

Aus der Klinik und Poliklinik I  
des Universitätsklinikums Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. Stefan Frantz

**Detektion subklinischer Plaques in der Allgemeinbevölkerung –  
Assoziation mit kardiovaskulären Risikofaktoren und  
mögliche Relevanz für Screeningstrategien  
(Ergebnisse der populationsbasierten STAAB Studie)**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von  
**Jan Kirchhof**  
aus Rothenkirchen  
Würzburg, September 2022

Referent: Prof. Dr. med. Stefan Störk, Ph.D.

Korreferent/in: Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 27.02.2023

Der Promovend ist Arzt

Für meine lieben Eltern Elke und Karsten

## **Inhaltsverzeichnis**

1.	Einleitung	1
1.1.	Kardiovaskuläre Epidemiologie	1
1.2.	Atherosklerose	2
1.2.1.	Begriffsklärung	2
1.2.2.	Pathogenese der Atherosklerose	3
1.2.3.	Risikofaktoren der Atherosklerose	7
1.3.	Kardiovaskuläre Risikoscores	9
1.4.	Kardiovaskuläre Prävention	10
1.5.	Bildgebung und Screening in der präventiven Kardiologie	12
1.6.	Studienziele und Arbeitshypothesen	13
2.	Methoden	14
2.1.	STAAB Kohortenstudie	14
2.2.	Auswahl der Studienpopulation	15
2.3.	Untersuchungen und Datenerhebung	16
2.3.1.	Grundmodul	16
2.3.2.	Zusatzmodul Plaque-Screening	18
2.3.3.	ESC SCORE Algorithmus	18
2.3.4.	Screening-Kaskade	19
2.4.	Qualitätssicherung	21
2.5.	Datenauswertung und Statistik	21
2.6.	Ethik und Datenschutz	22
3.	Ergebnisse	23
3.1.	Charakteristika der Studienpopulation	23
3.2.	Reliabilitätsanalyse des Plaque-Screenings	31
3.3.	Prävalenz subklinischer Atherosklerose	31
3.4.	Assoziation von Risikofaktoren und Atherosklerose	37

3.5.	Übereinstimmung der Risikoklassifizierung des ESC SCOREs und des Plaque Status	41
4.	Diskussion	49
4.1.	Erkenntnisse und Interpretation	49
4.2.	Charakteristika der Studienpopulation	50
4.3.	Reliabilitätsanalyse des Plaque-Screenings	50
4.4.	Atherosklerose, Risikofaktoren und Scores im Kontext	50
4.4.1.	Prävalenz subklinischer Atherosklerose, Nutzen der Detektion und Vergleich von Untersuchungsmodalitäten	50
4.4.2.	Kritik zur isolierten Risikoevaluation durch Scores	55
4.4.3.	Komplementäre Risikoevaluation durch ultraschallbasiertes Plaque-Screening	60
4.5.	Evidenz für Primärprävention und Potential für Plaque-Screening	63
4.6.	Stärken und Limitationen	68
5.	Zusammenfassung	71
6.	Literaturverzeichnis	74
7.	Appendix	99
7.1.	Abkürzungsverzeichnis	99
7.2.	Abbildungsverzeichnis	100
7.3.	Tabellenverzeichnis	101
7.4.	Personen- und Institutsverzeichnis	102
7.5.	Danksagung	103
7.6.	Kongressbeiträge und Publikationen	104
7.7.	Abbildungen der Karotis- & Femoralultraschalluntersuchung	105
7.8.	Untersuchungsbogen des Plaque-Screenings	107
7.9.	Zertifikat Ultraschall Training	110

## 1. Einleitung

### 1.1. Kardiovaskuläre Epidemiologie

Herz-Kreislaufkrankungen sind in Deutschland wie auch weltweit die führende Todesursache [1, 2]. Dieser Trend stellte sich Mitte des 20. Jahrhunderts in westlichen Ländern ein. Kardiovaskuläre Erkrankungen entwickelten sich rasch zu einem endemischen Problem. Im Rahmen zunehmender Häufung kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität – inklusive des hypertensiv bedingten tödlichen Schlaganfalls des amerikanischen Präsidenten Franklin D. Roosevelt – wurde im Jahr 1947 die bis heute fortgeführte *Framingham Heart Study* (FHS) ins Leben gerufen. Aus Daten dieser Studie identifizierte und quantifizierte man kardiovaskuläre Risikofaktoren, von denen man annahm, dass sie das Voranschreiten kardiovaskulärer Erkrankungen im Sinne einer beschleunigten Atherogenese bedingen und leitete Modelle zur Risikostratifizierung ab. Diese grundlegenden Arbeiten bildeten die Basis des *Framingham Risk Scores* (FRS), der bald weltweite Anwendung fand. Ab den 1960er Jahren wurden kardiovaskuläre Präventionsstrategien erarbeitet. Die durchschnittliche Lebenserwartung stieg rasch [3-9]. Internationale Empfehlungen wurden ab den 1970er Jahren zunehmend publiziert und diskutiert [10]. In den 1990er Jahren etablierten sich Risikomodelle mit länderspezifischer Validierung für den europäischen Raum: Dies waren unter anderem das durch die *European Society of Cardiology* (ESC) im Rahmen der *Joint Task Forces on Coronary Prevention* publizierte Modell *Systematic COronary Risk Evaluation* (SCORE) [10-15], oder auch das deutsche Modell zur Risikostratifikation im Rahmen der *PROspective Cardiovascular Münster* Studie (PROCAM Score) [16]. Auch im 21. Jahrhundert wird der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität unverändert eine hohe Relevanz beigemessen, die jährlich im Deutschen Herzbericht veröffentlicht wird [17, 18]. Bedeutsame säkulare Trends zeichnen sich ab: Die altersadjustierte Mortalität durch koronare Herzerkrankung (KHK) ging zurück [19], die Rauch-Prävalenz [15], Übergewicht und Diabetes mellitus nahmen zu [20]. Es besteht Einigkeit, dass das präventive Potential bei weitem noch nicht ausgeschöpft ist. Dies bezieht sich auf eine verbesserte Adhärenz aktueller Diagnostik und Behandlungsempfehlungen [21] und auf die Möglichkeit, neue diagnostische Informationen in diese Prozesse einzubinden.

Die vorliegende Arbeit fokussiert auf dem Ultraschall-basierte Plaque-Screening peripherer Arterien. Neben der Quantifizierung der Plaqueprävalenz in verschiedenen Gefäßstromgebieten wird die Assoziation der Plaqueprävalenz mit kardiovaskulären Risikofaktoren adressiert, sowie die Güte der Übereinstimmung der Risikoklassifizierung mittels des ESC SCOREs und dem Plaque-Status. Mit diesen Untersuchungen will die vorliegende Arbeit einen Beitrag hinsichtlich der Frage zum Nutzen einer komplementären Gefäßultraschalluntersuchung in Ergänzung zu bestehenden Prädiktionsmodelle leisten.

## **1.2. Atherosklerose**

### **1.2.1. Begriffsklärung**

Arteriosklerose beschreibt eine arterielle Verhärtung mit Wandverdickung und Elastizitätsverlust. Die häufigste Variante der Arteriosklerose ist die Atherosklerose, die in elastischen und großen muskulären Arterien vorkommt [22-24]. Allerdings geht die Atherosklerose nicht immer mit einer Verhärtung einher. Vielmehr können sich atherosklerotische Veränderungen unterschiedlich, mitunter mit großem Lipidkern, geringer Verkalkung und damit sogar „weich“ darstellen. Im Gegensatz dazu versteht man unter Arteriosklerose eine Arteriosklerose kleiner Arterien oder Arteriolen, welche häufig die Folge einer Hypertonie ist und distale ischämische Schäden verursacht [23]. Der dritthäufigste Typus ist die sog. Mönckeberg Mediasklerose. Sie ist definiert als Sklerose der Media großer und mittelgroßer muskulärer Arterien, betrifft jedoch meist die *Membrana elastica interna*, welche anatomisch der Intima zuzuordnen ist. Die Mönckeberg Mediasklerose verursacht keine Stenosen, bleibt meist asymptomatisch und kann gleichzeitig neben einer konventionellen Atherosklerose vorliegen [23, 24]. Seltenerer arterielle Gefäßpathologien umfassen beispielsweise die Transplantations-Arteriopathie oder Läsionen nach Ballonangioplastie oder Stenting.

Die Beschreibung zur Häufigkeit der einzelnen Entitäten lässt sich aufgrund uneinheitlicher Definitionen und mangelnder Trennschärfe zwischen den Unterformen der Arteriosklerose nicht exakt benennen.

### 1.2.2. **Pathogenese der Atherosklerose**

Atherosklerose ist ein kontinuierlicher Prozess arterieller Wandveränderungen mit Beginn in der frühen Kindheit. Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass die Pathogenese entscheidend durch ein dysfunktionales Endothel geprägt ist [25]. Endothelzellen bilden eine aktive Innenwandbeschichtung der Blutgefäße und dienen der Erhaltung hämodynamischer, hämostatischer, immunologischer und metabolischer Homöostase. Dysbalancen, bedingt durch proentzündliche Agonisten, beispielsweise Interleukin-1, Tumor-Nekrose-Faktor alpha, Endotoxine, oxidiertes *Low Density* Lipoprotein (oxLDL), *Advanced-Glycation-Endproducts*, oder biomechanische Faktoren, wie turbulenter Blutfluss, führen über Stimulation des Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B (*Nuclear Factor 'kappa-Light-Chain-Enhancer' of activated B-Cells*) zur Endothelzellaktivierung [25]. Eine gestörte Hämodynamik und Hypercholesterinämie sind dabei bedeutsame Triggerfaktoren [25, 26]. Der hämodynamische Einfluss zeigt sich durch Läsionsverteilung mit Prädilektion in Gebieten gestörtem Blutflusses und geringer Scherkräfte [25]. Laminare, nicht turbulente Strömungen stimulieren hingegen atheroprotektive Genmuster mit NF- $\kappa$ B Antagonisierung [25]. Die NF- $\kappa$ B stimulierte Endothelaktivierung mündet in einer funktionell und morphologischen Zellveränderung mit vasokonstriktivem, prothrombotischem und inflammatorischem Typus. Monozyten und T-Zellen migrieren – vermittelt durch multiple Reaktionskaskaden mit Zytokinen, Wachstumsfaktoren und reaktiven Sauerstoffspezies – in die Intima. Dies bewirkt ein proinflammatorisches Milieu mit Erhöhung der endothelialen Permeabilität und beschleunigter intimaler Aufnahme und Oxidation cholesterinhaltiger Lipoproteine [25, 27]. Mediatoren verstärken die Oxidation intimaler *Low Density* Lipoproteine (LDL) durch Spaltung gebundener Antioxidantien und verlängerter Verweildauer durch Bindung an Endothel- und glatten Muskelzellen [27, 28]. Eine Hypercholesterinämie bedingt weiter eine vermehrte Monozyten-Zirkulation mit entsprechend erhöhter intimaler Migrationswahrscheinlichkeit [27]. Eingewanderte Monozyten differenzieren zu mit *Scavenger-Rezeptoren* ausgestatteten Makrophagen [29], die oxLDL aufnehmen [30]. Dieses proentzündliche Milieu ist durch erhöhte Spiegel von endothelial freigesetztem Interleukin-6 und subklinisch erhöhtem C-reaktivem-Protein systemisch nachweisbar [25].



Aufgrund der zentralen Rolle des Entzündungsprozesses wurde die lange geltende „*Response-to-Injury Hypothesis*“ zur „*Inflammatory Hypothesis*“ umformuliert [25]. Eine länger anhaltende endotheliale Entzündung führt zu fortwährender Leukozyten- und LDL-Migration. LDL wird weiter oxidiert, aggregiert und von Makrophagen über CD36 (*Cluster of Differentiation 36*) und *Scavenger-Rezeptoren* aufgenommen, deren Expression durch Tumor-Nekrose-Faktor alpha hochreguliert wird [31]. Ziel der oxLDL Aufnahme ist die Reduktion intimaler Entzündung durch modifizierte Lipide [28]. Unter proatherogenen Bedingungen kommt es zu Cholesterinester-Überladung der Makrophagen, welche sich nachfolgend zu Schaumzellen umwandeln [31, 32]. Unter physiologischen Rahmenbedingungen wäre die LDL Aufnahme auf eine Apolipoprotein-B Rezeptoren vermittelte Interaktion mit Rückkopplungshemmung zur Vorbeugung einer Überladung der Makrophagen begrenzt. Diese Rückkopplung zeigt sich bei Scavenger Rezeptoren nicht [33]. Ein Aufrechterhalten endothelialer Aktivierung führt zur Ausbildung erster atherosklerotischer Läsionen, Typ I gemäß der *American Heart Association* (AHA) [28, 34]. Diese sind durch erhöhte Anzahl gruppierter intimaler Makrophagen und Schaumzellen definiert, jedoch nur mikroskopisch oder chemisch nachweisbar [34]. In der weiteren Entwicklung entstehen kleine, flache Lipidflecken, welche im Verlauf konfluieren, gestreckte Streifen bilden und *Fatty Streaks* genannt werden. Sie entsprechen Typ II Läsionen, sind makroskopisch sichtbar, nicht erhaben und zeigen mikroskopisch intimal beschränkte Veränderungen geschichteter Schaumzellen, geringe Mengen extrazellulärer Fetttröpfchen und Fettansammlungen in glatten Muskelzellen und T-Zellen [26, 33, 34]. Sowohl Läsionen des Typs I und II gelten als frühe Läsionen und verursachen, im Gegensatz zu fortgeschrittenen Läsionen keine Komplikationen. Frühe Läsionen lassen sich bereits im Kindesalter nachweisen. Fortgeschrittene Läsionen Typ IV bis VI, die in der Regel erst ab der dritten Dekade auftreten, führen zu intimaler Deformation mit Beteiligung der Media und Adventitia [34, 35]. Der Übergang von früher zu fortgeschrittener Läsion ist durch die intermediäre Läsion vom Typ III definiert. Dabei handelt es sich um Proatherome mit intimaler Dehnung und Zunahme extrazellulärer Lipide [34]. Das Zugrundegehen überladener Schaumzellen, die Akkumulation nekrotischer Zelltrümmer und Lipiden und die Konfluenz von Typ III Läsionen bedingt das Entstehen von Typ

IV Läsionen, welche durch abgrenzbare Atherome mit nekrotischem Lipidkern bei intimaler Zerstörung definiert sind [27, 33, 35]. Fibrosierung und Bildung einer fibrösen Kappe markiert den Progress zur Läsion Typs V, mit Unterscheidung des fibroatheromatösen Typs Va, des vollständig fibrosierten Typs Vc und des verkalkten Typs Vb [35]. Ursächlich ist eine signifikante intimale Migration und Proliferation glatter Muskelzellen mit fibroblastartiger Zelltypveränderung, analog zu Wundheilungsprozessen [33, 35, 36]. Fibrosierung konsolidiert zwar das Gewebe, führt jedoch durch Ausdehnung und Veränderung der Gewebeeigenschaften auch zu veränderter Hämodynamik, medialer Kompression und Diffusionsstreckenverlängerung, zu mechanischer und ischämischer Wandschwächung, etwaiger Aneurysmabildung und Neovaskularisation mit Leukozyten- und Lipidmigration, sowie erhöhter Gefahr für Mikrohäorrhagien [26, 35, 37]. Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Osteoporose und Menopause führen nebst einer fibroblastenartigen auch zu einer osteoblasten- und chondrozytenartigen Zelltypveränderung glatter Muskelzellen. Die Folgen sind Läsionsverkalkungen, ähnlich der endochondralen Ossifikation [35, 38-40]. Klinisch destabilisieren Verkalkungen durch Grenzflächen zwischen sklerosierten und weichen Läsionsbereichen [40, 41]. Im Vergleich zu beginnenden Läsionen mit einheitlichem Verlauf präsentieren sich fortgeschrittene Läsionen variabel und im zeitlichen Verlauf sehr dynamisch [26, 35]. Gemeinsame Charakteristika sind der intimale Strukturverlust, chronisch vaskuläre Entzündung, repetitive lokale Heilungsversuche, Verdickung und Deformation der Gefäßwand mit beginnender intraluminaler Ausdehnung [26, 35]. Fortgeschrittene Läsionen Typ IV und V sind potentiell instabil und anfällig für Komplikationen mit Progress zu komplizierten Plaques, Typ VI [35].

Man unterscheidet zwischen akuten Komplikationen, im Sinne eines Gefäßverschlusses, einer Dissektion oder Ruptur und chronischen Beschwerden wie Gefäßstenose oder Aneurysma-Bildung [26]. Auf Basis eines, durch instabil werdende Plaques, steigendem Risikos akuter Komplikationen wurde das Konzept „vulnerable Plaque“ postuliert [42]. Der Großteil kardiovaskulärer Erstereignisse betrifft bis dato asymptomatische Individuen durch akute Läsionskomplikationen [26, 42]. Pathophysiologisch wird dies durch vorab kaum identifizierbare Vulnerabilisierung atherosklerotischer Plaques erklärt. Man

unterscheidet zwischen intrinsischen und extrinsischen Faktoren einer akuten Plaqueveränderung. Intrinsische Faktoren beziehen sich auf das Läsionsmilieu, dessen Stabilität durch den strukturellen Aufbau und die Balance zwischen Proteasen und Protease-Hemmern bestimmt wird. Glatte Muskelzellen stabilisieren durch Produktion von Kollagen und *Tissue Inhibitors of Metalloproteinases*. Schaumzellen und T-Zellen destabilisieren durch matrixdegenerierende Proteinase und Hemmung von glatten Muskelzellen [26, 27, 33, 43]. Extrinsisch wichtige Faktoren sind Hämodynamik und Thrombozytenreagibilität, welche lokal oder systemisch wirken und zum Beispiel durch sympathische Aktivität oder Infektionen moduliert werden [26, 33]. Akute Plaqueveränderungen lassen sich in oberflächliche Erosionen und Ulzerationen mit Exposition der thrombogenen Basalmembran, Plaquefissuren und -rupturen mit Exposition thrombogener Bestandteile des Plaquesinneren und Plaque Einblutungen mit Volumenzunahme, Stenosierung oder Ruptur einteilen [26].

Die gesunde Gefäßwand verfügt über fibrinolytische und antithrombotische Mechanismen, welche in dysfunktionalem Endothel rasch erschöpft sind [27]. Integritätsverluste beginnen an Schwachstellen, wobei die fibröse Kappe entscheidend ist [26, 27, 33]. Rupturstellen bilden einen Nidus für Thromben. Je nach Ausmaß führt dies zu einem partiellen bis kompletten Gefäßverschluss mit variabler Klinik von fehlender Symptomatik, über episodische Ischämie, bis zum akuten Infarkt [26, 27]. Bei Überleben wird der Thrombus organisiert und in die wachsende Plaque inkorporiert. Mikroembolien durch Plaquematerial, im Sinne von Cholesterienembolien oder Thrombembolien sind häufig [26, 33]. Die druck- und ischämiebedingte Media-Atrophie mit Verlust elastischer Fasern und aneurysmatischer Weitung kann ebenfalls, zum Beispiel im Sinne einer Gefäßdissektion durch Ruptur geschwächter Gefäßwände, akut komplizieren [26, 33]. Einblutungen entstehen durch Ruptur fibröser Kappen oder neovaskularisierter Gefäße innerhalb der Plaque mit Plaque-Expansion und eventueller Ruptur [26, 27].

Neben Akutkomplikationen bedingt die Atherogenese schwerwiegende chronische Leiden. Diese beginnen mit abluminalem Wachstum durch medialer Disintegrität bei erhaltener Lumengröße, was eine asymptomatische Klinik und Risikounterschätzung durch Arteriographie erklärt [26, 27]. Die intraluminale Expansion mit gradueller Stenosierung tritt erst später im Krankheitsverlauf auf.

Erreichen einer kritischen Stenose führt zu verminderter Durchblutung und ischämisch bedingter Schädigung [26, 27]. Die Symptomatik ist in diesem Stadium häufig noch stabil. Der koronar kritische Schwellenwert liegt bei circa 70% Querschnittverringering und kann unter Anstrengung oder Stress reproduzierbare Brustschmerzen verursachen. Andere Beispiele sind die Angina abdominalis, ischämische Enzephalopathie oder Claudicatio intermittens bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Stenotische Auswirkungen sind abhängig vom Versorgungstyp und metabolischen Bedarf betroffener Gewebe [26]. Eine vollständige Okklusion führt nicht zwangsläufig zum Infarkt. Chronische Hypoxie induziert eine Kollateralgefäßbildung, welche die Konsequenzen eines akuten Verschlusses massiv mildern kann [27]. Im Gegensatz dazu sind akute Koronarereignisse häufig durch Ruptur einer instabilen Plaque bedingt, die unbehandelt in massiven Infarzierungen münden, sofern sie kaum kollateralisierte Gefäßstromgebiete betreffen [27].

### **1.2.3. Risikofaktoren der Atherosklerose**

Der Mitte des 20. Jahrhunderts beginnende Anstieg kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität, ohne bis dato etablierter Präventions- und Therapiestrategien, ebnete den Weg der bis heute andauernde FHS [4-7]. Man stellte epidemiologische Assoziationen zwischen untersuchten Charakteristika und kardiovaskulären Erkrankungen, respektive atherosklerotischen Veränderungen her [3]. 1961 prägten Kannel *et al.* den Begriff „*Risk Factor*“ [44, 45]. Darunter versteht man eine kausale, therapierbare Verbindung zwischen einem Vorläuferfaktor und einem klinischen Ereignis. Aus der FHS wurde zweifelsfrei abgeleitet, dass zwischen der Anzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren, der Schwere atherosklerotischer Läsionen und der kardiovaskulär bedingten Morbidität und Mortalität eine Kausalkette besteht [46]. Der erste Versuch einer Risikofunktion erschien 1967 [47], eine erste Risikoprofilanalyse 1976 [48], die erste Version des FRS 1998 [11].

Ein europäisches Pendant zur kardiovaskulären Risikoevaluation wurde im Rahmen der *Joint Task Force on Coronary Prevention* der ESC, der *European Atherosclerosis Society* (EAS) und der europäischen Gesellschaft für Hypertonie im Jahre 1994, basierend auf der Risikofunktion der FHS ins Leben gerufen [10, 12, 13]. Durch das Zusammentragen großer europäischer Kohortenstudien entwickelte sich im Rahmen weiterer *Joint Task Forces on Coronary Prevention*

das SCORE Projekt mit den vorerst für Europa und im Verlauf für einzelne europäische Länder bis heute gültigen und anerkannten SCORE Charts [13-15, 49].

Risikofaktoren für Atherosklerose, respektive kardiovaskuläre Erkrankungen lassen sich in modifizierbare und nicht modifizierbare, konstitutionelle Faktoren einteilen [26].

