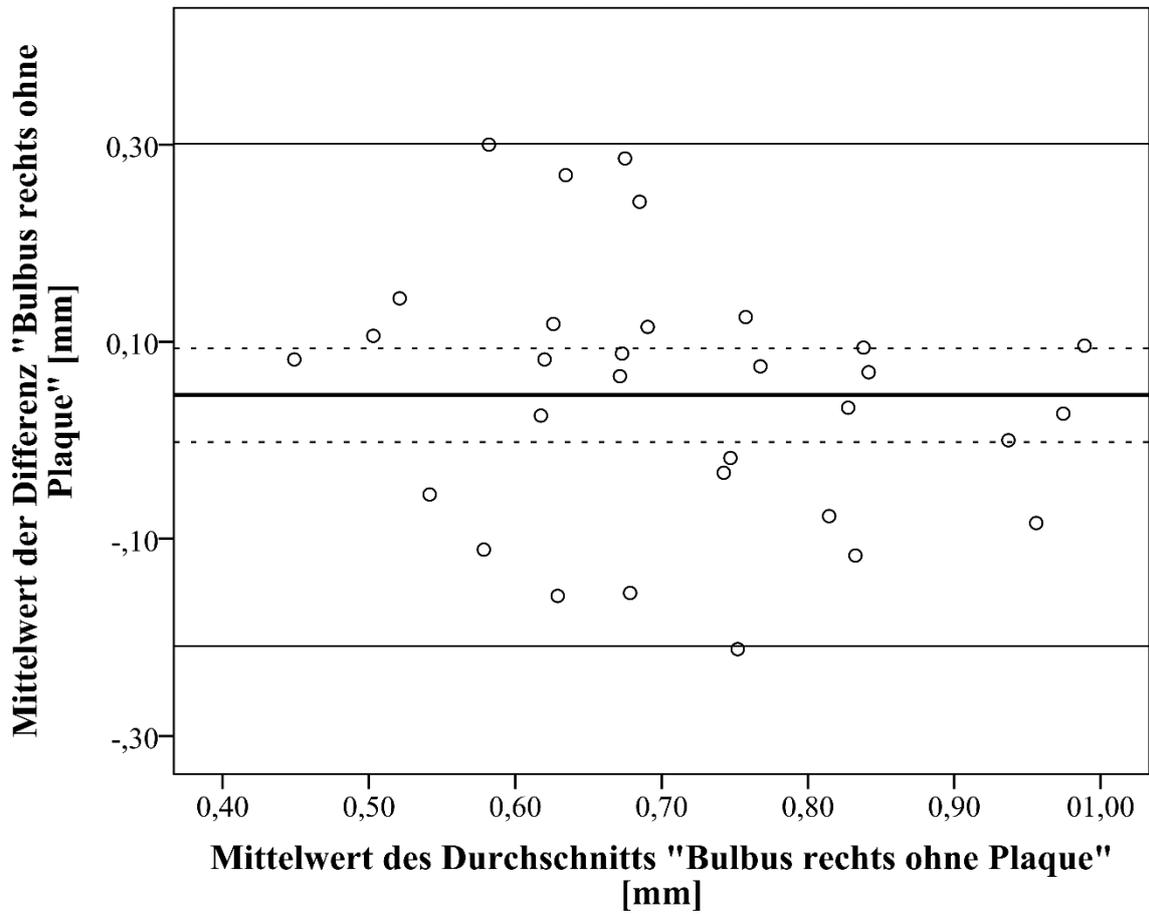


Abbildung 20: Bland-Altman-Plot; Endpunkt Bulbus links - nur für Bereiche ohne Plaque