Zu den konstitutionellen Risikofaktoren zählen höheres Lebensalter, männliches Geschlecht, Menopause, genetische Anomalien und familiäre Belastung. Genetische Anomalien gelten als wichtigster unabhängiger Risikofaktor für Atherosklerose [26]. Modifizierbare Faktoren gelten als Hebel kardiovaskulärer Prävention und Therapie. Ihnen wird insbesondere die Hyperlipidämie, die Hypertonie, das Zigarettenrauchen, Diabetes mellitus und Insulinresistenz, sowie ungesunder Lebensstil, aber auch eine Vielzahl weiterer Marker zugeordnet [26]. Störungen des Lipidstoffwechsels gehören zu den wichtigsten Risikofaktoren für Atherosklerose [27]. Insbesondere Cholesterin und Cholesterinester beschleunigen die Atherogenese. Der LDL-Spiegel zeigt eine signifikante Korrelation mit atherosklerotischen Plaques, wobei eine Plasmacholesterin-Reduktion mit verlangsamter atherosklerotischer Progression, mitunter Plaqueregression und kardiovaskulärer Risikoreduktion einhergeht [26]. Weiter steht die arterielle Hypertonie – mit kardialer Risikoerhöhung um circa 60% im Vergleich zur Normotonie und einer Prävalenz von 29% in der Allgemeinbevölkerung – im Fokus der zu modulierenden kardiovaskulären Risikofaktoren [26, 50].

Nebst den bereits erwähnten mechanisch-pathophysiologischen Auswirkungen eines Bluthochdrucks, spielt die häufig einhergehende Dysregulation des „Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems“ im Sinne eines negativ kardial-vaskulären Remodelings eine wichtige Rolle für kardiovaskuläre Morbidität [28]. Rauchen ist ein Risikofaktor für multiple Erkrankungen und erhöht die Mortalität um den Faktor drei, wobei das Bronchialkarzinom, COPD, CAD, andere Herzerkrankungen und Schlaganfall die häufigsten Ursachen sind [51, 52]. Rauchen wird durch andauernde Forschung fortwährend als ursächlich für bisher nicht im Zusammenhang diskutierte Erkrankungen bestätigt [53]. Weiter gibt es keine sichere Dosis bezüglich einer Tabakrauchexposition [53]. Hackshaw *et al.*

zeigten, dass das kardiovaskuläre Risiko einer Zigarette täglich etwa halb so hoch ist, wie das Rauchen von 20 Zigaretten pro Tag [54].

Ein zunehmend endemisches Problem des westlichen Lebensstils ist die steigende Prävalenz von Adipositas, Diabetes mellitus, Insulinresistenz und des metabolischen Syndroms [20, 55]. Die Mortalität unter Diabetikern ist maßgeblich durch Atherosklerose bedingt [27]. Diese wird mitunter durch eine diabetische Dyslipidämie mitbedingt, welche sich durch qualitativ und quantitativ veränderte Lipoproteine mit erhöhter Atherogenität auszeichnet [56, 57]. Als weitere zusätzliche, teils nicht kausal gesicherte Marker gelten Zustände einer Entzündung (C-reaktives-Protein), Lipoprotein a, Homozystein, Dysbalance verschiedener Hämostaseparameter, aber auch Risikofaktoren wie eine Typ A Persönlichkeit [26, 27]. Aufgrund eines sich meist subklinisch, über Jahrzehnte erstreckenden Prozesses der Atherogenese, ist das frühe Erkennen und mögliche Ausschalten von Risikofaktoren essentiell [58]. Neben klassischer Risikofaktoren wird die Atherogenese durch eine Reihe von Grunderkrankungen, insbesondere Nierenerkrankungen vorangetrieben [24].

### **1.3. Kardiovaskuläre Risikoscores**

Wie beschrieben, versteht sich Atherosklerose als Kontinuum mit individuellem Progress, welcher als Surrogat des kardiovaskulären Risikos gilt. Ein Abschätzen dieses Risikos wurde durch validierte Risikoscores, basierend auf traditionellen Risikofaktoren modelliert. Dies ermöglichte die Erarbeitung eines Qualifikationsprozesses zur Primär- und Sekundärprävention bei hohem und sehr hohem Risiko [15]. Für den europäischen Raum steht der ESC SCORE mit länderspezifischen Algorithmen im Fokus [49]. Ermittelt wird die Wahrscheinlichkeit eines tödlichen kardiovaskulären Ereignisses innerhalb der nächsten 10 Jahre. Die Wahrscheinlichkeit eines kardiovaskulären Ereignisses innerhalb der nächsten 10 Jahre (unabhängig von der Mortalität) ergibt sich durch Multiplikation des Risikos mit der Zahl drei für Männer, respektive vier für Frauen [59]. Zur Vereinfachung und Illustration werden Risikotabellen – aufgeteilt in *High Risk* und *Low Risk* Regionen – bereitgestellt. Algorithmen und Tabellen werden regelmäßig aktualisiert und validiert und können den Leitlinien entnommen werden [60]. Der optimale Zeitpunkt zur Erstevaluation wurde bei fehlender Evidenz bislang nicht geklärt. Europäische Gesellschaften empfehlen ein „Screening“ (Filteruntersuchung) mit regelmäßigen Verlaufskontrollen für

Personen ohne bekannte Risikofaktoren ab dem 40. Lebensjahr für Männer bzw. ab dem 50. Lebensjahr für Frauen [15].

#### **1.4. Kardiovaskuläre Prävention**

Antonovsky beschrieb Prävention als Gesundheitsförderung durch Stärkung von Ressourcen und Schutzfaktoren in der Gegenwart, zur Vermeidung unerwünschter Krankheiten in der Zukunft und begründete das Salutogenesemodell [61]. Caplan kategorisierte Prävention nach Interventionszeitpunkt: Primärprävention als Maßnahme zur Inzidenzreduktion vor Beginn einer Erkrankung, Sekundärprävention zur Intervention nach Früherkennung asymptomatischer Erkrankungen, Tertiärprävention nach klinischer Manifestation von Erkrankungen [61]. Einen wichtigen Einwand erbrachte Rose durch sein postuliertes Präventionsparadox. Er zeigte, dass der Effekt durch Primärprävention auf Populationsebene den größten Gesamtnutzen erbrächte, der individuelle Nutzen am stärksten durch Sekundärprävention erreicht würde [59, 61]. Cooney schlussfolgerte in einer jüngeren Publikation, dass sich die Vorteile beider Ansätze mit Netto-Benefit nutzen ließen [62]. Auf kardiovaskuläre Gesundheit übertragen dient die Primärprophylaxe der Vermeidung klinisch manifester kardiovaskulärer Erkrankungen oder Ereignissen, die Sekundärprophylaxe der Minimierung von Krankheitsprogress oder Sekundärereignissen bei etablierter Erkrankung [60, 63, 64]. Die Indikation zur Primärprävention wird mittels Risikoscores und ergänzender Tabellen, die Indikation zur Sekundärprävention mittels persönlicher Anamnese gestellt [15]. Die Umsetzung der Primärprävention wird durch multimodale Konzepte mit risikoadaptierten Zielwerten therapeutisch gestaltet: Lebensstiladaptation, insbesondere Rauchstopp, ausreichend Bewegung und gesunde Ernährung, gegebenenfalls pharmakologische Einstellung kardiovaskulärer Risikofaktoren und Statintherapie [15, 59, 60].

Bis vor kurzem waren Thrombozytenaggregationshemmer eine pharmakologische Option der Primärprävention, welche gemäß neuer Evidenz der Sekundärprävention vorbehalten sind [60, 65-70]. Dieser Paradigmenwechsel findet sich auch in der Leitlinie für periphere arterielle Verschlusskrankheit wieder, in welcher Thrombozytenaggregationshemmer ab dato nicht weiter nach Diagnosestellung, sondern ab symptomatischem Stadium empfohlen werden [71]. Nebst Thrombozytenaggregationshemmung wurde

sekundärprophylaktisch zuletzt eine additiv niedrig dosierte orale Antikoagulation als Option der stabilen kardiovaskulären Erkrankung im Rahmen des COMPASS Trial diskutiert [72]. Ergänzend gibt es krankheitsspezifische Empfehlungen. Verbesserungspotential läge insgesamt jedoch vor allem in der ärztlichen Umsetzung von Empfehlungen und in der Patientencompliance [21].

Die Leitlinie der ESC 2019 gibt folgende allgemeine Empfehlungen: Von einer Rauchexposition wird generell abgeraten. Bezüglich der Ernährung empfohlen sind Vollkornprodukte, Gemüse, Obst und Fisch, während gesättigte Fettsäuren zu reduzieren sind. Weiter wird ein moderater Bewegungsumfang von 3,5–7 Stunden pro Woche empfohlen. In Zusammenhang damit wird ein *Body-Mass-Index* (BMI) zwischen 20–25 kg/m<sup>2</sup> bei einem Hüftumfang von <94cm für Männer und <80 cm für Frauen empfohlen. Bezüglich des Blutdrucks wird ein Druck <140/90 mmHg empfohlen. Bezüglich des Serum-LDL wird für Individuen mit niedrigem Risiko (*SCORE* <1%) ein Spiegel <116 mg/dl, für Individuen mit moderatem Risiko (*SCORE* >1–5%, *Diabetes mellitus Typ 1 und <35 Jahre, respektive Typ 2 und <50 Jahre bei Diagnose vor <10 Jahren*) ein Spiegel <100 mg/dl, für Individuen mit hohem Risiko (*SCORE* >5–10%, *relevant erhöhter einzelner Risikofaktor (LDL >190 mg/dl, Triglyzeride >310 mg/dl, Blutdruck ≥180/110 mmHg), positive Familienanamnese, chronische Nierenfunktionseinschränkung KDIGO 3, Diabetes mellitus mit Endorganschaden oder Diagnose vor ≥10 Jahren*) ein Spiegel <70 mg/dl oder eine Reduktion ≥50% und für Individuen mit sehr hohem Risiko (*Etablierte kardiovaskuläre Erkrankung: Diagnose klinisch oder in Bildgebung; SCORE >10%, positive Familienanamnese plus eines weiteren Risikofaktors, chronische Nierenfunktionseinschränkung KDIGO 4–5, Diabetes mellitus mit Endorganschaden und mindestens drei weiteren Risikofaktoren oder Typ 1 Diagnose vor >20 Jahren*) ein Spiegel <55 mg/dl oder eine Reduktion ≥50% empfohlen. Bei Nichterreichen der Zielwerte mittels Lebensstiländerung würde sich in der Primärprävention der Einsatz eines Statins empfehlen. Bezüglich der Serum-Triglyzeride gibt es die Empfehlung eines Spiegels <150 mg/dl, jedoch keinen definierten Zielwert. Bezüglich des Diabetes mellitus wird ein HbA1c <7% empfohlen. Weitere Details können der Leitlinie entnommen werden [60].

Ergänzend zur Ernährungstherapie zeigte sich in entsprechenden Meta-Analysen kein Nutzen und teilweise sogar eine erhöhte Gesamtmortalität durch



Nahrungsergänzungsmittel und Vitamine. Die Studien untersuchten Vitamin D bezüglich eines präventiven Nutzens vor malignen und kardiovaskulären Erkrankungen und Ereignissen [73], Folsäure, B-Vitamine, Vitamin C, Vitamin D,  $\beta$ -Caroten, Calcium, Selenium, Niacin, Multivitamine und Antioxidantien zur Prophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen und Reduktion der Gesamtmortalität [74]. Empfohlen wird eine mediterrane Diät mit frischen, insbesondere pflanzlichen Lebensmitteln wie Gemüse, Olivenöl und Nüssen. Diese erwies sich gegenüber fettarmen Diäten überlegen [59, 75].

Ergänzend zur Statintherapie in der Primärprävention ist anzumerken, dass die Empfehlungen zur Indikation in den europäischen Leitlinien 2019, wie bereits vorab in den amerikanischen Leitlinien 2013, ausgeweitet wurden und sich diesbezüglich auf die Studienergebnissen der *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration* bezogen [60, 76-78].

Für das in dieser Arbeit untersuchte Kollektiv mit detektierter asymptomatischer Plaque entspräche die Therapie einer Primärprävention für Hochrisikopatienten. Diese würden für eine Lebensstilintervention, pharmakologische Einstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren und Statintherapie qualifizieren [15, 60].

### **1.5. Bildgebung und Screening in der präventiven Kardiologie**

Neben Risikoscores nimmt die kardiovaskuläre Bildgebung zunehmend einen wichtigen Stellwert zur Risikoevaluation ein. Dazu zählen z. B. die kardiale Computer- und Magnetresonanztomographie, die Myokardperfusionsszintigraphie, die Arteriographie, die Echokardiographie oder der Gefäßultraschall. Überwiegend werden diese zur Beurteilung fortgeschrittener Erkrankungen, aufgrund hoher Kosten oder Risiken, im Sinne von Strahlung oder Invasivität, zunehmend jedoch auch zur Primärdiagnostik eingesetzt [59]. Die nichtinvasive Untersuchung arterieller Gefäße mittels Ultraschall stellt eine interessante Untersuchungsmodalität der präventiven Kardiologie dar. Unterschiedliche Messmethoden sind beschrieben [79].

Initial war das Screening mittels Gefäßultraschall auf Vorliegen von asymptomatischen Karotisstenosen zur Indikationsstellung von Operationen oder Interventionen der Standard [80, 81]. Pharmakologische Prävention führte mit besserem Nutzen-Risiko-Verhältnis gegenüber invasiven Eingriffen zur Verdrängung dieser Untersuchung [82-85]. Allerdings fand dann das Konzept

eines vaskulären Screenings auf subklinische Atherosklerose durch Messung der Intima-Media Dicke (IMT) und Detektion von Plaques zunehmende Verbreitung und Akzeptanz, und fand zeitweise Eingang in die internationalen Leitlinien [60, 86-88]. Die Messung der Karotis-IMT (CIMT) verlor jedoch zuletzt an Bedeutung [15, 89], da trotz des etablierten Zusammenhangs zwischen der IMT und kardiovaskulären Ereignissen [90-93] der Zusatznutzen einer CIMT-Messung, also additiv zur Bestimmung herkömmlicher Risikoscores, als gering eingestuft wurde [94, 95]. Die Vermessung von Plaques hingegen zeigte sich der CIMT-Messung reproduzierbar überlegen [96-98].

Die ESC Leitlinien zum Management von Dyslipidämien empfahlen erstmals im Jahre 2019 ein „Plaque-Screening“ (Filteruntersuchung zur Detektion von Atherosklerose) der Karotis- und Femoralarterien mittels Ultraschall (Level B, Class IIa) zur Risikostratifizierung. Empfohlen wurde es für Patienten mit niedrigem bis moderatem Risiko bei Nichterreichen des LDL-Ziels durch Lebensstilintervention, alternativ zu einer kardialen CT-Untersuchung (Level B, Class IIb). Beide Modalitäten erwiesen sich prädiktiv für kardiovaskuläre Ereignisse [60].

## **1.6. Studienziele und Arbeitshypothesen**

Ziele der vorliegenden Arbeit waren:

- 1.) die Prävalenz subklinischer atherosklerotischer Plaques der Karotis- und Femoralarterien in der Allgemeinbevölkerung zu ermitteln (*Kapitel 3.3*),
- 2.) den Nutzen einer Femoralarterienuntersuchung zusätzlich zur etablierten Karotisarterienuntersuchung zu analysieren (*Kapitel 3.3*),
- 3.) den Einfluss traditioneller kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die Plaqueprävalenz zu untersuchen (*Kapitel 3.4*), und
- 4.) die Übereinstimmung zwischen dem ESC SCORE und dem Ultraschall-basiertem Plaque-Status als Risiko-Surrogat zur Identifizierung von Probanden mit vermeintlich hohem kardiovaskulärem Risiko (*High Risk*) zu quantifizieren (*Kapitel 3.5*).

Entsprechend lauteten die Arbeitshypothesen dieser Projektarbeit:

- Die Plaqueprävalenz der Allgemeinbevölkerung von Würzburg ist vergleichbar mit den Ergebnissen anderer, im Hinblick auf Design und Plaquedefinition vergleichbarer Studien.
- Die ergänzende Femoralarterienuntersuchung bietet einen Zusatznutzen im Vergleich zur alleinigen Karotisarterienuntersuchung.
- Die Plaqueprävalenz ist signifikant und geschlechtsspezifisch mit traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert.
- Es besteht eine Konkordanz zwischen der Risikoklassifizierung des ESC SCOREs und den Ergebnissen der Gefäß-Ultraschalluntersuchung (Plaque-Screening).

## **2. Methoden**

### **2.1. STAAB Kohortenstudie**

Die vorliegende Projektarbeit war Teil der populationsbasierten prospektiven STAAB Kohortenstudie<sup>1</sup>. Zielsetzung der STAAB Studie war es, die Prävalenz und Inzidenz von Vorstufen der Herzinsuffizienz (Stadien A und B gemäß der AHA/ACC Klassifikation [99, 100]) in der Allgemeinbevölkerung zu beschreiben. Im Mittelpunkt stand die Beobachtung des natürlichen Verlaufs von Krankheitsentstehung und Progress, von einer asymptomatisch, kardialen Dysfunktion zur symptomatischen Herzschwäche. Einschlusskriterien waren Alter zwischen 30 und 79 Jahren und Hauptwohnsitz im Landkreis Würzburg. Ausschlusskriterien war eine bereits diagnostizierte Herzinsuffizienz (Stadium C oder D [99-102]). Studienbeginn war Dezember 2013. Der geplante Probandenumfang war n=5000. Die Auswahl der Studienteilnehmer erfolgte geschlechts- und altersstratifiziert über das Einwohnermeldeamt [101].

Eingeladene Probanden wurden über die Studie und durchzuführende Untersuchungen informiert und aufgeklärt. Alle Probanden unterschrieben vor Untersuchungsbeginn eine Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie. Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg stimmte der Studie mit dem Votum #98/13 zu.

---

<sup>1</sup> STAAB: STAAB Kohortenstudie – Häufigkeit und Einflussfaktoren auf frühe STAdien A und B der Herzinsuffizienz in der Bevölkerung

Die im Rahmen der Studie durchgeführte Basisuntersuchung beinhaltete ein Grundmodul, sowie quantitativ begrenzte Zusatzmodule [101]. Das Grundmodul, bestehend aus Fragebögen, körperlichen Untersuchungen und Laboranalysen erhob Daten bezüglich der allgemeinen und kardiologischen Krankengeschichte, der Anthropometrie, der kardialen Funktion, des kardiovaskulären Status und weiterer Baseline-Parameter [101]. Zusatzmodule boten Raum zur Ergänzung weiterer Untersuchungen in Subgruppen. Diese wurden für ca. 20% der Studienteilnehmer geplant und während des normalen Ablaufs der Basisuntersuchungen durchgeführt. Die jeweils erforderliche exakte Stichprobengröße wurde mittels Poweranalysen vorab berechnet [101]. Weitere Details bezüglich Studiendesign der STAAB Kohortenstudie finden sich in der Publikation von Wagner *et al.* [101].

## **2.2. Auswahl der Studienpopulation**

Die vorliegende Arbeit adressierte die Analyse und Interpretation des Zusatzmoduls Plaque-Screening der STAAB Kohortenstudie. Dieses Modul wurde prospektiv im Rahmen der STAAB Kohortenstudie als Querschnitterhebung geplant.

Bezugnehmend auf das primäre Studienziel „Assoziation zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und Plaqueprävalenz“ wurde ein Stichprobenumfang von 250 Probanden, mit der Zielsetzung einer Power von  $\geq 80\%$  (beta 20%, alpha 5%) gemäß in der Literatur beschriebener Daten (*Tabelle 1*) festgelegt. Da die Altersstrata zwischen der STAAB Kohorte (30–79 Jahre) und dem ESC SCORE Algorithmus (40–69 Jahre) differierten, wurden 320 Probanden der STAAB Kohorte im Zeitraum vom 09.10.2015 bis zum 28.06.2016 untersucht (Basisuntersuchungen und Zusatzmodul Plaque-Screening) [101]. 11 Probanden wurden aufgrund inkonklusiver Daten oder eines zurückgezogenen schriftlichen Einverständnisses von der Studie ausgeschlossen. Weitere 59 Probanden der Alterstrata 30–39 Jahre und 70–79 Jahre wurden aufgrund der Einschlusskriterien des ESC SCORE (Alter 40–69 Jahre) ausgeschlossen. Insgesamt standen  $n=250$  Probanden für die Auswertung zur Verfügung [49].

Tabelle 1: Vergleichsdaten Effektstärke, Power, Stichprobenumfang

<b>Vergleichsdaten von Fernández-Friera et al. [103]</b>		
<b>Jegliche Plaque</b>		
Raucher ja/nein	76% / 59%, n=236, r=0.195, 1-β=80%	
Dyslipidämie ja/nein	73% / 55%, n=220, r=0.314, 1-β=80%	
Hypertonie ja/nein	78% / 60%, n=204, r=0.181, 1-β=80%	
Diabetes ja/nein	89% / 62%, n=78, r=0.188, 1-β=80%	
Adipositas ja/nein	71% / 61%, n = 702, r=0.106, 1-β=80%	
SCORE Low Risk ja/nein	52% / 90%, n=56, r=0.419, 1-β=91%	
	<b>Karotisplaque</b>	<b>Femoralplaque</b>
SCORE Low Risk ja/nein	27% / 52%, n=118 r=0.256, 1-β=81%	38% / 77%, n=48 r=0.394, 1-β=81%
<b>Vergleichsdaten von Lucatelli et al. [104]</b>		
	<b>Karotisplaque</b>	<b>Femoralplaque</b>
Raucher ja/nein	38% / 22%, n=256 r=0.175, 1-β=80%	47% / 33%, n=382 r =0.143, 1-β=80%
Dyslipidämie ja/nein	49% / 25%, n=124 r=0.249, 1-β=80%	70% / 32%, n=52 r=0.380, 1-β=81%
Hypertonie ja /nein	43% / 18%, n=104 r=0.271, 1-β=80%	55% / 28%, n=102 r=0.274, 1-β=80%
Adipositas ja/nein	17% / 42%, n=98 r=0.274, 1-β=79%	29% / 51%, n=131 r =0.225, 1-β=74%
Effektstärke (r, Pearson Produkt-Moment-Korrelation). Statistische Power (1-β).		

### 2.3. Untersuchungen und Datenerhebung

Alle für diese Projektarbeit ausgewählten Probanden durchliefen die Basisuntersuchung mit Grundmodul, sowie das Zusatzmodul Plaque-Screening. Die für diese Projektarbeit relevanten Untersuchungen und Parameter, sowie deren weitere Anwendung und Prozessierung werden im folgenden Abschnitt, gegliedert in „Grundmodul: Baseline-Charakteristika und traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren“, „Zusatzmodul Plaque-Screening“, „ESC SCORE Algorithmus“ und „Screening-Kaskade“ beschrieben.

#### 2.3.1. Grundmodul

Relevante Daten des Grundmoduls waren Baseline-Charakteristika und traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren. Diese wurden mittels standardisierter Fragebögen (Basis-Interview, Studienarzt-Interview,

Medikamentenliste), Untersuchungen (Blutentnahme, oraler Glukosetoleranztest, Anthropometrie, Gefäßsteifigkeitsmessung mittels Vascular Explorer®, Blutdruckmessung) und Laboranalysen (Zentrallabor Uniklinikum Würzburg) erhoben [101, 102].

Folgende Parameter wurden für die vorliegende Arbeit daraus zusammengetragen (Baseline-Charakteristika, *Tabelle 2 bis 4*): Geschlecht (weiblich/männlich), Alter (kontinuierlich), Größe (cm), Gewicht (kg), systolischer Blutdruck<sup>2</sup> (mmHg), diastolischer Blutdruck<sup>2</sup> (mmHg), antihypertensive Medikation (ja/nein), nüchtern Blutzucker (mmol/l), oraler Glukosetoleranztest<sup>3</sup> (OGTT) (mmol/l), HbA1c (%), antidiabetische Medikation (ja/nein), Gesamtcholesterin (mg/dl), *Low Density* Lipoproteine (LDL, mg/dl), *High Density* Lipoproteine (HDL, mg/dl), Triglyzeride (mg/dl), lipidsenkende Medikation (ja / nein), Raucherstatus (niemals geraucht/jemals geraucht), diagnostizierter Herzinfarkt (ja/nein), diagnostizierte Erkrankung der Herzkranzgefäße beziehungsweise Angina pectoris (ja/nein), diagnostizierte arterielle Verschlusskrankheit (ja/nein), diagnostizierter Schlaganfall (ja/nein) [101, 102]. Weiter wurden dichotome (ja/nein) kardiovaskuläre Risikofaktoren aus den aufgeführten Parametern generiert (ja  $\geq 1$  positives Kriterium): Raucher (*Raucher, Exraucher mit  $\geq 100$  Zigaretten kumulativ*), Hypertonie (*systolischer Blutdruck  $\geq 140$  mmHg, diastolischer Blutdruck  $\geq 90$  mmHg, antihypertensive Medikation*), Adipositas (*BMI (Gewicht/Größe<sup>2</sup>)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>*), Dyslipidämie (*LDL  $> 190$  mg/dl nach  $\geq 10$  Stunden Nahrungskarenz, lipidsenkende Medikation*), Diabetes mellitus (*nüchtern Blutzucker  $> 7,0$  mmol/l, OGTT  $> 11,1$  mmol/l, HbA1c  $> 6,5\%$ , antidiabetische Medikation*), kardiovaskuläre Vorerkrankung (*Diabetes mellitus (siehe dort), diagnostizierter Herzinfarkt, diagnostizierte Erkrankung der Herzkranzgefäße bzw. Angina pectoris, diagnostizierte arterielle*

---

<sup>2</sup> Es erfolgten drei Blutdruckmessungen im Sitzen (fünf Minuten Ruhezeit, Messungen im Abstand von zwei Minuten) und zwei Blutdruckmessungen im Liegen (zehn Minuten Ruhezeit, Messungen im Abstand von zwei Minuten). Eine Messung erfolgte generell mindestens 15 Minuten nach der Blutentnahme. Der niedrigste systolische und diastolische Blutdruckmesswert aus allen Messungen wurde verwandt.

<sup>3</sup> Der OGTT wurde freiwillig als Zusatzuntersuchung bis 11:00 Uhr angeboten. Die zweite Blutzuckermessung erfolgte zwei Stunden nach vollständiger Einnahme einer 75g Glukose-Trinklösung mittels einer zweiten venösen Blutentnahme 101. Wagner M., Tiffe T., Morbach C., Gelbrich G., Stork S. and Heuschmann P. U., *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, 102. *Protokoll Staab Version 1.6.*

*Verschlusskrankheit, diagnostizierter Schlaganfall*) [101, 102]. Aus diesen dichotomen kardiovaskulären Risikofaktoren wurde ein vereinfachtes kardiovaskuläres Risikoprofil abgeleitet: Risikostatus (*Risiko-frei entsprechend kein Risikofaktor, oder Risiko-positiv entsprechend  $\geq 1$  Risikofaktor*), Risikofaktorsumme (*0 Risikofaktoren, 1 Risikofaktor, 2 Risikofaktoren,  $>2$  Risikofaktoren*) [101, 102].

### **2.3.2. Zusatzmodul Plaque-Screening**

Das Zusatzmodul Plaque-Screening beinhaltete eine nicht-invasive Gefäßultraschalluntersuchung der Karotis- und Femoralarterien. Die Untersuchung wurde im B-Mode mittels eines 10 MHz Linearschallkopfes (8L-RS), angeschlossen an den Ultraschallcomputer *Vivid Q* der Firma *General Electric Healthcare*, durchgeführt. Beurteilt wurden vier arterielle Regionen: rechte und linke Karotisarterie, rechte und linke Femoralarterie. Die Gefäße wurden im Querschnitt lokalisiert, im Gefäßverlauf nach Unebenheiten und Plaques abgesucht und abschließend im Längsschnitt, enddiastolisch, via IMT-Messung der hinteren Gefäßwand (*Far Wall*) in drei Winkeleinstellungen beurteilt. Eine Gefäßregion wurden jeweils 1,5 cm proximal und 1,5 cm distal der Bifurkationen am Übergang der *Arteria carotis communis* in die *Arteria carotis intima et externa*, respektive der *Arteria femoralis* in die *Arteria femoralis profunda et superficialis* begutachtet. Eine lokale IMT Dicke von  $>1,5$  mm wurde gemäß der Mannheim Consensus als atherosklerotische Plaque definiert [105]. Eine Plaque wurde gemäß ihrer regionalen Erscheinung als Karotis- oder Femoralplaque bezeichnet. Abbildungen der untersuchten Gefäßregionen finden sich beispielhaft im *Kapitel 7.8*. Zur Einschätzung und Quantifizierung der systemischen atherosklerotischen Ausdehnung verwendeten wir den von Yerli *et al.* postulierten Begriff „*Atherosclerotic Burden Score*“ (ABS). Dieser beschreibt die Plaquelast als Summe der Plaque-positiven Gefäßregionen und bewegt sich zwischen null bis vier Punkte [106].

### **2.3.3. ESC SCORE Algorithmus**

Zur Evaluation des kardiovaskulären Risikos bedienten wir uns des SCORE Algorithmus der ESC adaptiert für Deutschland 2016, als validierten, standardisierten und etablierten Risikorechner [49]. Der ESC SCORE Algorithmus kalkuliert die Wahrscheinlichkeit für ein tödliches kardiovaskuläres

Ereignis innerhalb der nächsten 10 Jahre. Es ist länderspezifisch validiert und wird regelmäßig aktualisiert [49]. Ausschlusskriterien sind ein Alter <40 Jahren oder >69 Jahren und kardiovaskuläre Vorerkrankungen (Diabetes mellitus, periphere arterielle Verschlusskrankheit, erlebtes kardiovaskuläres Ereignisses: Myokardinfarkt, Schlaganfall) [49]. In Zusammenarbeit und mit freundlicher Unterstützung des Instituts für klinische Epidemiologie und Biometrie der Universität Würzburg (VR, IKE-B) konnte der für Deutschland adaptierte ESC SCORE Algorithmus 2016 auf die, die Einschlusskriterien erfüllenden Probanden<sup>4</sup> (n=220) angewendet werden. Die Probanden wurden gemäß der ESC Risikoklassifikation eingeteilt in „niedriges Risiko“ (<1%), „moderates Risiko“ (≥1 und <5%) und „hohes Risiko“ (≥5%).

### **2.3.4. Screening-Kaskade**

Zur Quantifizierung einer Übereinstimmung oder Diskrepanz bezüglich der Detektion von Probanden mit vermeintlich hohem kardiovaskulären Risiko (*High Risk*) zwischen der Risikoklassifizierung des ESC SCOREs und dem mittels Ultraschall erhobenen Plaque-Status wurde ein Reklassifizierungsmodell konzipiert. Dieses wurde als Stufen-Screening mit schrittweisem Hinzufügen von Untersuchungen geplant.

Die ESC SCORE Einteilung der die Einschlusskriterien erfüllenden 220 Probanden, fungierte als Ausgangspunkt. Anschließend folgten drei Screening-Stufen mit Reklassifizierung der initialen Risikogruppen. Stufe 1 beinhaltete eine erweiterte kardiovaskuläre Anamnese (Diabetes mellitus; periphere arterielle Verschlusskrankheit; kardiovaskuläres Ereignis: Myokardinfarkt, Schlaganfall) zur Re-Inklusion der, durch die ESC SCORE Kriterien ausgeschlossenen 30 Probanden. Diese wurden gemäß der Leitlinien der ESC und EAS für Lipidmanagement, als auch der Leitlinie zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen in klinischer Praxis 2016 der Gruppe mit hohem Risiko zugeteilt [15, 107]. Die weiteren Stufen der Screening-Kaskade bezogen sich auf die Gefäßultraschalluntersuchung. Stufe 2 entsprach der Karotisarterien-, Stufe 3 der Femoralarterienuntersuchung. Gemäß der zitierten Leitlinien der ESC und EAS wurden Probanden mit detektierter atherosklerotischer Plaques der

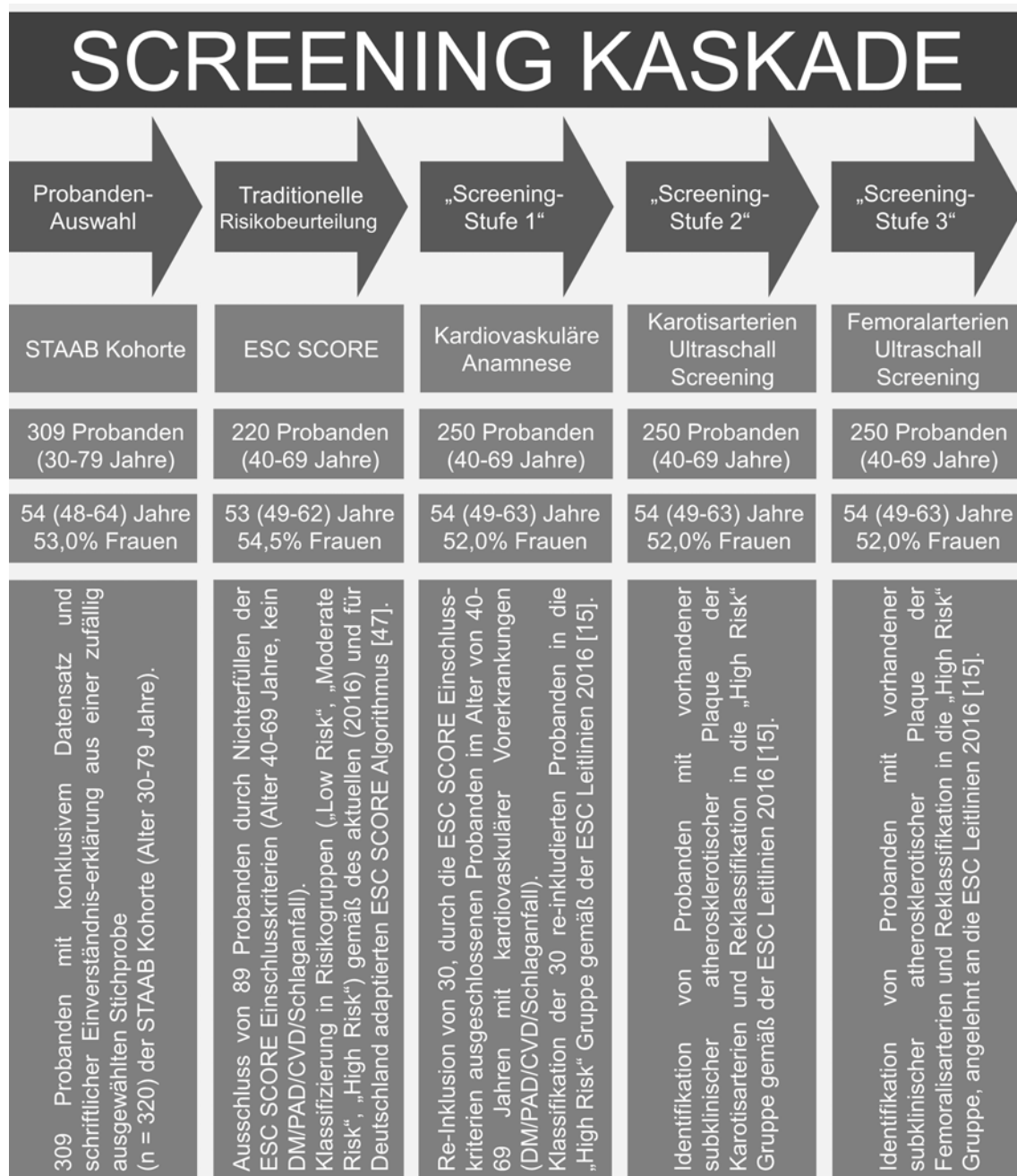
---

<sup>4</sup> Nach endgültigem Ausschluss von 59 Probanden der Altersstrata <40 und >69 Jahre, nach intermittierendem Ausschluss von 30 Probanden aufgrund kardiovaskulärer Vorerkrankungen mit Re-Inkludierung im Verlauf der Screening-Kaskade (*Kapitel 2.3.4*).



Karotisarterien der Gruppe mit hohem Risiko zugeteilt [15, 107]. Die Ergebnisse der Reklassifizierung bezogen sich, wenn nicht explizit anders erwähnt, auf den Vergleich zwischen Screening-Stufe 1 (n=250) und Screening-Stufe 2 (n=250), respektive Screening-Stufe 3 (n=250). *Abbildung 1* (Screening-Kaskade) illustriert die Probandenauswahl und Screening-Stufen.

*Abbildung 1: Übersicht – Probandenselektion und Screening-Kaskade*



## **2.4. Qualitätssicherung**

Die Qualitätssicherung der STAAB Kohortenstudie wurde durch eine enge Zusammenarbeit eines epidemiologischen (Institut für klinische Epidemiologie und Biometrie (IKE-B) der Universität Würzburg) und eines klinischen (Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz der Universitätsklinik Würzburg) Institutes gewährleistet. Der Forschungsauftrag wurde durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung unterstützt (#01EO104 und #01EO1504). Die Datenerhebung wurde gemäß standardisierter Abläufe mittels festgelegten Standardvorgehensweisen (*Standard Operating Procedures*) durchgeführt. Die spezifische Datenerhebung jedes Moduls basierte auf einer spezifischen *Standard Operating Procedure* und wurde von ausgebildetem und zertifiziertem Personal durchgeführt [101]. Die Laboruntersuchungen wurden durch das Zentrallabor des Universitätsklinikums Würzburg analysiert [101]. Alle zur STAAB Kohortenstudie gehörenden Module wurden Qualitätskontrollen unterzogen. Das für diese Arbeit hervorzuhebende Zusatzmodul Plaque-Screening wurde durch, in der Sonographie ausgebildetes Personal durchgeführt, welches für diese Untersuchung spezifisch durch einen unabhängigen Experten (RM, University medical Center Utrecht) der Universität Utrecht geschult und zertifiziert wurde. Ein standardisiertes, obligates Validierungsprogramm zur Ausbildung im Bereich Gefäßultraschall gab es bis dato nicht. Das hier berichtete Protokoll (*Kapitel 2.3.2*) entsprach den empfohlenen Qualitätskriterien [87, 108].

Analysen zur Reproduzierbarkeit der Gefäßuntersuchungen wurden an 20 randomisiert ausgewählten Probanden durchgeführt, welche gemäß des oben beschriebenen Protokolls und zusätzlich, nach Zustimmung durch einen zweiten Untersucher, unabhängig der ersten Untersuchung nachuntersucht wurden. Beide Untersuchungen wurden am selben Tag durchgeführt. Die Ultraschall-Aufnahmen beider Untersuchungen wurden jeweils durch dieselben beiden Untersucher unabhängig und separat voneinander gesichtet und ausgewertet.

## **2.5. Datenauswertung und Statistik**

Ziel der Auswertungen war es, die Assoziation zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und atherosklerotischen Plaques zu untersuchen. Risikofaktoren sollten separat und in Abhängigkeit anderer Faktoren, als auch als Risikoprofile, im Sinne eines Risikostatus („Risiko-frei“ versus „Risiko-positiv“), einer

Risikofaktorsumme ( $0/1/2/>2$ ) und der kalkulierten ESC SCORE Risikoklassen berücksichtigt werden. Atherosklerotische Plaques sollten gebietsspezifisch analysiert werden. Eine Adjustierung für Alter und Geschlecht in den Analysen war vorgesehen. Die Ergebnisse sollten eine geschlechts- und gebietsspezifische Bewertung des Einflusses traditioneller Risikofaktoren, des Stellenwerts der Femoraluntersuchung, und der empfohlenen Präventions- und Prädiktionsstrategien zulassen.

Die statistischen Analysen wurden durch JK am DZHI durchgeführt, sowie durch eine Mathematikerin (VR) am Institut für klinische Epidemiologie und Biometrie supervidiert. Alle statistischen Analysen wurden mittels IBM SPSS Statistics 21 verarbeitet und berechnet. Deskriptiv wurden metrische Variablen als Mittelwert mit Standardabweichung oder Median mit Quartilen, ordinale und nominale Variablen als Verhältnisse in  $x/n$  und % angegeben. Für die Inferenzstatistik wurden folgende Tests eingesetzt: Chi-Quadrat-Test, Fisher's-Exakt-Test, T-Test inklusive Levene's Test, Kruskal-Wallis-Test, Kappa-Statistiken und logistische Regressionsmodelle. P-Werte  $<0.05$  wurden als statistisch signifikant gewertet. Das jeweilige Testverfahren wurde für alle Tabellen separat ausgewiesen. Die Analysen sind als explorativ zu betrachten, so dass keine Anpassung für multiples Testen erfolgte.

## **2.6. Ethik und Datenschutz**

Der Studie vorausgehend wurde ein positives Votum (Votum #98/13) der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg für die STAAB Kohortenstudie eingeholt. Datenfluss und Datenbankinfrastruktur wurde durch den Datenschutzbeauftragten (J-117.605-09/13) der Universität Würzburg vor Beginn der Studie geprüft und genehmigt. Im Rahmen der Rekrutierung erklärten sich alle einzuschließenden Probanden nach ausführlicher Aufklärung vor dem eigentlichen Studieneintritt und der Studienuntersuchungen mittels unterschriebener Einverständniserklärung zur Studienteilnahme bereit. Insbesondere wurde auf die Freiwilligkeit der Teilnahme, auf den verantwortungsbewussten Umgang anonymisierter Daten und auf einen zu jedem Zeitpunkt möglichen und ohne Inkaufnahme von Nachteilen möglichen Studienaustritt hingewiesen. Darüber hinaus erfolgte eine separate Datenschutzbelehrung mit Datenschutzerklärung des Verfassers dieser Arbeit (JK, DZHI) durch den Datenschutzbeauftragten.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Charakteristika der Studienpopulation

Die Baseline-Charakteristika der vorliegenden Studienpopulation (Studienpopulation Plaque-Screening, n=250) sind in *Tabelle 2 bis 4* dargestellt. In *Tabelle 2* wurde die Gruppe Plaque-Screening einer Vergleichsgruppe der STAAB Kohorte (n=1840) gegenübergestellt. Bis auf einen signifikant niedrigeren Blutdruck in der Gruppe Plaque-Screening ergaben sich hierbei keine Unterschiede. In *Tabelle 3* wurden die Baseline-Charakteristika geschlechtsspezifisch dargestellt: Für Männer fanden sich höhere Werte für Gewicht, Größe, BMI, Blutdruck und Triglyzeride, sowie ein niedrigeres HDL. In *Tabelle 4* wurden die Baseline-Charakteristika in Altersdekaden dargestellt: Es fanden sich Unterschiede für BMI, systolischer Blutdruck, HbA1c, OGTT, Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, und Triglyzeride.

*Abbildung 2 und Tabelle 5 und 6* stellen die Verteilung traditioneller kardiovaskulärer Risikofaktoren und die Risikogruppierung gemäß ESC SCORE für die Studienpopulation Plaque-Screening (n=250) dar: Für 30% (33% Frauen (w, women), 27% Männer (m, men), p=n.s.) der Probanden fanden sich keine kardiovaskulären Risikofaktoren (Risiko-frei). Rauchen war mit 50% der am häufigsten identifizierte Risikofaktor, Diabetes mellitus mit 9% der am seltensten beobachtete.

Im Vergleich der Risikofaktorprävalenz zwischen Frauen und Männern zeigten sich Unterschiede für Diabetes mellitus (4,6% w, 13,3% m, p=0,02) und arterielle Hypertonie (30,0% w, 42,5% m, p=0,04). Die Risikofaktorsumme erhöhte sich signifikant mit steigendem Alter (p=0.02, Vergleich von Altersdekaden). Dabei fand sich kein Unterschied zwischen Männern und Frauen. Mit Unterstützung durch das Institut für klinische Epidemiologie und Biometrie der Universität Würzburg (VR, IKE-B) wurde das individuelle kardiovaskuläre Risiko mittels des aktuellen und für Deutschland adaptierten ESC SCORE Algorithmus 2016 berechnet [49]. Bezüglich der Risikogruppenverteilung zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern (p<0,001) mit höherem kalkuliertem Risiko für Männer, sowie ein steigendes kalkuliertes Risiko mit zunehmenden Altersdekaden (p<0,001).

Tabelle 7 bis 9 präsentiert die Assoziation zwischen Risikofaktoren (Einzelfaktoren, Risikostatus, Risikofaktorsumme) und ESC SCORE Risikogruppen. Bezüglich der Einzelfaktoranalyse (Tabelle 7) wurden die im ESC SCORE Algorithmus berücksichtigten Faktoren herangezogen (Alter, Geschlecht, systolischer Blutdruck, Gesamtcholesterin, Rauchstatus). Hervorzuheben war ein höheres Alter weiblicher im Vergleich zu männlichen Probanden in der *Low* und *Moderate Risk* Gruppe, sowie einer exklusiven Repräsentation der *High Risk* Gruppe durch Männer.

In der Analyse zur Assoziation des Risikostatus, respektive der Risikofaktorsumme und der ESC SCORE Risikogruppen (Tabelle 8 und 9) fand sich eine Zunahme des Anteils Risiko-Positiver Probanden, respektive Anzahl von Risikofaktoren mit steigendem kalkuliertem Risiko gemäß ESC SCORE Gruppen für Männer, jedoch nicht für Frauen.