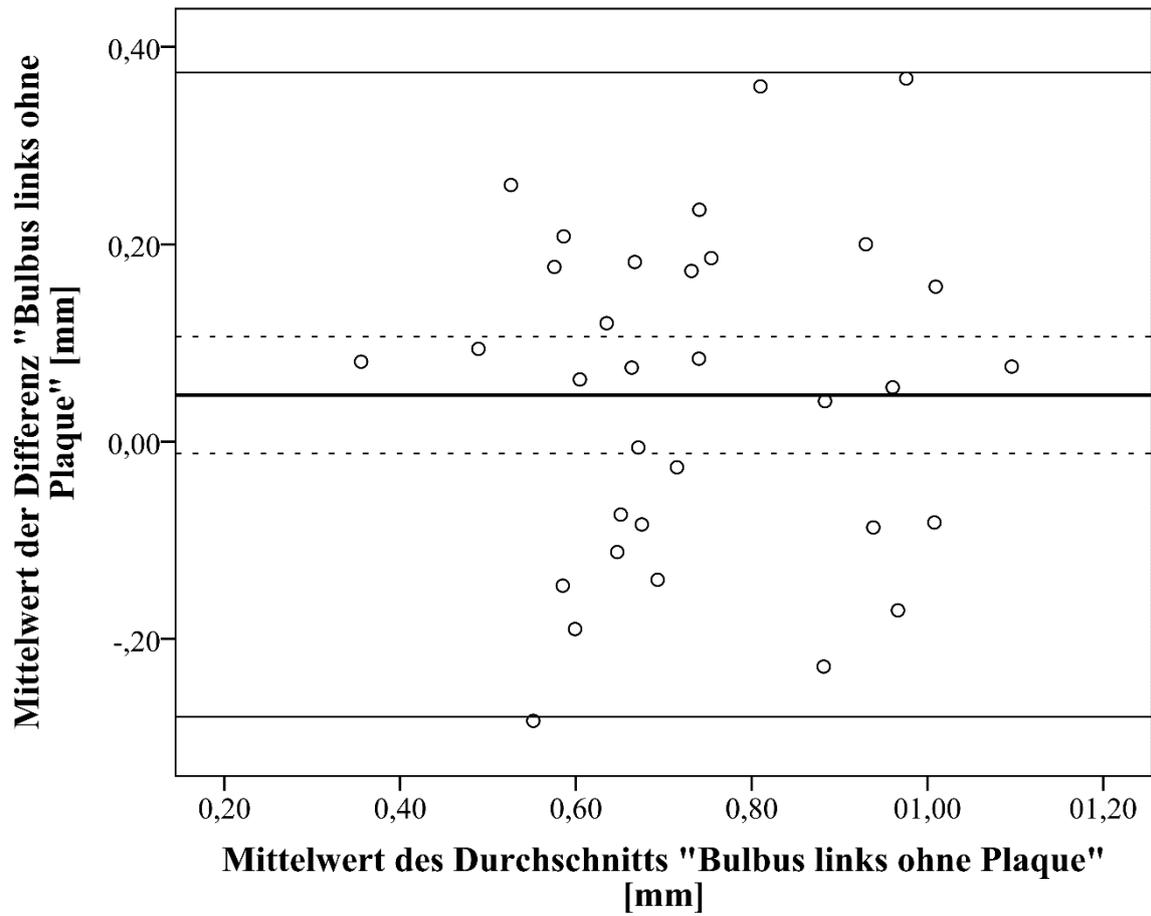


Abbildung 21: Bland-Altman-Plot; Endpunkt ACI rechts - nur für Bereiche ohne Plaque