Abbildung 2: Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren

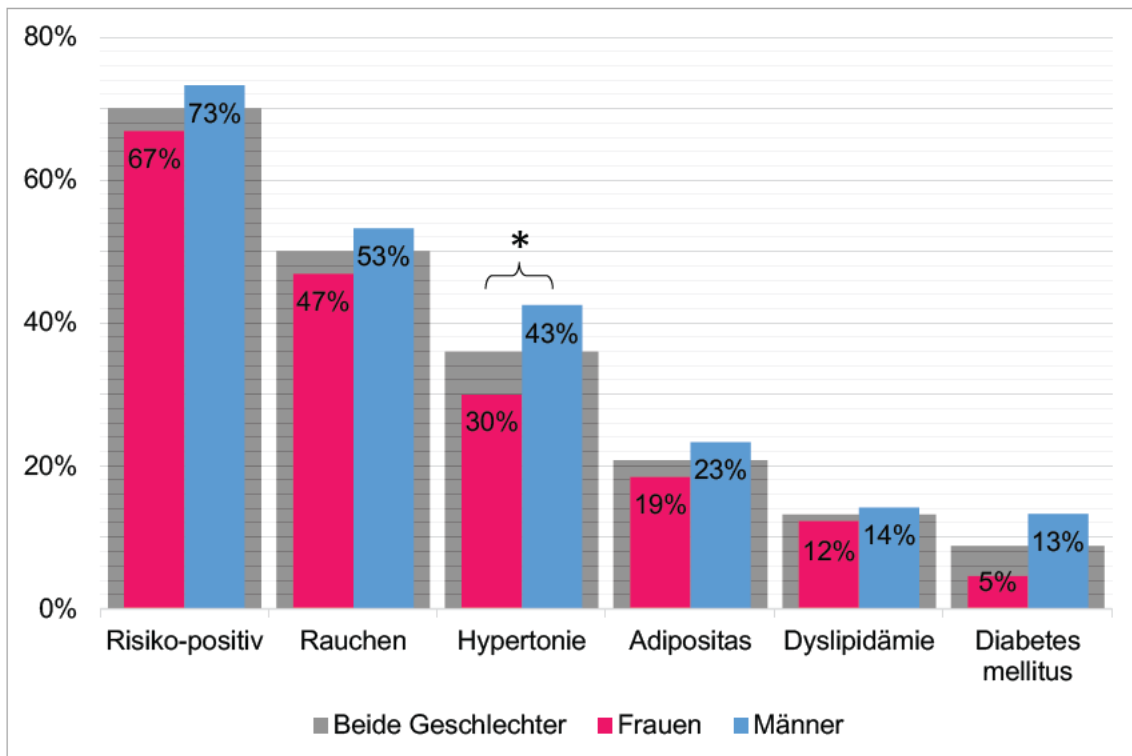


Tabelle 2: Baseline – Gruppe Plaque-Screening vs. STAAB Kohorte

	<b>Gruppe Plaque-Screening (n=250)</b>	<b>STAAB Kohorte (n=1840)</b>	<b>P</b>
Frauen (%)	130/250 (52%)	956/1840 (52%)	0,99
Alter (Jahre)	54 (49; 63)	54 (47; 62)	0.13
Größe (cm)	171 (165; 177)	171 (164; 178)	0.68
Gewicht (kg)	73,7 (65,7; 86,6)	76,8 (66,2;87,1)	0.42
BMI (kg/cm <sup>2</sup> )	25,4 (22,7; 28,9)	25,9 (23,2; 29,1)	0.24
Systolischer Blutdruck (mmHg)	123 (114; 133)	127 (117; 138)	<0.01
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	73 (68; 81)	78 (71; 85)	<0.001
HbA1c (%)	5,5 (5,3; 5,8)	5,5 (5,2; 5,7)	0.07
Nüchtern Blutzucker (mmol/l)	5,6 (5,2; 6,0)	5,4 (5,0; 5,9)	0.22
OGTT* (mmol/l)	5,8 (4,9; 6,9)	5,9 (5,0; 6,9)	0.68
Gesamtcholesterin (mg/dl)	207 (183; 236)	209 (185; 235)	0.63
LDL (mg/dl)	121 (101; 149)	123 (102; 148)	0.37
HDL (mg/dl)	60 (49; 76)	62 (50; 74)	0.47
Triglyzeride (mg/dl)	94 (69; 130)	91 (66; 135)	0.88
Raucher# (%)	125 (50%)	1030 (56%)	0,07

\*75 g Glukose, Messung nach initial und nach 2 Stunden; #jemals geraucht; Werte zeigen Median (Quartile) oder Anzahl im Verhältnis (Prozent); P bezieht sich auf T-Test oder Chi-Quadrat-Test.

Ergebnisse

Tabelle 3: Baseline – Gruppe Plaque-Screening Frauen vs. Männer

	<b>Frauen (n=130)</b>	<b>Männer (n=120)</b>	<b>P</b>
Alter (Jahre)	54 (49; 63)	53 (49; 62)	0,36
Größe (cm)	165 (161; 168)	177 (173; 183)	<0,001
Gewicht (kg)	66,3 (58,7; 74,1)	81,4 (73,7; 96,6)	<0,001
BMI (kg/cm <sup>2</sup> )	24,2 (22,1; 27,6)	26,1 (23,3; 29,9)	0,04
Systolischer Blutdruck (mmHg)	119 (110; 131)	127 (118; 136)	<0,01
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	70 (65; 77)	78 (71; 82)	<0,001
HbA1c (%)	5,6 (5,3; 5,8)	5,5 (5,3; 5,7)	0,89
Nüchtern Blutzucker (mmol/l)	5,5 (5,1; 5,8)	5,6 (5,2; 6,2)	0,08
OGTT* (mmol/l)	6,0 (4,9; 6,8)	5,7 (4,9; 7,0)	0,63
Gesamtcholesterin (mg/dl)	210 (189; 238)	205 (180; 236)	0,53
LDL (mg/dl)	122 (98; 149)	121 (107; 151)	0,20
HDL (mg/dl)	70 (57; 84)	54 (43; 63)	<0,001
Triglyzeride (mg/dl)	82 (65; 114)	106 (74; 162)	<0,001
Raucher# (%)	61/130 (47%)	64/120 (53%)	0,31

\*75 g Glukose, Messung nach initial und nach 2 Stunden; #jemals geraucht; Werte zeigen Median (Quartile) oder Anzahl im Verhältnis (Prozent); P bezieht sich auf T-Test oder Chi-Quadrat-Test.

Ergebnisse

Tabelle 4: Baseline – Gruppe Plaque-Screening Altersdekaden

	<b>40–49 Jahre (n=75)</b>	<b>50–59 Jahre (n=82)</b>	<b>60–69 Jahre (n=93)</b>	<b>P*4</b>
Frauen (%)	41/75 (55%)	37/82 (45%)	52/93 (56%)	0,31
Größe (cm)	173 (164; 179)	173 (167; 179)	169 (163; 175)	0,12
Gewicht (kg)	70,9 (58,9; 82,8)	73,1 (65,2; 91,3)	76,9 (67,1; 86,8)	0,30
BMI (kg/cm <sup>2</sup> )	23,9 (22,0; 27,1)	24,8 (22,6; 28,7)	26,5 (23,6; 29,7)	0,04
Systolischer Blutdruck (mmHg)	120 (111; 131)	123 (115; 133)	125 (117; 137)	0,05
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	71 (68; 80)	77 (68; 82)	73 (67; 80)	0,40
HbA1c (%)	5,4 (5,1; 5,5)	5,6 (5,4; 5,8)	5,6 (5,5; 5,9)	<0,001
Nüchtern Blutzucker (mmol/l)	5,6 (5,2; 5,8)	5,4 (5,1; 6,0)	5,6 (5,2; 6,2)	0,20
OGTT* (mmol/l)	5,7 (4,8; 6,4)	5,5 (4,9; 6,5)	6,4 (5,4; 8,1)	<0,01
Gesamtcholesterin (mg/dl)	190 (165; 212)	217 (185; 237)	212 (193; 247)	<0,001
LDL (mg/dl)	107 (91; 130)	126 (103; 154)	126 (108; 152)	<0,01
HDL (mg/dl)	60 (48; 77)	59 (48; 70)	61 (49; 77)	0,54
Triglyzeride (mg/dl)	78 (65; 105)	107 (69; 135)	101 (75; 139)	<0,01
Raucher# (%)	33/75 (44%)	44/82 (54%)	48/93 (52%)	0,45

\*75 g Glukose, Messung nach initial und nach 2 Stunden; #jemals geraucht; Werte zeigen Median (Quartile) oder Anzahl im Verhältnis (Prozent). P bezieht sich auf Kruskal-Wallis-Test.



Tabelle 5: Kardiovaskuläres Risikoprofil – Geschlechter

	Alle	Frauen	Männer	P*
Raucher*	125/250 (50%)	61/130 (47%)	64/120 (53%)	0,31
Hypertonie <sup>#</sup>	90/250 (36%)	39/130 (30%)	51/120 (43%)	0,04
Adipositas <sup>#</sup>	52/250 (21%)	24/130 (19%)	28/120 (23%)	0,34
Dyslipidämie <sup>#</sup>	33/250 (13%)	16/130 (12%)	17/120 (14%)	0,71
Diabetes mellitus <sup>#</sup>	22/250 (9%)	6/130 (5%)	16/120 (13%)	0,02
Risiko-frei <sup>§</sup>	75/250 (30%)	43/130 (33%)	32/120 (27%)	0,27
1 Risikofaktor	85/250 (34%)	48/130 (37%)	37/120 (31%)	0,14
2 Risikofaktoren	48/250 (19%)	23/130 (18%)	25/120 (21%)	
>2 Risikofaktoren	42/250 (17%)	16/130 (12%)	26/120 (22%)	
ESC SCORE Low Risk <sup>§</sup>	127/220 (58%)	86/120 (72%)	41/100 (41%)	<0,001
ESC SCORE Moderate Risk <sup>§</sup>	82/220 (37%)	34/120 (28%)	48/100 (48%)	
ESC SCORE High Risk <sup>§</sup>	11/220 (5%)	0/120 (0%)	11/100 (11%)	

\*jemals geraucht; <sup>#</sup>gemäß der in Kapitel 2.2 beschriebenen Definitionen; <sup>§</sup>keiner der fünf genannten Risikofaktoren trifft zu; <sup>§</sup>Einteilung gemäß des für Deutschland adaptierten ESC SCORE Algorithmus 2016 [49], *Low Risk* <1%, *Moderate Risk* ≥1% und <5%, *High Risk* >5%; \*Frauen vs. Männer; Werte zeigen Median (Quartile) oder Anzahl im Verhältnis (Prozent); P bezieht sich auf Chi-Quadrat-Test oder Fisher's-Exakt-Test.

Tabelle 6: Kardiovaskuläres Risikoprofil in Altersdekaden

	40–49 Jahre	50–59 Jahre	60–69 Jahre	P*
Raucher*	33/75 (44%)	44/82 (54%)	48/93 (52%)	0,45
Hypertonie <sup>#</sup>	13/75 (17%)	27/82 (33%)	50/93 (54%)	<0,001
Adipositas <sup>#</sup>	13/75 (17%)	17/82 (21%)	22/93 (24%)	0,60
Dyslipidämie <sup>#</sup>	6/75 (8%)	9/82 (11%)	18/93 (19%)	0,07
Diabetes mellitus <sup>#</sup>	3/75 (4%)	7/82 (9%)	12/93 (13%)	0,13
Risiko-frei <sup>§</sup>	32/75 (43%)	23/82 (28%)	20/93 (22%)	0,01
1 Risikofaktor	25/75 (33%)	33/82 (40%)	27/93 (29%)	0,02
2 Risikofaktoren	14/75 (19%)	12/82 (15%)	22/93 (24%)	
>2 Risikofaktoren	4/75 (5%)	14/82 (17%)	24/93 (26%)	
ESC SCORE Low Risk <sup>§</sup>	68/71 (96%)	47/72 (65%)	12/77 (16%)	<0,001
ESC SCORE Moderate Risk <sup>§</sup>	3/71 (4%)	25/72 (35%)	54/77 (70%)	
ESC SCORE High Risk <sup>§</sup>	0/71 (0%)	0/72 (0%)	11/77 (14%)	

\*jemals geraucht; <sup>#</sup>gemäß der in Kapitel 2.2 beschriebenen Definitionen; <sup>§</sup>keiner der fünf genannten Risikofaktoren trifft zu; <sup>§</sup>Einteilung gemäß des für Deutschland adaptierten ESC SCORE Algorithmus 2016 [49], *Low Risk* <1%, *Moderate Risk* ≥1% und <5%, *High Risk* >5%; \*Vergleich der Altersdekaden; Werte zeigen Median (Quartile) oder Anzahl im Verhältnis (Prozent); P bezieht sich auf Chi-Quadrat-Test.

Tabelle 7: Assoziation Risikofaktoren und ESC SCORE

	Alter	Systolischer Blutdruck	Gesamtcholesterin	Anteil Raucher
<b>Beide Geschlechter</b>				
Low Risk	49 (46–53)	119 (110–128)	200 (178–224)	53/127 (42%)
Moderate Risk	62 (56–65)	129 (119–136)	216 (191–247)	39/82 (48%)
High Risk	65 (61–67)	138 (129–148)	236 (191–257)	9/11 (82%)
P <sup>#</sup>	<0,001	<0,001	<0,01	0,41
P <sup>§</sup>	<0,01	<0,01	0,44	0,03
<b>Frauen</b>				
Low Risk	50 (48–44)	116 (107–128)	204 (179–230)	40/86 (47%)
Moderate Risk	65 (63–67)	126 (115–134)	229 (201–256)	14/34 (41%)
P <sup>#</sup>	<0,001	<0,01	<0,01	0,60
<b>Männer</b>				
Low Risk	47 (45–50)	121 (117–128)	194 (175–219)	13/41 (32%)
Moderate Risk	58 (52–63)	130 (120–138)	211 (182–236)	25/48 (52%)
High Risk	65 (61–67)	138 (129–148)	236 (191–257)	9/11 (82%)
P <sup>#</sup>	<0,001	<0,01	0,12	0,05
P <sup>§</sup>	<0,001	0,02	0,25	0,07
<b>Low Risk</b>				
Frauen	50 (48–44)	116 (107–128)	204 (179–230)	40/86 (47%)
Männer	47 (45–50)	121 (117–128)	194 (175–219)	13/41 (32%)
P <sup>§</sup>	<0,001	0,09	0,61	0,11
<b>Moderate Risk</b>				
Frauen	65 (63–67)	126 (115–134)	229 (201–256)	14/34 (41%)
Männer	58 (52–63)	130 (120–138)	211 (182–236)	25/48 (52%)
P <sup>§</sup>	<0,001	0,27	0,00	0,33
Risikogruppeneinteilung gemäß des für Deutschland adaptierten ESC SCORE Algorithmus 2016 [49], <i>Low Risk</i> <1%, <i>Moderate Risk</i> ≥1% und <5%, <i>High Risk</i> >5%; <sup>#</sup> <i>Low Risk</i> vs. <i>Moderate Risk</i> ; <sup>§</sup> <i>Moderate Risk</i> vs. <i>High Risk</i> ; <sup>§</sup> Frauen vs. Männer; Werte zeigen Median (Quartile) oder Anzahl im Verhältnis (Prozent); P bezieht sich auf T-Test oder Chi-Quadrat-Test.				

Tabelle 8: Assoziation Risikostatus und ESC SCORE

	Alle	Frauen	Männer	P <sup>§</sup>
Low Risk	74/127 (58%)	54/86 (63%)	20/41 (49%)	0,13
Moderate Risk	61/82 (74%)	23/34 (68%)	38/48 (79%)	0,24
High Risk	10/11 (91%)	0/0 (0%)	10/11 (91%)	–
P <sup>#</sup>	0,01	0,62	<0,01	–

Risikogruppeneinteilung gemäß des für Deutschland adaptierten ESC SCORE Algorithmus 2016 [49], *Low Risk* <1%, *Moderate Risk* ≥1% und <5%, *High Risk* >5%; <sup>#</sup>Vergleich der ESC SCORE Risikogruppen; <sup>§</sup>Frauen vs. Männer; Werte zeigen Anzahl im Verhältnis (Prozent) bezogen auf Risiko-positive Probanden (Risiko-positive Probanden: ≥1 Risikofaktor aus folgenden: Rauchen, Hypertonie, Adipositas, Dyslipidämie, Diabetes mellitus); P bezieht sich auf Chi-Quadrat-Test.

Tabelle 9: Assoziation Risikofaktorsumme und ESC SCORE

	Alle	Frauen	Männer	P <sup>§</sup>
Low Risk	0,8±0,9	0,9±0,8	0,7±0,9	0,35
Moderate Risk	1,3±1,0	1,2±1,1	1,3±1,0	0,58
High Risk	1,8±1,0	–	1,8±1,0	–
P <sup>#</sup>	<0,01	0,10	<0,01	–
P <sup>§</sup>	0,11	–	0,14	–

Risikogruppeneinteilung gemäß des für Deutschland adaptierten ESC SCORE Algorithmus 2016 [49], *Low Risk* <1%, *Moderate Risk* ≥1% und <5%, *High Risk* >5%; <sup>#</sup>*Low Risk* vs. *Moderate Risk*; <sup>§</sup>*Moderate Risk* vs. *High Risk*; <sup>§</sup>Frauen vs. Männer; Werte zeigen Mittelwert ± Standardabweichung bezogen auf Risikofaktorsumme (0–5 aus folgender Auswahl: Rauchen, Hypertonie, Adipositas, Dyslipidämie, Diabetes mellitus); P bezieht sich auf T-Test.

### 3.2. Reliabilitätsanalyse des Plaque-Screenings

Zur Beurteilung der Reproduzierbarkeit der Gefäß-Ultraschalluntersuchung (Plaque-Screening) zwischen unterschiedlichen Untersuchern (*Observer*) bzw. Auswertern (*Reader*) wurde ein Kappa-Statistik mit der Frage nach Vergleichbarkeit des Untersuchungsergebnisses Plaque-Status (Plaque ja/nein) durchgeführt. Die *Interobserver* Reliabilität betrug 71%, die *Interreader*-Reliabilität betrug 80% Cohen´s Kappa.

### 3.3. Prävalenz subklinischer Atherosklerose

Atherosklerotische Plaques wurden in 50% der Probanden mit höherer Prävalenz für Männer (44% w, 56% m, p=0,01, *Odds Ratio* (OR) 2,0, *Confidence Interval* (CI) 1,2–3,6) detektiert (Tabelle 10).

In der Analyse der Gefäßgebiete fand sich eine höhere Plaqueprävalenz für Männer für Femoralarterien (27% w, 43% m,  $p < 0,01$ , OR 2,4, CI 1,4–4,2), jedoch kein signifikanter Unterschied für Karotisarterien zwischen den Geschlechtern (32% w, 38% m,  $p = \text{n.s.}$ ) (*Tabelle 10, Abbildung 3*).

Probanden mit Plaque waren, gebiets- und geschlechtsunabhängig älter als Probanden ohne Plaque (alle  $p < 0,001$ ; medianes Alter 60 Jahre (IQR 52–65 Jahre) für Plaque-Positive; medianes Alter 50 Jahre (IQR 47–58 Jahre) für Plaque-Negative). Weiter fand sich ein gebiets- und geschlechtsunabhängiger Anstieg der Plaqueprävalenz mit steigendem Alter (metrisch) (alle  $p < 0,01$ ) und ein positiver Trend mit steigenden Altersdekaden (alle  $p$  für Trend  $< 0,02$ ) (*Abbildung 4 und Tabelle 10*).

Bezüglich des ABS wurde eine höhere Plaquelast mit steigendem Alter ( $p < 0,001$  beide Geschlechter,  $p < 0,01$  w,  $p = 0,01$  m) und eine höhere Plaquelast für Männer altersübergreifend (mittlerer ABS  $0,8 \pm 1,1$  w,  $1,2 \pm 1,3$  m,  $p = 0,01$ ), sowie für die Altersdekade 60–69 Jahre (mittlerer ABS  $1,2 \pm 1,2$  w,  $1,8 \pm 1,4$  m,  $p = 0,04$ ) festgestellt (*Tabelle 11 bis 13*).

Eine Analyse zur Prävalenz der Femoralarterienplaque in Abhängigkeit der Karotisarterienuntersuchung fand eine höhere Femoralplaqueprävalenz unter Probanden mit gleichzeitig detektierter Plaque in Karotisarterien, als unter Probanden ohne Plaque in Karotisarterien (57% Femoralplaque unter Probanden mit Karotisarterienplaque, 23% Femoralplaque unter Probanden ohne Karotisarterienplaque,  $p < 0,001$ , OR 3,3, CI 1,8–6,1). Dieses Ergebnis zeigte sich weiter innerhalb der einzelnen Altersstrata, sowie für beide Geschlechter (alle  $p \leq 0,02$ ) signifikant. Eine mit Altersdekaden ansteigende Plaqueprävalenz der Femoralarterien fand sich für Probanden ohne ( $p < 0,01$ , OR 2,3, CI 1,4–3,8), jedoch nicht für Probanden mit detektierter Karotisarterienplaque ( $p = \text{n.s.}$ ) (*Abbildung 5 und Tabelle 14*).

## Ergebnisse

Abbildung 3: Plaqueprävalenz gebietsspezifisch

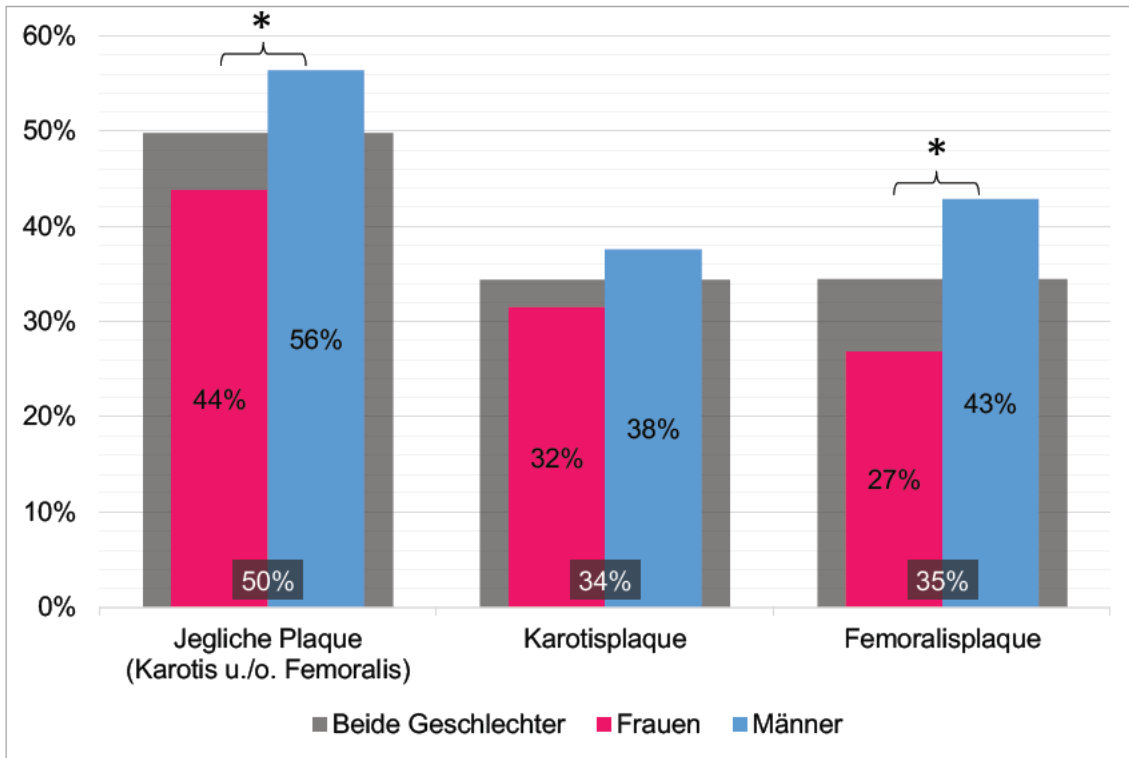


Abbildung 4: Plaqueprävalenz in Altersdekaden

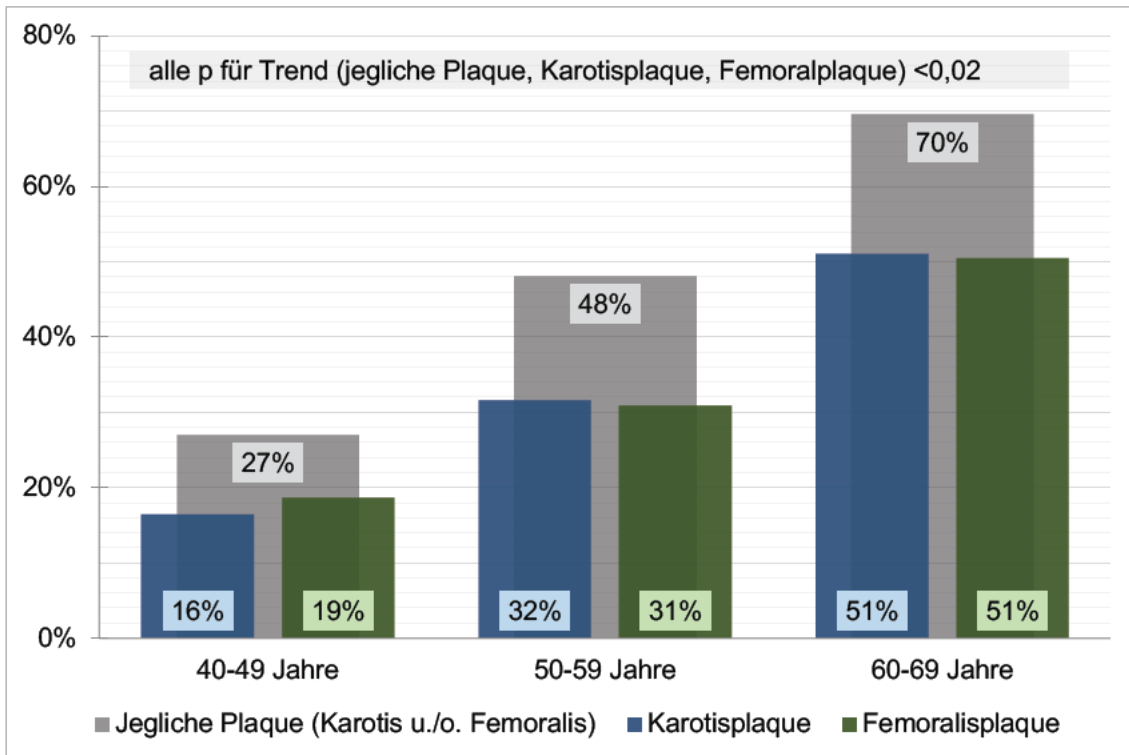




Tabelle 10: Plaqueprävalenz

	Alle	Frauen	Männer	P#	OR (CI 95%)#
<b>Karotis- und/oder Femoralarterien</b>					
40–69 Jahre	122/245 (50%)	56/128 (44%)	66/117 (56%)	0,01	2,0 (1,2–3,6)
Medianes Alter*	60 (52–65) 50 (47–58)	62 (54–66) 50 (47–60)	56 (51–64) 51 (46–56)	0,04 0,57	–
P*	<0,001	<0,001	<0,001	–	–
40–49 Jahre	20/74 (27%)	8/41 (20%)	12/33 (36%)	0,06	2,9 (0,9–8,6)
50–59 Jahre	38/79 (48%)	14/35 (40%)	24/44 (55%)	0,16	1,9 (0,8–4,9)
60–69 Jahre	64/92 (70%)	34/52 (65%)	30/40 (75%)	0,26	1,7 (0,7–4,4)
40–49 vs. 50–59 Jahre	P=0,01, OR 2,4 (1,2–4,7)	P=0,05, OR 2,8 (1,0–7,7)	P=0,12, OR 2,1 (0,8–5,3)	–	–
40–49 vs. 60–69 Jahre	P<0,001, OR 6,5 (3,2–12,9)	P<0,001, OR 7,8 (3,0–20,4)	P<0,01, OR 5,3 (1,9–14,4)	–	–
<b>Karotisarterien</b>					
40–69 Jahre	84/244 (34%)	40/127 (32%)	44/117 (38%)	0,14	1,5 (0,9–2,7)
Medianes Alter*	60 (52–65) 51 (47–61)	61 (55–66) 51 (48–62)	60 (51–64) 51 (47–58)	0,17 0,39	–
P*	<0,001	<0,001	<0,001	–	–
40–49 Jahre	12/73 (16%)	5/40 (13%)	7/33 (21%)	0,19	2,4 (0,6–9,0)
50–59 Jahre	25/79 (32%)	11/35 (31%)	14/44 (32%)	0,82	1,1 (0,4–3,0)
60–69 Jahre	47/92 (51%)	24/52 (46%)	23/40 (58%)	0,25	1,6 (0,7–3,8)
<b>Femoralarterien</b>					
40–69 Jahre	86/249 (35%)	35/130 (27%)	51/119 (43%)	<0,01	2,4 (1,4–4,2)
Medianes Alter*	60 (51–65) 52 (48–60)	63 (52–66) 52 (48–61)	58 (51–64) 52 (47–59)	0,14 0,24	–
P*	<0,001	<0,001	<0,01	–	–
40–49 Jahre	14/75 (19%)	5/41 (12%)	9/34 (27%)	0,10	2,8 (0,8–9,6)
50–59 Jahre	25/81 (31%)	7/37 (19%)	18/44 (41%)	0,04	3,0 (1,1–8,2)
60–69 Jahre	47/93 (51%)	23/52 (44%)	24/41 (59%)	0,12	2,0 (0,8–4,6)
*P bezieht sich auf T-Test (Plaque-positiv (obere Zeile) vs. Plaque-negativ (untere Zeile)); #P OR, 95% CI beziehen sich auf logistische Regression mit Altersadjustierung (Frauen vs. Männer); Werte zeigen Anzahl im Verhältnis (Prozent) oder Median (Quartile);					

Ergebnisse

Tabelle 11: Plaquelast (ABS kategorisch)

	Alle	40–49 J.	50–59 J.	60–69 J.
<b>Beide Geschlechter</b>				
ABS 0	123/242 (51%)	54/73 (74%)	41/77 (53%)	28/92 (30%)
ABS 1	53/242 (21%)	12/73 (16%)	18/77 (23%)	23/92 (25%)
ABS 2	36/242 (15%)	4/73 (6%)	11/77 (14%)	21/92 (23%)
ABS 3	17/242 (7%)	2/73 (3%)	4/77 (5%)	11/92 (12%)
ABS 4	13/242 (5%)	1/73 (1%)	3/77 (4%)	9/92 (10%)
P*		<0,001		
<b>Frauen</b>				
ABS 0	72/126 (57%)	33/40 (83%)	21/34 (62%)	18/52 (35%)
ABS 1	27/126 (21%)	4/40 (10%)	7/34 (21%)	16/52 (31%)
ABS 2	16/126 (13%)	2/40 (5%)	4/34 (12%)	10/52 (20%)
ABS 3	8/126 (6%)	1/40 (3%)	2/34 (6%)	5/52 (10%)
ABS 4	3/126 (2%)	0/40 (0%)	0/34 (0%)	3/52 (6%)
P*		<0,01		
<b>Männer</b>				
ABS 0	51/116 (44%)	21/33 (64%)	20/43 (47%)	10/40 (25%)
ABS 1	26/116 (22%)	8/33 (24%)	11/43 (26%)	7/40 (18%)
ABS 2	20/116 (17%)	2/33 (6%)	7/43 (16%)	11/40 (28%)
ABS 3	9/116 (8%)	1/33 (3%)	2/43 (5%)	6/40 (15%)
ABS 4	10/116 (9%)	1/33 (3%)	3/43 (7%)	6/40 (15%)
P*		0,01		
Atherosclerotic Burden Score [106]; *übergreifender Vergleich der Altersdekaden; Werte zeigen Anzahl im Verhältnis (Prozent); P bezieht sich auf Chi-Quadrat-Test.				

Tabelle 12: Plaquelast (ABS Mittelwert)

		Alle	Frauen	Männer	P*
Alle	ABS (mean)	0,9±1,2	0,8±1,1	1,2±1,3	0,01
40–49 Jahre	ABS (mean)	0,4±0,8	0,3±0,7	0,6±1,0	0,14
50–59 Jahre	ABS (mean)	0,8±1,1	0,6±0,9	1,0±1,2	0,13
60–69 Jahre	ABS (mean)	1,5±1,3	1,2±1,2	1,8±1,4	0,04
Atherosclerotic Burden Score [106]; *Frauen vs. Männer; Werte zeigen Mittelwert ± Standardabweichung; P bezieht sich auf T-Test.					



Ergebnisse

Tabelle 13: Assoziation Alter und Plaquelast (ABS)

		Alle	Frauen	Männer	P*
ABS 0	Alter (Jahre)	52,2±7,4	52,5±7,4	51,8±7,3	0,57
ABS 1	Alter (Jahre)	56,6±7,3	59,6±7,1	53,4±6,3	<0,01
ABS 2	Alter (Jahre)	59,2±7,4	60,4±7,3	58,3±7,6	0,41
ABS 3	Alter (Jahre)	59,5±6,7	58,5±6,6	60,3±7,0	0,58
ABS 4	Alter (Jahre)	61,1±6,8	65,7±1,5	59,7±7,2	0,03

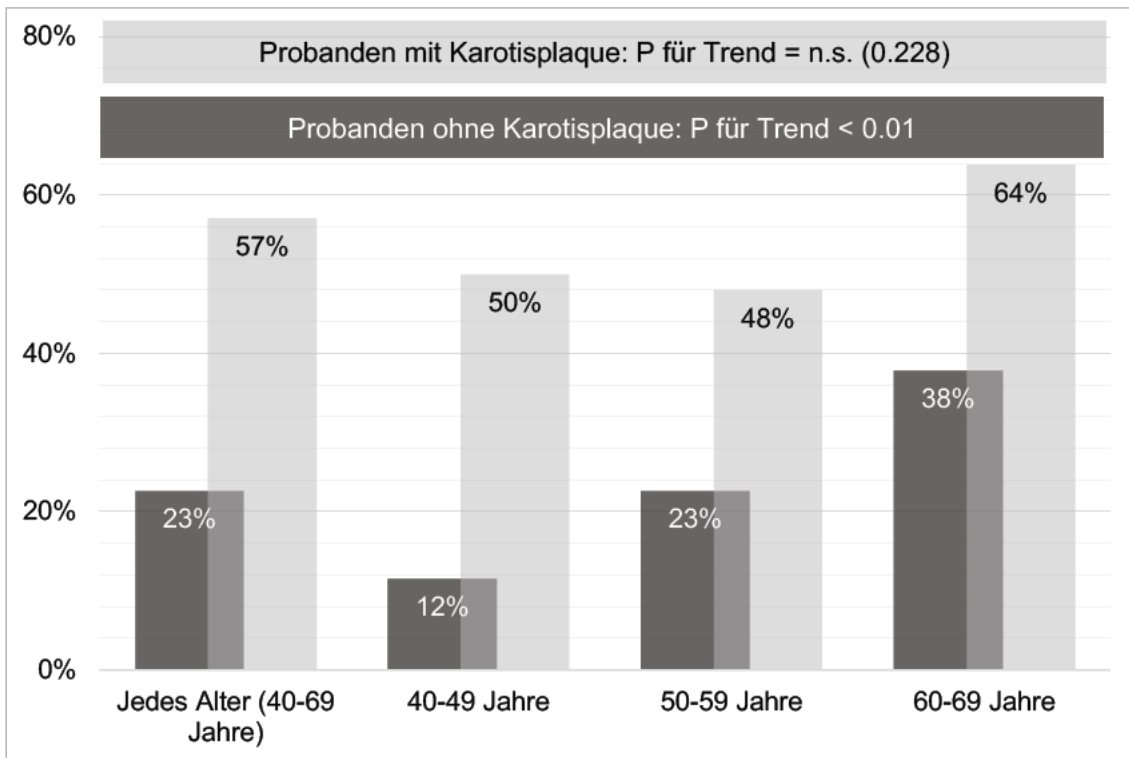
Atherosclerotic Burden Score [106]; \*Frauen vs. Männer; Werte zeigen Mittelwert ± Standardabweichung; P bezieht sich auf T-Test.

Tabelle 14: Prävalenz der Femoralarterienplaque in Abhängigkeit der Karotisarterienuntersuchung

	Karotisarterienplaque		P <sup>§</sup>	OR (95% CI) <sup>§</sup>	
	nein	ja			
<b>Prävalenz Femoralarterienplaque (%)</b>	<b>Gesamtkollektiv</b>				
	Alle	36/159 (23%)	48/84 (57%)	<0,001	3,3 (1,8–6,1)
	<b>Altersdekaden</b>				
	40–49 Jahre	7/61 (12%)	6/12 (50%)	0,01	6,6 (1,5–28,4)
	50–59 Jahre	12/53 (23%)	12/25 (48%)	0,02	3,8 (1,3–11,7)
	60–69 Jahre	17/45 (38%)	30/47 (64%)	0,02	2,7 (1,1–6,5)
	P*	<0,01	0,17	–	–
	OR (95% CI)*	2,3 (1,4–3,8)	1,5 (0,8–2,8)	–	–
	<b>Geschlechter</b>				
	Frauen	15/87 (17%)	19/40 (48%)	0,02	2,9 (1,2–7,1)
	Männer	21/72 (29%)	29/44 (66%)	0,02	3,7 (1,6–8,5)
	P <sup>#</sup>	0,04	0,06	–	–
	OR (95% CI) <sup>#</sup>	2,3 (1,1–5,2)	2,4 (0,9–6,0)	–	–

\*übergreifender Einfluss der Altersdekaden; #Frauen vs. Männer; §Einfluss des Karotisarterienstatus (Karotisarterienplaque ja vs. nein); Werte zeigen Anzahl im Verhältnis (Prozent); P, OR, 95% CI beziehen sich auf logistische Regression mit Alters- und Geschlechtsadjustierung (nicht bei geschlechtsspezifischer Berechnung).

Abbildung 5: Prävalenz der Femoralarterienplaque in Abhängigkeit des Gefäßstatus der Karotisarterien



### 3.4. Assoziation von Risikofaktoren und Atherosklerose

Unter Berücksichtigung kardiovaskulärer Risikofaktoren (Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Rauchen, Adipositas) zeigten unsere Analysen höhere Plaqueprävalenzen beider Gefäßgebiete (Karotisarterien: 43% Risiko-Positive vs. 15% Risiko-Negative, OR 3,3, CI 1,6–7,0,  $p < 0,01$ ; Femoralarterien: 43% vs. 16%, OR 3,0, CI 1,5–6,1,  $p < 0,01$ ; Karotis- und/oder Femoralarterien: 59% vs. 28% für, OR 2,8, CI 1,5–5,2,  $p < 0,01$ ) und eine höhere Plaquelast ( $1,2 \pm 1,3$  vs.  $0,4 \pm 0,7$ ,  $p < 0,001$ ) für Probanden (Frauen und Männer) mit mindestens einem Risikofaktor (Risiko-Positive) im Vergleich zu Probanden ohne Risikofaktoren (Risiko-Negative).

Geschlechtsspezifisch wurden die Resultate für Männer bestätigt (Karotisarterien: 46% vs. 16%, OR 3,3, CI 1,6–7,0,  $p < 0,03$ ; Femoralarterien: 52% vs. 19%, OR 3,5, CI 1,2–9,6,  $p = 0,02$ ; Karotis- und/oder Femoralarterien: 67% vs. 28%, OR 3,8, CI 1,5–9,7,  $p < 0,01$ ; Plaquelast:  $1,4 \pm 1,4$  vs.  $0,4 \pm 0,7$ ,  $p < 0,001$ ), für Frauen fand sich eine signifikant höhere Plaqueprävalenz für Karotisarterien und eine höhere Plaquelast unter Probanden mit Risikofaktoren (Karotisarterien: 40% vs. 14%, OR 3,3, CI 1,6–7,0,  $p = 0,02$ ; Plaquelast:  $0,9 \pm 1,2$  vs.  $0,4 \pm 0,7$ ,  $p < 0,01$ ),

jedoch keine signifikanten Resultate bezüglich der Plaqueprävalenz für Femoralarterien und für die Zusammenfassung beider Regionen. In einem Vergleich von Frauen und Männern fand sich eine höhere Plaqueprävalenz für Femoralarterien (OR 2,3, CI 1,2–4,4,  $p=0,01$ ), für die Kombination aus Karotis- und/oder Femoralarterien (OR 2,2, CI 1,1–4,2,  $p=0,02$ ), sowie eine höhere Plaquelast ( $p=0,01$ ) für Männer unter „Risiko-Positiven“ Probanden und kein Unterschied der Plaqueprävalenz und Plaquelast für „Risiko-Negative“ Probanden zwischen den Geschlechtern (alle  $p=n.s.$ ) (*Tabelle 15 und 16*).

Zur detaillierteren Betrachtung analysierten wir den Zusammenhang bezüglich der Risikofaktorsumme (Risiko-frei, 1 Risikofaktor (RF), 2 RF, >2 RF) und der Plaqueprävalenz (Karotis- und/oder Femoralarterien), respektive der Plaquelast. Ein signifikanter Unterschied der Plaqueprävalenz zwischen „Risiko-Negativen“ und „Risiko-Positiven“ Probanden zeigte sich ab 2 RF ( $p<0,01$  für das Gesamtkollektiv) (*Tabelle 18*). Weiter zeigte sich eine übergreifend signifikante Zunahme der Plaquelast mit zunehmender Anzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren ( $p<0,001$  Gesamtkollektiv;  $p=0,05$  w;  $p<0,001$  m) (*Abbildung 6 und Tabelle 17*).

Abschließend analysierten wir den unabhängigen Einfluss einzelner Risikofaktoren auf die Plaqueprävalenz in den Gefäßregionen. Rauchen erwies sich als einziger stets signifikanter und unabhängiger Risikofaktor für die sowohl Karotis- wie Femoralarterien einzeln betrachtet, wie auch in der kombinierten Analyse. Weiter fand sich eine signifikante Assoziation der Hypertonie für Karotisarterien, der Dyslipidämie für Femoralarterien, des Übergewichts bei Männern für Karotis- und/oder Femoralarterien, sowie der Dyslipidämie für das Gesamtkollektiv (*Tabelle 19*). Bezugnehmend auf die in der Vergleichsgruppe der STAAB Kohorte ( $n=1840$ ) höheren systolischen Blutdruckmesswerte fanden wir für die vorliegenden Studienpopulation (Studienpopulation Plaque-Screening,  $n=250$ ) für Patienten mit Plaques im Vergleich zu Probanden ohne Plaques signifikant höhere Blutdruckwerte (systolischer Blutdruck 128,3mmHg vs 120,5mmHg,  $p<0,001$ ).

## Ergebnisse

Abbildung 6: Einfluss der Risikofaktorsumme auf die Plaquelast (ABS)

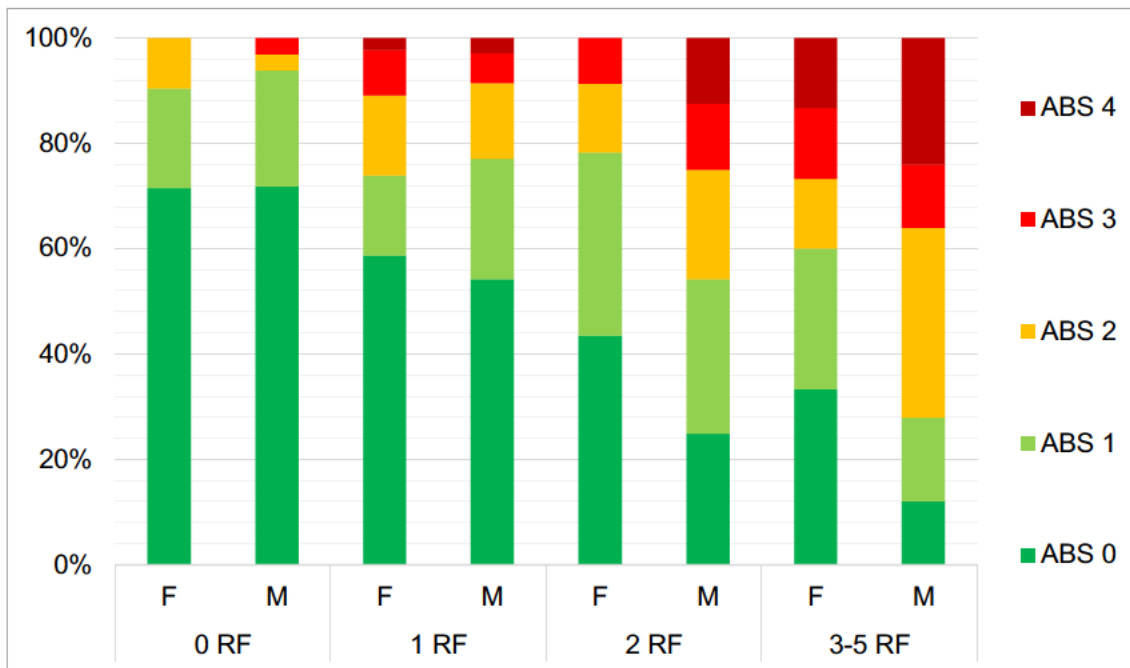


Tabelle 15: Assoziation Risikostatus und Plaquerprävalenz

	Alle	Frauen	Männer	P*2	OR (95% CI)#
<b>Karotis- und/oder Femoralarterien</b>					
Risiko-frei	21/74 (28%)	12/42 (29%)	9/32 (28%)	0,53	1,4 (0,5–4,4)
Risiko-positiv	101/171 (59%)	44/86 (51%)	57/85 (67%)	0,02	2,2 (1,1–4,2)
P*	<0,01	0,06	<0,01		
OR (95% CI)*	2,8 (1,5–5,2)	2,3 (1,0–5,4)	3,8 (1,5–9,7)		
<b>Karotisarterien</b>					
Risiko-frei	11/74 (15%)	6/42 (14%)	5/32 (16%)	0,49	1,6 (0,4–6,6)
Risiko-positiv	73/170 (43%)	34/85 (40%)	39/85 (46%)	0,34	1,4 (0,7–2,6)
P*	<0,01	0,02	0,03		
OR (95% CI)*	3,3 (1,6–7,0)	3,3 (1,6–7,0)	3,3 (1,6–7,0)		
<b>Femoralarterien</b>					
Risiko-frei	12/75 (16%)	6/43 (14%)	6/32 (19%)	0,26	2,2 (0,6–8,7)
Risiko-positiv	74/174 (43%)	29/87 (33%)	45/87 (52%)	0,01	2,3 (1,2–4,4)
P*	<0,01	0,06	0,02		
OR (95% CI)*	3,0 (1,5–6,1)	2,7 (1,0–7,3)	3,5 (1,2–9,6)		
*Risiko-frei vs. Risiko-positiv; #Frauen vs. Männer; Werte zeigen Anzahl im Verhältnis (Prozent); P, OR, 95% CI mittels logistischer Regression mit Alters- und Geschlechts-adjustierung (nicht bei geschlechtsspezifischer Berechnung).					