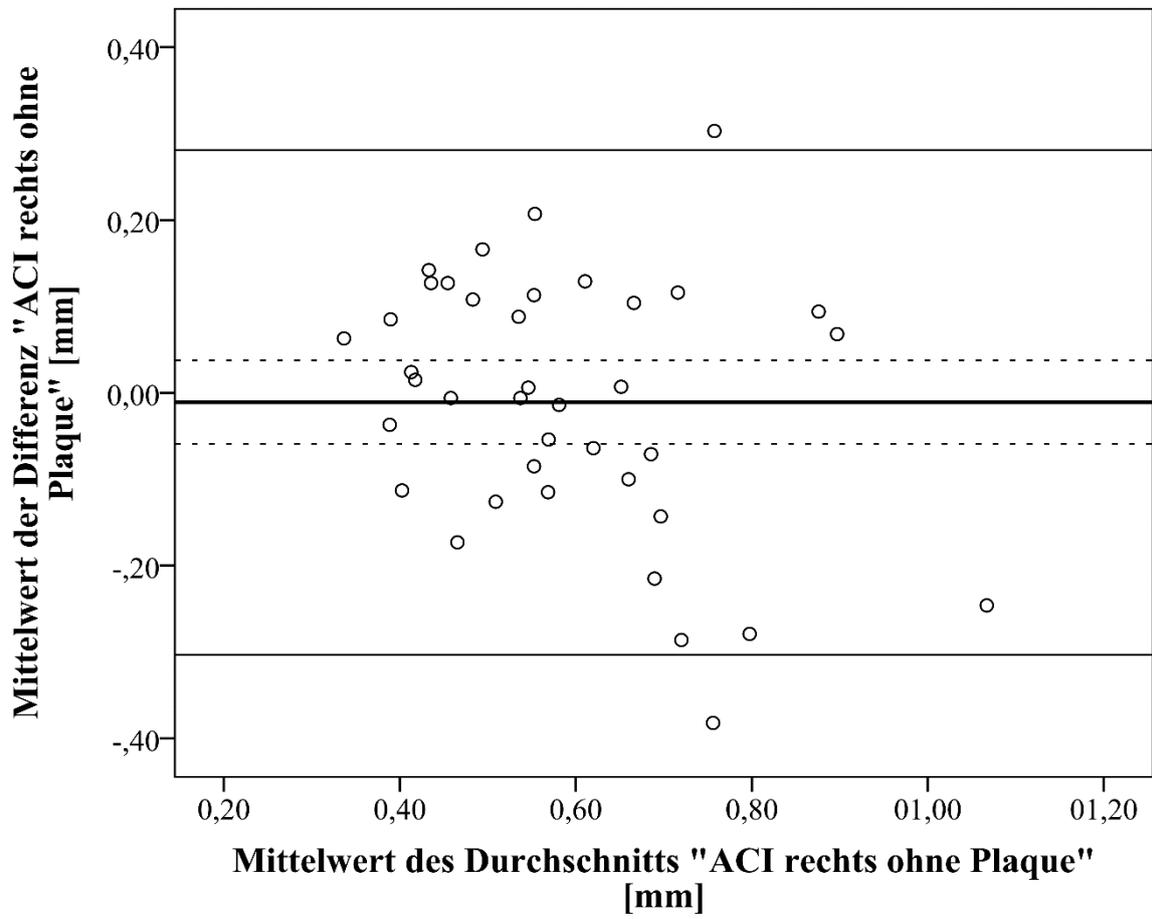
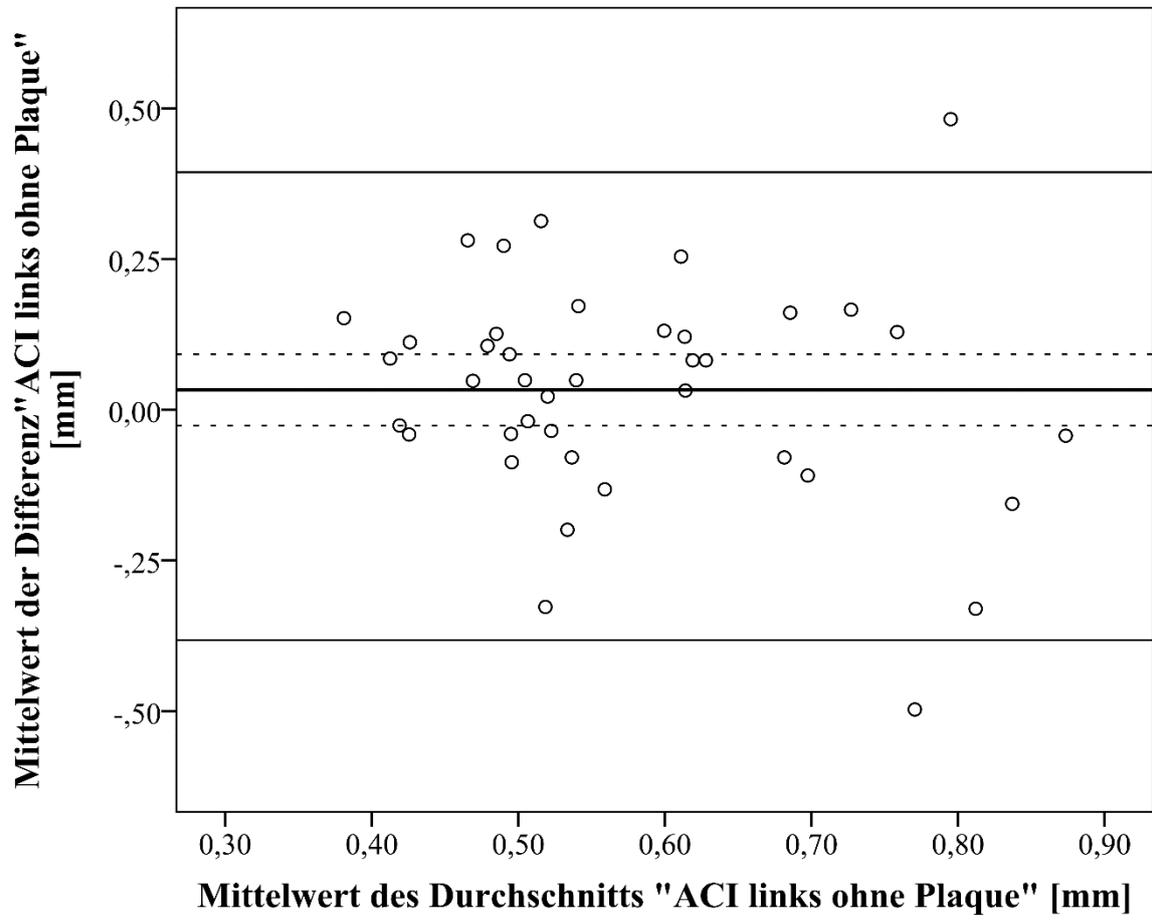