Ergebnisse

Tabelle 16: Assoziation Risikostatus und Plaquelast (ABS)

	Alle	Frauen	Männer	P <sup>#</sup>
Risiko-frei	0,4±0,7	0,4±0,7	0,4±0,7	0,97
Risiko-positiv	1,2±1,3	0,9±1,2	1,4±1,4	0,01
P*	<0,001	<0,01	<0,001	

Atherosclerotic Burden Score [106]; \*Risiko-frei vs. Risiko-positiv; <sup>#</sup>Frauen vs. Männer; Werte zeigen Mittelwert ± Standardabweichung; P bezieht sich auf T-Test.

Tabelle 17: Assoziation Risikofaktorsumme und Plaquelast (ABS):

	0 RF	1 RF	2 RF	>2 RF
<b>Beide Geschlechter</b>				
ABS 0	53/74 (72%)	46/81 (57%)	16/47 (34%)	8/40 (20%)
ABS 1	15/74 (20%)	15/81 (19%)	15/47 (32%)	8/40 (20%)
ABS 2	5/74 (7%)	12/81 (15%)	8/47 (17%)	11/40 (28%)
ABS 3	1/74 (1%)	6/81 (7%)	5/47 (11%)	5/40 (13%)
ABS 4	0/74 (0%)	2/81 (3%)	3/47 (6%)	8/40 (20%)
P*	<0,001			
<b>Frauen</b>				
ABS 0	30/43 (71%)	27/46 (59%)	10/23 (44%)	5/15 (33%)
ABS 1	8/43 (19%)	7/46 (15%)	8/23 (35%)	4/15 (27%)
ABS 2	4/43 (10%)	7/46 (15%)	3/23 (13%)	2/15 (13%)
ABS 3	0/43 (0%)	4/46 (9%)	2/23 (9%)	2/15 (13%)
ABS 4	0/43 (0%)	1/46 (2%)	0/23 (0%)	2/15 (13%)
P*	0,05			
<b>Männer</b>				
ABS 0	23/32 (72%)	19/35 (54%)	6/24 (25%)	3/25 (12%)
ABS 1	7/32 (22%)	8/35 (23%)	7/24 (29%)	4/25 (16%)
ABS 2	1/32 (3%)	5/35 (14%)	5/24 (21%)	9/25 (36%)
ABS 3	1/32 (3%)	2/35 (6%)	3/24 (13%)	3/25 (12%)
ABS 4	0/32 (0%)	1/35 (3%)	3/24 (13%)	6/25 (24%)
P*	<0,001			

Atherosclerotic Burden Score [106]; \*übergreifender Vergleich; Werte zeigen Anzahl im Verhältnis (Prozent); P bezieht sich auf Chi-Quadrat-Test.

Tabelle 18: Assoziation Risikofaktorsumme und Plaqueprävalenz

	Alle	Frauen	Männer
0 RF	21/74 (28%)	12/42 (29%)	9/32 (28%)
1 RF	36/82 (44%)	20/47 (43%)	16/35 (46%)
P*; OR (95% CI)*	0,13; 1,7 (0,9–3,5)	0,16; 2,0 (0,8–5,3)	0,37; 1,6 (0,6–4,7)
2 RF	31/47 (66%)	13/23 (57%)	18/24 (75%)
P#; OR (95% CI)#	<0,01; 3,8 (1,6–8,7)	0,14; 2,4 (0,7–7,6)	<0,01; 6,3 (1,8–21,7)
>2 RF	34/42 (81%)	11/16 (69%)	23/26 (89%)
P§; OR (95% CI)§	<0,001; 6,4 (2,4–17,0)	0,10; 3,2 (0,8–12,4)	<0,01; 13,0 (3,0–56,9)

Plaqueprävalenz bezieht sich auf Karotis- und/oder Femoralarterien; \*Risiko-frei vs. 1 RF, #Risiko-frei vs. 2 RF, §Risiko-frei vs. >2 RF, Plaqueprävalenz als abhängige Variable; Werte zeigen Anzahl im Verhältnis (Prozent); P, OR, 95% CI zeigen logistische Regression mit Alters- und Geschlechtsadjustierung (nicht bei geschlechtsspezifischer Berechnung).

Tabelle 19: Assoziation Risikofaktoren und Plaqueprävalenz

Gefäßgebiet	Geschlecht	Risikofaktor	P*	OR (95% CI)*
Karotis-arterien	Beide Geschlechter	Rauchen	0,01	2,1 (1,2–3,8)
		Hypertonie	0,05	1,8 (1,0–3,4)
Femoral-arterien	Beide Geschlechter	Rauchen	<0,001	3,1 (1,7–5,6)
		Dyslipidämie	0,035	2,4 (1,1–5,4)
Karotis-arterien und/oder Femoral-arterien	Beide Geschlechter	Dyslipidämie	0,029	2,7 (1,1–6,8)
		Rauchen	0,001	2,6 (1,5–4,7)
	Frauen	Rauchen	0,039	2,4 (1,0–5,3)
		Männer	Adipositas	0,005
	Rauchen		0,009	3,1 (1,3–7,3)

\*Logistische Regression mit Alters- und Geschlechtsadjustierung (nicht bei geschlechtsspezifischer Berechnung); Methode zur Alters- und Geschlechtsadjustierung: Einschluss; Methode zur Berechnung unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktoren: Rückwärts bedingt (Rauchen, Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes mellitus, Adipositas). Die Tabelle berichtet nur signifikant und unabhängig gefundene kardiovaskuläre Risikofaktoren und deren Effektstärke (OR, 95% CI).

### 3.5. Übereinstimmung der Risikoklassifizierung des ESC SCOREs und des Plaque Status

Analysen dieses Kapitels adressierten die Fragestellung zur Assoziation des ESC SCOREs und der Gefäß-Ultraschalluntersuchung (Plaque-Screening)



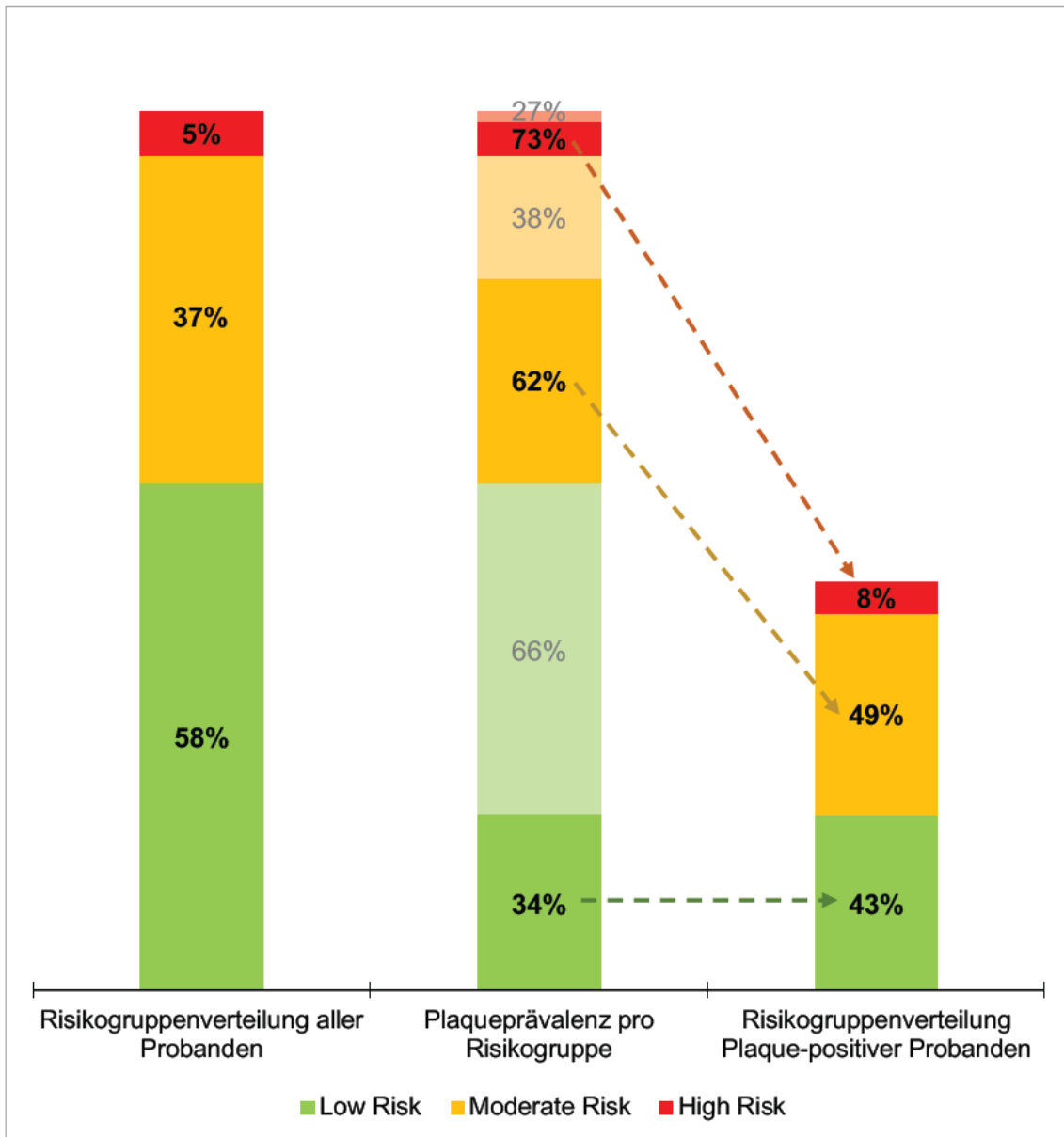
bezogen auf die Stichprobe des Zusatzmoduls Plaque-Screening [15]. Die Analysen entsprechen dabei der in *Kapitel 2.3.4* beschriebenen Screening-Kaskade: Initial erfolgte eine Risikoevaluation durch den ESC SCORE Algorithmus (niedriges Risiko: <1%; moderates Risiko:  $\geq 1\%$  und <5%; hohes Risiko:  $\geq 5\%$ ) [15].

58% der Stichprobe qualifizierten für die Gruppe „niedriges Risiko / *Low Risk*“, 37% für die Gruppe „moderates Risiko / *Moderate Risk*“ und 5% für die Gruppe „hohes Risiko / *High Risk*“ (*Abbildung 7 und Tabelle 5, 6 und 20*). Die Verteilung unterschied sich signifikant zwischen Frauen und Männern ( $p < 0,001$ ) mit dem höchsten Anteil weiblicher Probanden in der *Low Risk* Kategorie, dem höchsten Anteil männlicher Probanden in der *Moderate Risk* Kategorie, und 0% Anteil von Frauen in der *High Risk* Kategorie (*Tabelle 5*). Zudem war die Verteilung signifikant mit den Altersdekaden assoziiert ( $p < 0,001$ ) (*Tabelle 5*).

Die Risikogruppenverteilung war signifikant mit der Plaqueprävalenz assoziiert ( $p < 0,001$  Gesamtkollektiv;  $p < 0,01$  w;  $p = 0,02$  m). Dennoch wurden 92% aller Probanden mit Plaque der Gruppe mit niedrigem (43%) bis moderatem (49%) Risiko und nur 8% der Gruppe mit hohem Risiko zugeordnet (*Abbildung 7 und Tabelle 20 und 21*). Weiter zeigte die Verteilung einen geschlechtsspezifischen Unterschied unter Plaque-positiven Probanden mit höchsten Anteil von Frauen in der *Low Risk* und höchstem Anteil von Männern in der *Moderate Risk* Kategorie ( $p < 0,01$ ) (*Tabelle 20 und 21*).

In den weiteren Schritten wurde das in *Kapitel 2.3.4* beschriebene Stufen-Screening umgesetzt. Die Detektion einer Plaque wurde – in Anlehnung an die ESC Dyslipidämie Leitlinien 2019 [60] – als (sehr) hohes kardiovaskulären Risiko gewertet und auf Übereinstimmung mit der Risikoklassifizierung des ESC SCORE Algorithmus analysiert [15, 49, 60]. Probanden der *Low & Moderate Risk* Kategorie mit positivem Plaquebefund wurden in die *High Risk* Kategorie reklassifiziert (*Abbildung 8 und Tabelle 22 bis 26*). Der Anteil der *High Risk* Probanden stieg durch das Ultraschall-Screening von 16% auf 53%. Die Anteile der *Low & Moderate Risk* Gruppen reduzierte sich um absolut 17% und 20%. Der durch die Ultraschalluntersuchung identifizierte Probandenanteil innerhalb der *High Risk* Kategorie nach Reklassifikation betrug 69% für das Gesamtkollektiv mit einem signifikant höherem Anteil für Frauen mit 83% im Vergleich zu Männern mit 58% ( $p < 0,01$ ).

Abbildung 7: ESC SCORE Risikogruppenübersicht



Der linke Balken repräsentiert die Risikogruppenverteilung; der mittlere Balken repräsentiert die Plaquesprävalenz innerhalb der Risikogruppen (opaker Anteil einer Farbe = Anteil von Probanden mit Plaques; transparenter Anteil einer Farbe = Anteil von Probanden ohne Plaques); der rechte Balken subsummiert die Anteile der Risikogruppen der Probanden mit Plaques (z. B. *High Risk* Kategorie: 5% Anteil an der Gesamtgruppe, 73% Plaquesprävalenz → 8% Anteil unter Plaques-positiven Probanden;  $\frac{5\% \times 73\%}{(5\% \times 73\% + 37\% \times 62\% + 58\% \times 34\%)} = 8\%$ ).



Abbildung 8: Risikogruppen-Reklassifizierung durch Stufen-Screening

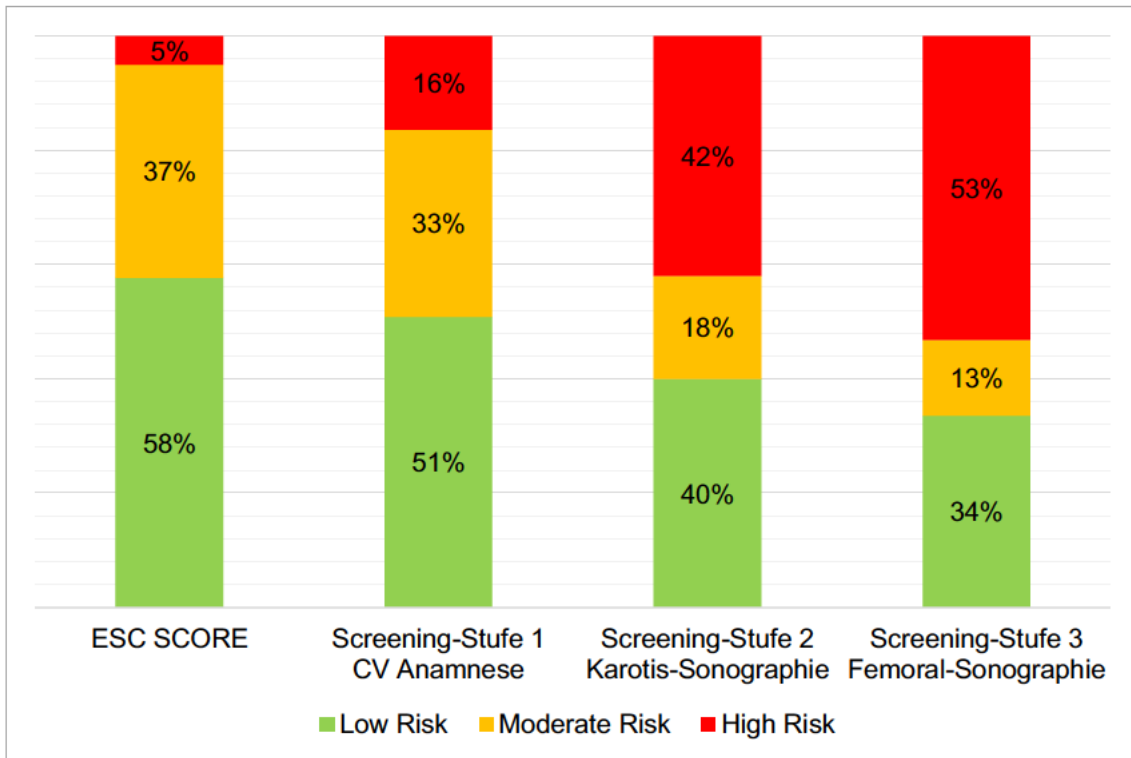


Tabelle 20: ESC SCORE Risikogruppenübersicht

	Risikogruppen- verteilung aller Probanden	Plaquerprävalenz pro Risikogruppe	Risikogruppen- verteilung Plaquer- positiver Probanden
<b>Beide Geschlechter</b>			
Low Risk	127/220 (58%)	43/125 (34%)	43/100 (43%)
Moderate Risk	82/220 (37%)	49/79 (62%)	49/100 (49%)
High Risk	11/220 (5%)	8/11 (73%)	8/100 (8%)
<b>Frauen</b>			
Low Risk	86/120 (72%)	27/84 (32%)	27/49 (55%)
Moderate Risk	34/120 (28%)	22/34 (65%)	22/49 (45%)
High Risk	0/120 (0%)	0/0 (0%)	0/49 (0%)
<b>Männer</b>			
Low Risk	41/100 (41%)	16/41 (39%)	16/51 (31%)
Moderate Risk	48/100 (48%)	27/45 (60%)	27/51 (53%)
High Risk	11/100 (11%)	8/11 (73%)	8/51 (16%)
Risikogruppeneinteilung gemäß des für Deutschland adaptierten ESC SCORE Algorithmus 2016 [49], <i>Low Risk</i> <1%, <i>Moderate Risk</i> ≥1% und <5%, <i>High Risk</i> >5%; Werte zeigen Anzahl im Verhältnis (Prozent).			

Tabelle 21: Assoziation ESC SCORE und Plaqueprävalenz

	Low Risk	Moderate Risk	High Risk	P	OR (CI 95%)
<b>Plaqueprävalenz je Risikogruppe<sup>#</sup></b>					
Alle	43/125 (34%)	49/79 (62%)	8/11 (73%)	<0,001	2,7 (1,7–4,1)
Frauen	27/84 (32%)	22/34 (65%)	0/0	<0,01	3,9 (1,7–9,0)
Männer	16/41 (39%)	27/45 (60%)	8/11 (73%)	0,02	2,2 (1,1–4,1)
<b>Risikogruppenanteil unter Plaque-pos. Probanden<sup>§</sup></b>					
Frauen	27/49 (55%)	22/49 (45%)	0/49 (0%)	<0,01	–
Männer	16/51 (31%)	27/51 (53%)	8/51 (16%)		
Risikogruppeneinteilung gemäß des für Deutschland adaptierten ESC SCORE Algorithmus 2016 [49], <i>Low Risk</i> <1%, <i>Moderate Risk</i> ≥1% und <5%, <i>High Risk</i> >5%; Plaqueprävalenz bezieht sich auf Karotis- und/oder Femoralarterien; Werte zeigen Anzahl im Verhältnis (Prozent); <sup>#</sup> P, OR, 95% CI bezieht sich auf logistische Regression (Alters- und Geschlechts-adjustierung durch den ESC SCORE Algorithmus); <sup>§</sup> P bezieht sich auf Chi-Quadrat-Test.					

Tabelle 22: Reklassifizierungsübersicht durch Stufen-Screening

	ESC SCORE*	Stufe 1 Kardiovask. Anamnese	Stufe 2 Karotis-Sonographie	Stufe 3 Femoral-Sonographie
<b>Beide Geschlechter</b>				
Low Risk	127/220 (58%)	127/250 (51%)	100/250 (40%)	84/250 (34%)
Moderate Risk	82/220 (37%)	82/250 (33%)	45/250 (18%)	33/250 (13%)
High Risk	11/220 (5%)	41/250 (16%)	105/250 (42%)	133/250 (53%)
<b>Frauen</b>				
Low Risk	86/120 (72%)	86/130 (66%)	66/130 (51%)	59/130 (45%)
Moderate Risk	34/120 (28%)	34/130 (26%)	19/130 (15%)	12/130 (9%)
High Risk	0/120 (0%)	10/130 (8%)	45/130 (35%)	59/130 (45%)
<b>Männer</b>				
Low Risk	41/100 (41%)	41/120 (34%)	34/120 (28%)	25/120 (21%)
Moderate Risk	48/100 (48%)	48/120 (40%)	26/120 (22%)	21/120 (18%)
High Risk	11/100 (11%)	31/120 (26%)	60/120 (50%)	74/120 (62%)
*Adaptiert für Deutschland, ESC SCORE Algorithmus 2016 [49]; Werte zeigen Anzahl im Verhältnis (Prozent).				

Ergebnisse

Tabelle 23: Reklassifizierung im Detail – Beide Geschlechter

	<b>Stufe 1 Kardiovaskuläre Anamnese</b>	<b>Stufe 2 Karotis- Sonographie</b>	<b>Stufe 3 Femoral- Sonographie</b>
<b>Low Risk</b>			
Basis	127/250 (51%)	100/250 (40%)	84/250 (34%)
Reklass. (absolut)		-27/250 (-11%)	-16/250 (-6%)
Reklass. (relativ)		-27/127 (-21%)	-16/100 (-16%)
Gesamt (absolut)			-43/250 (-17%)
Gesamt (relativ)			-43/127 (-34%)
<b>Moderate Risk</b>			
Basis	82/250 (33%)	45/250 (18%)	33/250 (13%)
Reklass. (absolut)		-37/250 (-15%)	-12/250 (-5%)
Reklass. (relativ)		-37/82 (-45%)	-12/45 (-27%)
Gesamt (absolut)			-49/250 (-20%)
Gesamt (relativ)			-49/82 (-60%)
<b>High Risk</b>			
Basis	41/250 (16%)	105/250 (42%)	133/250 (53%)
Reklass. (absolut)		+64/250 (+26%)	+28/250 (+11%)
Reklass. (relativ)		+64/41 (+156%)	+28/105 (+27%)
Gesamt (absolut)			+92/250 (+37%)
Gesamt (relativ)			+92/41 (+224%)
<p>„Basis“ entspricht Reklassifizierung nach Stufe 1; „Reklass.“ entspricht Reklassifizierung nach Stufe der jeweiligen Spalte; „Gesamt“ entspricht Reklassifizierung aus Stufe 2+3; Werte zeigen Anzahl im Verhältnis (Prozent); „-“ entspricht Reduktion, „+“ entspricht Zuwachs.</p>			

Ergebnisse

Tabelle 24: Reklassifizierung im Detail – Frauen

	<b>Stufe 1 Kardiovask. Anamnese</b>	<b>Stufe 2 Karotis- Sonographie</b>	<b>Stufe 3 Femoral- Sonographie</b>
<b>Low Risk</b>			
Basis	86/130 (66%)	66/130 (51%)	59/130 (45%)
Rekl. (absolut)		-20/130 (-15%)	-7/130 (-5%)
Rekl. (relativ)		-20/86 (-23%)	-7/66 (-11%)
Gesamt (absolut)			-27/130 (-21%)
Gesamt (relativ)			-27/86 (-31%)
<b>Moderate Risk</b>			
Basis	34/130 (26%)	19/130 (15%)	12/130 (9%)
Rekl. (absolut)		-15/130 (-12%)	-7/130 (-5%)
Rekl. (relativ)		-15/34 (-44%)	-7/19 (-37%)
Gesamt (absolut)			-22/130 (-17%)
Gesamt (relativ)			-22/34 (-65%)
<b>High Risk</b>			
Basis	10/130 (8%)	45/130 (35%)	59/130 (45%)
Rekl. (absolut)		+35/130 (+27%)	+14/130 (+11%)
Rekl. (relativ)		+35/10 (+350%)	+14/45 (+31%)
Gesamt (absolut)			+49/130 (+38%)
Gesamt (relativ)			+49/10 (+490%)
<p>„Basis“ entspricht Reklassifizierung nach Stufe 1; „Rekl.“ entspricht Reklassifizierung nach Stufe der jeweiligen Spalte; „Gesamt“ entspricht Reklassifizierung aus Stufe 2+3; Werte zeigen Anzahl im Verhältnis (Prozent); „-“ entspricht Reduktion, „+“ entspricht Zuwachs.</p>			

Ergebnisse

Tabelle 25: Reklassifizierung im Detail – Männer

	<b>Stufe 1 Kardiovask. Anamnese</b>	<b>Stufe 2 Karotis- Sonographie</b>	<b>Stufe 3 Femoral- Sonographie</b>
<b>Low Risk</b>			
Basis	41/120 (34%)	34/120 (28%)	25/120 (21%)
Rekl. (absolut)		-7/120 (-6%)	-9/120 (-8%)
Rekl. (relativ)		-7/41 (-17%)	-9/34 (-27%)
Gesamt (absolut)			-16/120 (-13%)
Gesamt (relativ)			-16/41 (-39%)
<b>Moderate Risk</b>			
Basis	48/120 (40%)	26/120 (22%)	21/120 (18%)
Rekl. (absolut)		-22/120 (-18%)	-5/120 (-4%)
Rekl. (relativ)		-22/48 (-46%)	-5/26 (-19%)
Gesamt (absolut)			-27/120 (-23%)
Gesamt (relativ)			-27/48 (-56%)
<b>High Risk</b>			
Basis	31/120 (26%)	60/120 (50%)	74/120 (62%)
Rekl. (absolut)		+29/120 (+24%)	+14/120 (+12%)
Rekl. (relativ)		+29/31 (+94%)	+14/60 (+23%)
Gesamt (absolut)			+43/120 (+36%)
Gesamt (relativ)			+43/31 (+139%)
<p>„Basis“ entspricht Reklassifizierung nach Stufe 1; „Rekl.“ entspricht Reklassifizierung nach Stufe der jeweiligen Spalte; „Gesamt“ entspricht Reklassifizierung aus Stufe 2+3; Werte zeigen Anzahl im Verhältnis (Prozent); „-“ entspricht Reduktion, „+“ entspricht Zuwachs.</p>			

Tabelle 26: Zusammenfassung der Reklassifizierung

	Gesamt-kollektiv	Frauen	Männer	P*
Reduktion der Low Risk Gruppe durch Reklassifizierung*	-43/127 (-34%)	-27/86 (-31%)	-16/41 (-39%)	0,40
Reduktion der Moderate Risk Gruppe durch Reklassifizierung*	-49/82 (-60%)	-22/34 (-65%)	-27/48 (-56%)	0,44
P*	<0,001	<0,01	0,11	–
Zuwachs der High Risk Gruppe durch Reklassifizierung <sup>#</sup>	+(92-41)/41 (+124%)	+(49-10)/10 (+390%)	+(43-31)/31 (+39%)	–
Gesamt-Reklassifizierung <sup>§</sup>	+92/250 (+37%)	+49/130 (+38%)	+43/120 (+36%)	0,76
Reklassifizierte in der High Risk Gruppe nach Stufen-Screening <sup>§</sup>	92/133 (69%)	49/59 (83%)	43/74 (58%)	<0,01

\*Entspricht „Reklassifizierung (relativ)“ aus *Low Risk*, Tabelle 23–25; <sup>#</sup>entspricht „Gesamt (relativ)“ aus *High Risk*, Tabelle 23–25; <sup>§</sup>entspricht „Gesamt (absolut)“ aus *High Risk*, Tabelle 23–25; <sup>§</sup>entspricht Reklassifizierter „Gesamt“ / *High Risk* Gruppe nach Screening–Stufe 3; \*Reduktion der *Low Risk* Gruppe durch Reklassifizierung vs. Reduktion der *Moderate Risk* Gruppe durch Reklassifizierung; <sup>#</sup>Frauen vs. Männer; Werte zeigen Anzahl im Verhältnis (Prozent), „-“ entspricht Reduktion, „+“ entspricht Zuwachs; P bezieht sich auf Chi-Quadrat-Test.

## 4. Diskussion

### 4.1. Erkenntnisse und Interpretation

Die wesentlichen Ergebnisse dieser Arbeit waren:

- (1) Die Prävalenz subklinischer, peripherer atherosklerotischer Plaques in der Allgemeinbevölkerung war hoch.
- (2) Eine zur Karotisuntersuchung ergänzende Screening-Untersuchung der Femoralarterien zeigte einen relevanten Informationszugewinn im Vergleich zur Untersuchung der Karotisarterien alleine.
- (3) Die Plaqueprävalenz unter Probanden ohne traditionelle Risikofaktoren war hoch. Für diese Gruppe gab es keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern.
- (4) Die Risikobewertung durch traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren – respektive stellvertretend durch den ESC SCORE – wich erheblich von der nicht-invasiven Risikobewertung mittels ultraschallbasiertem Plaque-Screening ab.
- (5) Das individuelle kardiovaskuläre Risiko könnte durch die alleinige Verwendung des ESC SCORE unterschätzt werden, insbesondere für Frauen.



## **4.2. Charakteristika der Studienpopulation**

Beim Vergleich der Gruppen Plaque-Screening und STAAB Kohorte zeigte sich ein niedrigerer Blutdruck für die Gruppe Plaque-Screening. Wir interpretierten diesen Unterschied als nachrangig, da dieser eine etwaige Unterschätzung, nicht jedoch Überschätzung der Plaqueprävalenz bedingen könnte. Entsprechend würde dieser Unterschied als Bias unsere Hypothesen nicht positiv beeinflussen. Bezüglich des Vergleichs von im ESC SCORE inkludierten Risikofaktoren (inklusive Alter) mit den kalkulierten Risikogruppen gemäß ESC Score fanden wir ein fortgeschritteneres Alter weiblicher Probanden in der *Low* und *Moderate Risk* Gruppe, eine Zunahme des Anteils Risiko-Positiver Probanden mit steigendem kalkuliertem Risiko gemäß ESC SCORE Gruppen für Männer, sowie eine exklusive Repräsentation der *High Risk* Gruppe durch Männer. Wir interpretierten dies als Hinweis einer stärkeren Gewichtung der einfließenden Risikofaktoren für Männer. In den ESC Leitlinien wird insbesondere das Alter für diesem Zusammenhang hervorgehoben [60].

## **4.3. Reliabilitätsanalyse des Plaque-Screenings**

Wir dokumentierten eine Interobserver- und Interreader-Reliabilität von 71%, respektive 80% Cohen's Kappa. Andere Studien fanden 60–70% bezüglich der Reliabilität des Plaque-Screenings und eine Unterlegenheit zur Reproduzierbarkeit der CIMT Untersuchung [109, 110].

## **4.4. Atherosklerose, Risikofaktoren und Scores im Kontext**

Der nachfolgende Abschnitt informiert über Prävalenz der subklinischen Atherosklerose und deren Funktion als Prädiktor kardiovaskulärer Morbidität, kommentiert die singuläre Beurteilung des kardiovaskulären Risikos mittels Risikoscores kritisch und berichtet über Alternativen zur Ergänzung bestehender Empfehlungen.

### **4.4.1. Prävalenz subklinischer Atherosklerose, Nutzen der Detektion und Vergleich von Untersuchungsmodalitäten**

Atherosklerose ist mit kardiovaskulären Endorganschäden, respektive Ereignissen assoziiert und ein häufiger Befund in der Allgemeinbevölkerung. Für den Raum Würzburg wurde eine Plaqueprävalenz peripherer Gefäße von 50% dokumentiert. Diese Quantität stimmte mit vorgängig publizierten Daten überein [103, 104].

Wie in *Kapitel 1.5* beschrieben, stellt die kardiovaskuläre Bildgebung ein zunehmend wichtiges Element zur Detektion von Gefäßveränderungen und zur Risikoevaluation dar. In Hinblick auf die nicht-invasiven und ubiquitär verfügbaren Modalitäten konnte sich das Ultraschall-basierte Plaque-Screening gegenüber anderen Messungen, wie der CIMT- oder der Gefäßsteifigkeits-Messung durchsetzen [96, 106, 111, 112].

Studienergebnisse zur CIMT Messung zeigten einen signifikanten Zusammenhang mit zukünftig kardiovaskulären Ereignissen. Hervorzuhebende Studien wären mitunter die *ARIC Study* [90], die *Cardiovascular Health Study* [91], die *Rotterdam Study* [92] und die *Malmö Diet and Cancer Study* [93]. Additiv zu herkömmlichen Risikoscores maßen viele Autoren einer ergänzenden CIMT Messung jedoch einen nur geringen Zusatznutzen bei [94, 95]. Den Ruijter *et al.* zeigten im Rahmen einer Metaanalyse einen prädiktiven Nutzen der CIMT Messung zusätzlich zum FRS [113]. Dennoch wäre dies keine generelle Empfehlung bei nur geringer Effektstärke. Signifikant zeigte sich nur die maximale CIMT [113, 114]. Dies bestätigte sich in zahlreichen Studien, welche eine Überlegenheit durch Plaque-, anstelle der CIMT-Messung nachwiesen [96-98]. *Yerli et al.* quantifizierten die Prädiktionsstärke für KHK durch Plaques der Karotisarterien mit  $R=0,40$  ( $p<0,001$ ) und für die CIMT Untersuchung mit  $R=0,164$  ( $p=0,02$ ) [106]. Anzumerken wäre, dass die kontroverse Diskussion zur Eignung der CIMT Messung auch durch nicht standardisierte Diagnoseprotokolle mitbedingt sein könnte [115]. Trotz Nachteilen böten sich sinnvolle Anwendungsbereiche für die IMT Messung: Eine Detektion und Illustration auch geringgradiger Gefäßveränderungen könnte es erleichtern, Patienten für Lifestyleanpassungen zu motivieren [116-118].

Betreffs Ultraschall-basierter Plaquedetektion demonstrierten hingegen zahlreiche Studien einen prognostischen Vorteil hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse und eine hohe Übereinstimmung zwischen subklinisch atherosklerotischen Plaques und KHK [106, 112, 118, 119]. Auch in den ESC Leitlinien 2019 wurde das Plaque-Screening von Karotis- und Femoralarterien (Class IIa, Level B), nebst kardialer CT Untersuchung empfohlen [60]. Die Studienlage der letzten Jahre zu diesem Themengebiet unterstützte diese Empfehlungen [15, 60, 86-89].



Hinsichtlich des für kardiovaskuläre Ereignisse prädiktiven Werts einer Ultraschalluntersuchung bezog sich die Mehrheit der Studien in der Vergangenheit auf Plaques der Karotisarterien. Nachfolgend werden einige ausgewählte Beiträge stellvertretend zitiert: Peters *et al.* zeigten anhand von 25 Studien einen konsistent prädiktiven Zusatznutzen der Karotisplaqueuntersuchung im Vergleich zur alleinigen Verwendung konventioneller Risikoscores. Der größte Nutzen zeigte sich in asymptomatischen Individuen mit intermediärem Risiko [120]. Pantone *et al.* maßen der subklinischen Atherosklerose der Karotisarterien in asymptomatischen Erwachsenen einen bedeutenden prognostischen Wert zu: Sie berichteten eine signifikante Prädiktion von schwerwiegenden, unerwünschten, kardiovaskulären Ereignissen (MACE, *Major Adverse Cardiac Events*) durch Plaque der Karotisarterien, jedoch nicht durch CIMT Messung oder den FRS [112]. In der ARIC Studie von Nambi *et al.* wurde eine signifikant verbesserte Ereignisprädiktion durch die Gefäßultraschalluntersuchung der Karotisarterien in Kombination mit dem FRS im Vergleich zum FRS allein, und eine Reklassifizierung von 23% der Probanden gezeigt [97]. Rundek *et al.* publizierten im Rahmen der NOMAS (*Northern Manhattan Study*) eine signifikant erhöhte Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bei Probanden mit detektierter Karotisplaque nach Adjustierung anderer Risikofaktoren und demographischer Variablen [121]. Sehestedt *et al.* berichteten, dass subklinische Plaques der Karotisarterien einen vom ESC SCORE unabhängigen Surrogat für kardiovaskuläres Versterben darstellten und einen Zusatznutzen zur herkömmlichen Risikobeurteilung leisten könnten [122]. Viele weitere Studien zeigten konsistent ähnliche Ergebnissen [123].

Trotz eines bislang relativ geringen Interesses erbrachten Untersuchungen zu Femoralarterienplaques interessante Resultate: Durch Erweiterung der Gefäßuntersuchung um Femoralarterien zeigte sich im Vergleich zwischen Karotis- und Femoralarterien ein ähnlich bis überlegener Prädiktivwert des Femoralarterien-Screenings, sowie ein additiver Nutzen durch Kombination beider Untersuchungen hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse [106, 118, 124]. Laclaustra *et al.* demonstrierten einen höheren prädiktiven Wert hinsichtlich kardiovaskulärer Morbidität für Plaques der Femoralarterien im Vergleich zu Plaques der Karotisarterien [125]. Der Einbezug beider Regionen zeigte sich der

individuellen Analyse überlegen und lieferte die genauesten Prädiktionswerte für KHK und MACE [106, 118]. Yerli *et al.* definierte den Begriff des *Atherosclerotic Burden Score* (ABS) als Plaquelast für Karotis- und Femoralarterien (ABS 0–4 Punkte). Der ABS zeigte eine höhere Sensitivität zur Detektion subklinischer Plaque durch Untersuchung beider Gefäßgebiete, eine zunehmende Wahrscheinlichkeit (11% für ABS 0 Punkte, 87% für ABS 4 Punkte) und Verbesserung des Prädiktionswertes (Karotis- und Femoralarterien:  $R=0,50$ ,  $p=0,001$ ; Karotisarterien:  $R=0,40$ ,  $p<0,001$ ; Femoralarterien:  $R=0,45$ ,  $p<0,001$ ) für KHK mit steigender Plaquelast, respektive Einbezug beider Gefäßgebiete [106]. Andere Studien publizierten eine signifikant reduzierte Vorhersagewahrscheinlichkeit kardiovaskulärer Ereignisse durch Untersuchung eines einzelnen Gefäßgebietes: Belcaro *et al.* zeigten eine um 15% verminderte Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse durch singuläre Karotisuntersuchung im Vergleich zum Einbezug der Femoralarterien innerhalb von 10 Jahren [118]. Lamina *et al.* zeigten eine Risikoerhöhung um 52%, 70% und 45% für einen zukünftigen Myokardinfarkt, kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtmortalität für jedes Plaque-positive Gefäßgebiet (linke Karotisarterie, rechte Karotisarterie, linke Femoralarterie, rechte Femoralarterie) in einer prospektiven Studie über 13 Jahre [126]. Pasierski *et al.* zeigten einen positiv prädiktivem Wert von 93% einer Plaque für, respektive einen negativen prädiktivem Wert von 61% eines blanden Gefäßstatus für eine KHK, die mittels Koronarangiographie diagnostiziert wurde [127]. Gemäß Belcaro *et al.* sollte der Fokus einer Screening-Untersuchung insbesondere im Erkennen des Erkrankungsbeginns, anstelle der Progression liegen [118].

Unsere Daten zur Femoralarterienuntersuchung deuten an, dass sich dadurch sowohl die Früherkennung von Atherosklerose, als auch die Risikoevaluation mittels Gefäßsonographie verbessern lässt. Die Untersuchung steigerte die Detektionsrate von Plaque im Vergleich zur singulären Untersuchung der Karotiden um relativ 45%, absolut 15% (von 34,4% auf 49,8%) (*Tabelle 10*). In Abhängigkeit der Karotisarterienuntersuchung fand sich Femoralarterienplaque bei jedem fünften Probanden mit unauffälligen Karotisarterien, sowie in über 50% für Probanden mit existierender Karotisplaque (*Tabelle 14*). Vorgehende Studien präsentierten ähnliche Ergebnisse [103, 119, 125]. Insbesondere aus der Früherkennung einer atherosklerotischen Systemerkrankung ergäbe sich eine

therapeutische Konsequenz, z. B. im Sinne einer Empfehlung zur Lifestyle-Modifikation und einer medikamentösen Prävention. Des Weiteren wären die Daten zur Femoraluntersuchung unter Probanden mit Karotisplaque eine etwaig sinnvolle Ergänzung zur weiterführenden Risikobewertung (KHK/MACE), gemäß der oben angeführten Daten. Wir folgerten, dass der Nutzen einer zusätzlichen Femoraluntersuchung den Mehraufwand rechtfertigen würde. Wie erwähnt fand sich die Empfehlung zur Femoralarterienuntersuchung auch in den aktuellen ESC Leitlinien 2019 wieder [60].

Nebst ultraschallbasiertem Screening etablierte sich die kardiale CT Untersuchung in der Risikostratifizierung. Studien zeigten einen vergleichbaren Stellenwert dieser Modalität mit dem Ultraschall-Screening: Muntendam *et al.* fanden eine vergleichbare Risikoprädiktion hinsichtlich MACE durch ultraschallbasierte Messungen subklinischer Atherosklerose der Karotisarterien und CT-basierter Daten zur Koronararterienverkalkung, ausgedrückt durch den *Coronary Artery Calcium Score* [119]. Baber *et al.* wiesen einen vergleichbaren prädiktiven Zusatznutzen bezüglich der Vorhersage kardiovaskulärer Ereignissen durch Plaque-Detektion innerhalb von Karotisarterien durch Gefäßultraschall und Koronararterien mittels CT nach [128]. Weiter demonstrierten Pantone *et al.*, dass Plaque der Karotisarterien, nach multivariabler Adjustierung unter Einbezug des FRS und des *Coronary Artery Calcium Score* als unabhängiger, signifikanter Prädiktor für MACE standhielt [112]. Vorteile der ultraschallbasierten, im Vergleich zur CT Diagnostik wären die flächendeckende Verfügbarkeit, Kosteneffizienz, nach heutigem Wissen Strahlenschutz- und Kontrastmittel-bedingt risikofreie Untersuchung, sowie unkomplizierte *Follow-Up* Untersuchungen [117, 118, 129]. Bezüglich des ökonomischen Aspektes wurden durch einige Autoren konkrete Berechnungen angestellt: Belacaro *et al.* schätzten den finanziellen Aufwand des Plaque-Screenings für Karotis- und Femoralarterien auf 15 Euro pro Patient. Diese Kosten würden Personalkosten, Ausbildung der Untersucher und Equipment mit abdecken [118] [130]. Ein ähnliches Ergebnis lieferten Romanens *et al.* [129].

Dennoch existieren, nebst positiv genannter Fakten, auch Limitationen bezüglich der ultraschallbasierten Plaquemessung: Einerseits wäre die Untersucherabhängigkeit als generelle Limitation der Ultraschalldiagnostik zu nennen. Daneben spielen weitere Faktoren eine Rolle, insbesondere die bislang nicht

einheitliche Definition für Plaques sowie die Auswirkungen verschiedener Hardware auf die Bildqualität und Bildinterpretation [79, 123, 131].

#### **4.4.2. Kritik zur isolierten Risikoevaluation durch Scores**

Trotz der berichteten Daten zeigten sich Leitlinien bislang zurückhaltend bezüglich einer Implementierung der beschriebenen Untersuchungsmodalitäten in bestehende Risikomodelle, welche weiterhin überwiegend auf Risikofaktor-abhängigen Risikoscores basieren [60, 132]. Die Assoziation zwischen Risikofaktoren und Atherosklerose ist unbestritten und wurde auch durch unsere Daten signifikant bestätigt. Probanden mit Plaque waren älter als Probanden ohne Plaque, die Plaqueprävalenz war positiv mit Risikofaktoren assoziiert (*Tabelle 10, Abbildung 6, Tabelle 15 bis 18*). Diese Befunde sind mit der Literatur kongruent [133].

Bezüglich der Analyse eines unabhängigen Einflusses einzelner Risikofaktoren auf die Plaqueprävalenz erwies sich Rauchen als starker Faktor, der die stärkste Konsistenz zeigte und für alle Gefäßregionen relevant war. Zudem waren in unseren Analysen Hypertonie für Karotisarterien, Dyslipidämie für Femoralarterien und Übergewicht für Männer unabhängige Risikofaktoren. Diese Ergebnisse sind jedoch angesichts relativ geringer Stichprobengröße und limitierter Power mit Vorbehalt zu betrachten (*Tabelle 19*).