Abbildung 22: Bland-Altman-Plot; Endpunkt ACI links- nur für Bereiche ohne Plaque



Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich für die umfassende Hilfe, die ich bei der Projektentwicklung, Datenerhebung, Datenauswertung, Ausarbeitung und schließlich Veröffentlichung der Daten erfahren habe, sehr herzlich bedanken.

Zunächst danke ich meinem Promotionskomitee, bestehend aus Prof. Dr. P.U. Heuschmann, Prof. Dr. S. Störk, Prof. Dr. Dr. G. Gelbrich und Prof. Dr. C. Kleinschnitz. Ein besonderer Dank gilt Prof. Dr. P.U. Heuschmann, der meine Arbeit stets mit viel Verständnis und zeitlichem Engagement unterstützt hat. Für konstruktive Anregungen danke ich ebenso Prof. Dr. K.G. Häusler, der meine Doktorarbeit als zweiter Gutachter betreut hat.

Für vielfältige Unterstützung bin ich besonders dem Team der STAAB-Studie einschließlich Studienschwestern, Techniker, Datenmanager und Studenten für ihre Bemühungen um die STAAB-Studie sowie den Mitarbeitern des Instituts für Klinische Epidemiologie und Biometrie der Universität Würzburg verbunden.

Ich schätze die Zeit aller STAAB-Teilnehmer und ihre Bereitschaft, Daten für die Studie zur Verfügung zu stellen, sehr.

Des Weiteren möchte ich mich bei der Graduate School of Life Sciences (GSLs) der Universität Würzburg für die finanzielle Unterstützung sowie das lehrreiche Kursprogramm und die stets außerordentliche Betreuung bedanken.

Mein besonderer Dank gilt schließlich neben vielen Freunden, meiner Familie, die meine Arbeit mit großem Engagement unterstützt hat. Der größte Dank gebührt meinem Ehemann Tobias, ohne dessen Unterstützung, Ermutigung, Geduld und unermüdlichen Einsatz die Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Affidavit

I hereby confirm that my thesis entitled Impact of particular Cardiovascular Risk Factors and their combination on Carotid-Intima-Media-Thickness (CIMT) and Development of Reference Values among Healthy Adults– Findings from the STAAB cohort study is the result of my own work. I did not receive any help or support from commercial consultants. All sources and / or materials applied are listed and specified in the thesis.

Furthermore, I confirm that this thesis has not yet been submitted as part of another examination process neither in identical nor in similar form.

Würzburg,

Place, Date

Signature

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, die Dissertation Einfluss spezifischer kardiovaskulärer Risikofaktoren und ihrer Kombination auf die Karotis-Intima-Media-Dicke und Erstellung von Normwerten – Ergebnisse der STAAB Kohortenstudie eigenständig, d.h. insbesondere selbständig und ohne Hilfe eines kommerziellen Promotionsberaters, angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Ich erkläre außerdem, dass die Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

Würzburg,

Ort, Datum

Unterschrift