Bezüglich dieser Thematik fand sich in der Literatur eine Übersichtsarbeit von Pescetelli *et al.*: Sie berichteten, dass Diabetes, Hypertriglyzeridämie und niedrige HDL-Cholesterinwerte einen stärkeren Einfluss für das weibliche Geschlecht, Adipositas, Hypertonie, Rauchen und ein erhöhtes Gesamtcholesterin einen stärkeren Einfluss für das männliche Geschlecht hinsichtlich der Entstehung von Atherosklerose darstellten [134]. Somit scheint die Erhebung traditioneller Faktoren zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos durch Scores, bei nachweislicher Assoziation zu Atherosklerose und kardiovaskulären Ereignissen naheliegend zu sein [3, 46].

Trotz unbestrittener Vorteile durch langjährige Erfahrungswerte, regelmäßige Validierungen, leichte Anwendbarkeit, ubiquitäre Verfügbarkeit und gute Vergleichbarkeit, unterliegen Risikoscores im Rahmen epidemiologischer Modelle einer statistischen Unschärfe: Diese zeichnen sich durch unzureichende Sensitivität (entsprechend Unterversorgung), als auch durch unzureichende

Spezifität (entsprechend Überversorgung) bei der Identifizierung von Personen mit hohem kardiovaskulären Risiko aus. Die mangelnde Sensitivität prognostizierter Vorhersagewahrscheinlichkeiten wurde vielfach kritisiert. Geroulakos *et al.* warnten vor dem Verpassen eines Großteils kardiovaskulärer Ereignisse: 60% der Personen mit Ereignis wurden mittels des *British Regional Heart Study Risk Score* vorab nicht identifiziert [135]. Van Staa *et al.* berichteten von einer Vorab-Identifikation von 40% kardiovaskulärer Ereignisse innerhalb von 10 Jahren mittels FRS, ASSIGN oder QRISK2 Score [136]. Postley *et al.* zeigten, dass die Rate des Nichterkennens eines individuellen Risikos mittels validierter Risiko Algorithmen unter Patienten mit kardiovaskulärem Erst-Ereignis 50% betrug [2]. Im Konsens zeigten weitere Studien, dass mindestens 50% der Patienten mit kardiovaskulärem Erstereignis nicht durch traditionelle Risikofaktoren identifiziert werden konnten [137, 138]. Brindle *et al.* zeigten auf, dass 84% aller Individuen mit erfasstem, kardiovaskulärem Ereignis der niedrig-Risiko-Gruppe gemäß FRS angehörten [138]. Auf Populationsebene würde dieses Vorgehen eine (absolut betrachtet) höchste Mortalität durch kardiovaskuläre Ereignisse in der Gruppe niedrig prädiiziertem Risikos bedeuten [15, 97, 137-139]. Demgegenüber steht die Kritik der Übertherapie eines relevanten Anteils von Individuen mit, gemäß Scores mit vermeintlich hohem Risiko, bei nicht nachweisbarer Atherosklerose. Nambi *et al.* maßen dem Anteil dieses Personenkreises eine hohe Bedeutung zu [97].

Nebst genereller Limitation von Risikoscores hinsichtlich der kardiovaskulären Risikoprädiktion sind zwei Faktoren besonders hervorzuheben: Lebensalter, respektive Lebenszeitrisko, und Geschlecht. Die starke Gewichtung des Alters und kurzfristiger Risikobetrachtung führt gemäß Giannoukas *et al.* und Berry *et al.* zu Fehleinschätzungen. Die Autoren plädierten für das Etablieren eines Lebenszeitriskos im Sinne eines „kardiovaskulären Gedächtnisses“, in Anlehnung an das „metabolische Gedächtnis“, welches mittels einer Momentaufnahme von traditionellen Risikofaktoren nicht zu bestimmen wäre [86, 140]. Die Risikomomentbetrachtung führte zu häufiger Missklassifikation, insbesondere für junge Erwachsene (<50. Lebensjahr), Frauen im Allgemeinen, sowie Individuen in fortgeschrittenem Alter aber überdurchschnittlich gutem Gesundheitsstatus [111]. Dies zeigte sich mitunter durch ein meist niedrig geschätztes kardiovaskuläres Risiko (gemäß FRS) für diese Populationsgruppen

[141, 142]. Armstrong *et al.* wiesen eine limitierte Aussagekraft des FRS für junge Erwachsenen nach [143]. Im Rahmen der MESA und CARDIA Studie wurde Probanden im Alter von unter 50 Jahren gemäß FRS ein niedriges Risiko attestiert. Nichtsdestotrotz wurde bei ca. 50% dieser ein hohes kardiovaskuläres Lebenszeitrisko festgestellt [144, 145].

Khot *et al.* zeigte im Rahmen einer Metaanalyse zum Thema Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren unter Probanden mit KHK, dass 12,3% der Patienten unter 56 Jahren keine traditionellen Risikofaktoren aufwiesen [146].

Unsere Resultate, unter der Annahme der subklinischen Plaque als Surrogate für kardiovaskuläres Risiko, waren mit diesen Daten, jedoch nicht mit der Arbeitshypothese einer Übereinstimmung der Risikoklassifizierung des ESC SCOREs und den Ergebnissen des Plaque-Status kongruent: Wir interpretierten die Plaqueprävalenz von 27% für Probanden im Alter unter 50 Jahren (*Abbildung 4 und Tabelle 10*) – allesamt nicht für ein hohes kardiovaskuläres Risiko gemäß ESC SCORE qualifizierend – als unterschätztes Risiko junger Erwachsener. Drei Probanden dieser Altersgruppe hatten eine positive Anamnese für ein kardiovaskuläres Ereignis, respektive eines Schlaganfalls und zeigten in unserem Gefäß-Screening periphere Plaques. Anzumerken wäre jedoch, dass die positive Anamnese – kardiovaskuläres Ereignis, KHK, Schlaganfall – Ausschlusskriterien des ESC SCORE Algorithmus darstellten. Weiter muss berücksichtigt werden, dass Individuen dieses Alters, unabhängig des Risikoprofils, durch Anwendung des ESC SCOREs keine Qualifikation für ein hohes kardiovaskuläres Risiko erreichen. Dennoch interpretieren wir subklinische Plaques, unabhängig des Alters als klinisch relevant.

Nebst unterschätztem Risiko jüngerer Patientin könnte ein Plaque-Screening älterer Generationen wichtige Informationen bereitstellen: Ein unauffälliger Gefäßstatus von Patienten mit gemäß traditioneller Risikoscore-Algorithmen berechnetem Hochrisikostatus böte die Möglichkeit einer Risiko-Reevaluation [2]. Störk *et al.* zeigten, dass traditionelle Risikofaktoren lediglich eine limitierte Aussagekraft bezüglich der Vorhersage eines individuellen Risikos für Probanden fortgeschrittenen Alters darstellten. Dies würde entsprechend auch die Nützlichkeit etablierter Scores für dieser Altersgruppe in Frage stellen [111]. Eine plausible Hypothese des Autors war, dass das fortgeschrittene Alter „eine Kohorte Überlebender“ selektierte und als *Confounder* der Risikoprädiktion

Einfluss nähme [111]. Die nichtinvasive Detektion atherosklerotischer Plaques erwies sich hingegen als zuverlässiger und aussagekräftiger [111, 147]. Neben ausgewählten Altersgruppen wäre die pauschale Risikoberechnung einer begrenzten Zeitspanne, entsprechend 10 Jahren für den ESC SCORE, im Vergleich des realen Langzeitrisikos nachweislich diskrepant [148, 149]. Die Autoren der europäischen Leitlinien begegnen dieser Kritik mit angepassten Risikotabellen relativem Risikos für Probanden mit niedrigem absolutem Risiko. Entsprechend könnte ein kardiovaskuläres Risikoalter abgeleitet werden. Dennoch erkannten die Autoren die Einschränkung der Altersvariable mit potentieller Unterversorgung, respektive Überversorgung an [15, 59].

Ein weiterer interessanter Aspekt hinsichtlich des Risikofaktors Alter konnte durch unsere Analyse zur ergänzenden Femoraluntersuchung gewonnen werden: Die Prävalenz der Femoralplaque war lediglich für Probanden ohne Karotisplaque signifikant mit steigenden Altersdekaden assoziiert (*Abbildung 5 und Tabelle 14*). Dies könnte für eine unterschiedliche Gewichtung des Einflusses des Faktors Alter sprechen.

Der zweite, häufig kritisierte Faktor bezog sich auf geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pathophysiologie der Atherogenese. Dieser wurde in bis dato verfügbaren Risikoscores nur begrenzt implementiert [150]. Die Annahme eines *per se* höheren kardiovaskulären Risikos unter Männern sollte differenziert betrachtet werden: Unsere Ergebnisse zeigten ein durchschnittlich höher kalkuliertes kardiovaskuläres Risiko gemäß ESC SCORE für männliche Probanden im Vergleich zu Frauen (*Tabelle 5*). Weiter war die Plaqueprävalenz für Männer unter Probanden mit traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren höher. Dennoch zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Plaqueprävalenz zwischen den Geschlechtern für Probanden ohne Risikofaktoren (*Tabelle 15*). Einschränkend wäre die fehlende Power dieser Subgruppenanalysen zu beachten. Dennoch heben diese Daten geschlechtsspezifische Assoziationen hervor.

Wir interpretierten, in Zusammenschau mit publizierter Literatur, einen geschlechtsunabhängigen Progress für die Systemerkrankung Atherosklerose in Abwesenheit bekannter kardiovaskulärer Risikofaktoren und ein geschlechtsabhängiges Beschleunigen durch spezifische Risikofaktoren.

Erklärend könnte die historische Ausrichtung kardiovaskulärer Forschung mit vorwiegend männlichen Kohorten Hinweise liefern [151]. Dies könnte zu einem Nichtbeachten Frauen-spezifischer und -adjustierter Risikofaktoren in der Vergangenheit geführt haben [150]. Weiter könnte dies die bei Männern ausgeprägtere Assoziation zwischen traditionellen Risikofaktoren und der Atherosklerose und Plaquelast erklären. Saaed *et al.* argumentierten, dass verfügbare Scores der Abhängigkeit des Geschlechts bezüglich des Einflusses unterschiedlicher Reize, Risikofaktoren und pathophysiologischer Mechanismen, durch den ausschließlichen Einbezug traditioneller kardiovaskulärer Risikofaktoren nicht gerecht würden [150]. Wir folgerten, dass Frauen – vergleichbar mit Männern – auch ohne vorbekannte traditionelle Risikofaktoren ein hohes kardiovaskuläres Risiko aufweisen können. Ein Ansatz zur *Gender-Medicine* wurde durch eine Publikation von Mosca *et al.* im Jahre 2011 zur geschlechtsspezifischen kardiovaskulären Prävention für eine Verbesserung der Wirksamkeitsorientierung im Rahmen der Leitlinien der AHA vorgebracht [152]. Die zum Lipidmanagement erschienenen Leitlinien 2013 des *American College of Cardiology (ACC)* und der AHA berücksichtigten diesen Vorschlag nicht. Auch wurde in der 2013 publizierten Leitlinie nicht zwischen Männern und Frauen unterschieden [89].

Neben angesprochenen Limitationen von Risikoscores erkannten die Autoren der ESC Leitlinien die relativ niedrige Sensitivität des SCOREs als Limitation an und publizierten eine Liste von Merkmalen, die zur Risikounterschätzung beitragen: Dazu gehörten sitzender Lebensstil, niedriges HDL-Cholesterin, zentrale Adipositas, erhöhte Triglyzeride, sozial isolierte Personen, erhöhtes Fibrinogen, ethnische Minderheiten, erhöhtes Apolipoprotein B, subklinische Atherosklerose, erhöhtes Lipoprotein(a), Diabetes und Prädiabetes, Hypercholesterinämie [15, 59]. Weiter erklärten die Autoren, dass die Risikoevaluation nicht singular auf den SCORE beschränkt wäre, sondern erweiterte Faktoren einer direkten Klassifizierung von Patienten zur Gruppe mit hohem und sehr hohem Risiko zur Verfügung stünden [60]. Die aktuellen ESC Leitlinien 2019 würden, im Vergleich zu den Leitlinien 2016 eine verbesserte Sensitivität durch zusätzliche Parameter zur direkten Zuordnung bieten [15]. Weiter benannten die Autoren des *ESC Handbook of Preventive Cardiology* eine Vielzahl von Schwächen bezüglich der Risikoevaluation, appellierten jedoch an



den behandelnden Arzt, Patienten in ihrer Gesamtheit zu erfassen, zu evaluieren und Leitlinien als Hilfestellung zu begreifen [59].

Zusammenfassend scheint die heterogene Wirkung einzelner Faktoren, sowie das Ein- oder Nichteinbeziehen von etwaig bis dato nicht identifizierter Faktoren einen relevanten Einfluss zu haben und einen nicht zu vernachlässigenden Anteil von Patienten mit vermeintlichem Risiko zu übersehen.

#### **4.4.3. Komplementäre Risikoevaluation durch ultraschallbasiertes Plaque-Screening**

Anknüpfend an das vorgehende Kapitel – mit der Schlussfolgerung einer geringen Sensitivität von, auf traditionellen Risikofaktoren basierenden Scores hinsichtlich der Identifikation von Personen mit hohem Risiko – beschäftigt sich dieses Kapitel mit Vorschlägen zur Überwindung dieser Limitation. Die Theorie einer streng an konventionelle Risikofaktoren gekoppelten Pathogenese der Atherosklerose wird zunehmend in Frage gestellt: Die *Cardiovascular Health Study* und *Framingham Offspring Cohort* maßen >70% der CIMT-Veränderungen nicht-traditionellen Risikofaktoren bei [153]. Blaha *et al.* beschrieben die Gefäßultraschalluntersuchung als mögliches Surrogat des individuellen, kumulativen, kardiovaskulären Risikos [154]. Entsprechend könnte die Summation erfassbarer und nicht erfassbarer Risikofaktoren, zumindest im Gedankenexperiment, gelingen. Nachweislich zeigten Studien zur Risikoprädiktion mittels Ultraschalldiagnostik eine Verbesserung der Sensitivität und Spezifität. Einen wichtigen Beitrag publizierten Belcaro *et al.* im Rahmen der *Cafes-Cave Study*: 10.000 gesunde Niedrigrisikoprobanden wurden mittels Karotis-Sonographie gescreent und prospektiv über 10 Jahre beobachtet. Die initiale Plaqueprävalenz betrug 43%, die kardiovaskuläre Ereignisrate nach 10 Jahren unter Plaque-positiven Probanden 39% [118]. 99% aller Ereignisse wurden Probanden mit initialer IMT Verbreiterung zugeordnet [118]. Weitere Publikationen zur Thematik „Assoziation zwischen Risikoprädiktion durch Scores und peripherer Plaqueprävalenz“ berichteten konkordante Resultate: Lester *et al.* fanden eine Prävalenz von 34% unter Probanden mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko gemäß FRS [155], Yerly *et al.* eine Prävalenz von 40% für *Low Risk* Probanden gemäß ESC SCORE [106], und Fernandez-Friera *et al.*, im Rahmen der PESA (*Progression of Early Subclinical Atherosclerosis*) Studie

eine Prävalenz von 60% für *Low Risk* Individuen gemäß FRS und ESC SCORE [103].

Vergleichbare Zahlen und Hinweise einer geringen Sensitivität lieferten unsere Analysen: Die Plaqueprävalenz unter Risikofaktor-freien Probanden betrug 28% (*Abbildung 6 und Tabelle 15*), die unter *Low Risk* Probanden gemäß ESC SCORE 34% (*Abbildung 7 und Tabelle 20 und 21*). Unterschiede zwischen den Geschlechtern fanden sich nicht.

Novo *et al.* zeigten in einer weiteren Publikation eine signifikant erhöhte Rate kardiovaskulärer Ereignisse unter Probanden mit niedrigem und moderatem Risiko mit subklinischer Plaque der Karotisarterien im Vergleich zu Probanden ohne Plaque, als auch eine Risikounterschätzung durch herkömmliche Risikostratifizierung (FRS) mit stärkerer Unterschätzung des weiblichen Geschlechts [156]. Die zitierten Studien weisen auf eine relevante Steigerung der Sensitivität für die Risikoprädiktion mittels Plaque-Screenings hin. Das assoziierte Potential wird durch die Ereignisrate der Gruppe niedrig prädiertem Risikos durch singuläre Anwendung von Risikoscores quantifiziert [15, 97, 137-139]. Mittels Prädiktionsanalysen wurde eine Steigerung der Sensitivität durch ergänzendes Plaque-Screening zusätzlich zur Risikostratifizierung durch Scores [157], sowie der unabhängige Nutzen dieser Screenings gegenüber traditionellen Risikofaktoren nachgewiesen [118, 126, 158].

Zur Einordnung unserer Ergebnisse verglichen wir den mittels Plaque-Screening erfassten Gefäßstatus mit dem kalkulierten Risiko, gemäß ESC SCORE. Erwartungsgemäß fand sich eine höhere Plaqueprävalenz für Probanden höherem Risikos. Dennoch war die Plaqueprävalenz in der Gruppe *Low Risk* mit 34% hoch und inkludierte in Anbetracht der Gruppengröße (58% aller Probanden) 43% aller Plaque-positiver Probanden. Lediglich 8% aller Plaque-positiven Probanden wurden der *High Risk* Gruppe gemäß ESC SCORE zugeordnet (*Abbildung 7 und Tabelle 20 und 21*).

Wir interpretierten diese Resultate in Zusammenschau der zitierten Studien als Hinweis einer limitierten Sensitivität des ESC SCORES zur Identifikation vermeintlicher Hochrisikoindividuen.

Zur Quantifizierung der Diskrepanz zwischen ESC SCOREs und Plaque-Screening erfolgte eine Reklassifizierung, in welcher ca. 1/3 (37%) der

Probanden in die *High Risk Group* reklassifiziert wurden. Die Mehrzahl der Probanden mit (vermeintlich) hohem Risiko (Anteil der Probanden der *High Risk Group* nach Screening) wurde durch das Gefäß-Screening (69%), mit signifikant höherem Anteil für Frauen als für Männer (83% w, 58% m), und nicht durch den ESC SCORE identifiziert. (*Tabelle 22 bis 26*). Das bedeutet, dass mittels herkömmlicher Risikoevaluation lediglich 31%, respektive 17% der Frauen oder 42% der Männer mit hohem Risiko identifiziert worden wären. Der geschlechtsspezifische Unterschied erklärte sich durch die unterschiedliche Risikogruppenverteilung des ESC SCOREs (*Tabelle 5*) und die größeren Effektstärken des Risikostatus und der Risikofaktorsumme für Männer bezüglich der Plaqueprävalenz (*Tabelle 15 und 17*).

Nebst geschlechtsunabhängiger relevanter Reklassifizierung als Hinweis der limitierten Sensitivität zur Identifizierung von Individuen mit potentiell hohem kardiovaskulärem Risiko interpretierten wir den ausschließlichen Einbezug traditioneller Risikofaktoren als möglichen Faktor einer Akzentuierung in der Risikounterschätzung für Frauen.

In Folge der zitierten Literatur erschienen Ideen zur Verbesserung der bisherigen Screening-Strategien: Laclaustra beurteilte die frühe Plaque-Identifizierung als wichtigen Baustein zur Verbesserung von Präventionsstrategien bei noch genauer einzugrenzender Personengruppe mit explizitem Benefit eines solchen Screenings [125]. Stein *et al.* beriefen sich auf das Ziel zur Vermeidung einer Über- und Untertherapie und plädierten für eine additive Gefäß-Screening-Untersuchung für Personen mit intermediärem Risiko nach Evaluation mittels Scoring bei fehlender therapeutischer Konsequenz für Patienten mit hohem Risiko [87]. Romanens *et al.* schlugen ein Screening der Niedrigrisikogruppe, bei absolut höchster Ereignisinzidenz dieser Gruppe und kalkuliert positiver Kosteneffizienz dieser Strategie, vor [129].

Naghavi *et al.* forderten im Rahmen der *Screening for Heart Attack Prevention and Education Task Force* (SHAPE) einen grundsätzlichen Wandel gegenwärtiger Strategien mit einer primär auf nicht-invasiver Bildgebung basierenden Methodik: Risikogewichtung, Indikation zur Primärprävention oder weiterführender Diagnostik entsprechend des Ausmaßes detektierter Atherosklerose nach CT- oder Ultraschall-basiertem *Gefäß-Screening* asymptomatischer Probanden (Männer, 45–75 Jahre; Frauen 55–75 Jahre,

Ausschluss von Individuen mit sehr niedrigem Risiko fortgeschrittenem Alters). Die Autoren antizipierten eine zunehmende Indikation zur kardiovaskulären Primärprävention, eine reduzierte Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse und eine Verringerung ökonomischer Belastung durch Therapiekosten [159, 160].

Das geschlechtsabhängig gestaffelte Screening-Alter war durch unsere Daten bei signifikant höherer Plaqueprävalenz für Frauen der fünften vs. vierten Lebensdekade bei fehlendem Unterschied für Männer nachvollziehbar (*Tabelle 10*) und wurde in der Literatur weiter im Rahmen eines möglichen Östrogenschutzes vor der Menopause beschrieben [161].

Nicolaidis stimmte der „SHAPE Strategie“ in Anbetracht einer anzunehmenden Plaqueprävalenz von 30–40% unter Probanden mit niedrigem Risiko zu und warb um eine Empfehlung des Protokolls für Individuen mit niedrigem und moderatem Risiko [117].

Trotz genannter Vorteile, publizierter Ergebnisse und Vorschlägen zur Implementierung der Ultraschalldiagnostik werden praktische Einsatzmöglichkeiten für das klinische Setting nach wie vor kontrovers diskutiert [112]. In den aktuellen Leitlinien der ESC 2019 zeigte sich eine geringfügige Dynamik mit Empfehlung eines Plaque-Screenings der Karotis- und Femoralarterien mittels Ultraschall für Patienten mit niedrigem bis moderatem Risiko bei Nichterreichen des LDL-Cholesterin-Ziels durch Lifestyleinterventionen, alternativ zur kardialen CT-Untersuchung [60].

Zusammenfassend ist herauszustellen, dass Risikovorhersagen durch alleinige Betrachtung traditioneller kardiovaskulärer Risikofaktoren gemäß der zitierten Daten, insbesondere für relativ junge Probanden, Probanden mit fortgeschrittenem Alter und Frauen, limitierte Aussagekraft haben und die Existenz nicht erfasster Risikofaktoren wahrscheinlich macht. Die Einbeziehung eines standardisierten Gefäß-Screenings zur kardiovaskulären Risikoprädiktion könnte die Quantität unerwarteter Erstereignisse reduzieren und zur Senkung von Morbidität, Mortalität und Kosten im Gesundheitssektor beitragen [118].

#### **4.5. Evidenz für Primärprävention und Potential für Plaque-Screening**

Nachdem das vorgehende Kapitel die Frage der Risikoevaluation abhandelte, beschäftigt sich dieses Kapitel mit den daraus ableitbaren Konsequenzen.

Wie in *Kapitel 1.4* dargelegt, wird für die Primärprävention Lebensstiladaptation, pharmakologische Einstellung kardiovaskulärer Risikofaktoren und ggf. eine Statintherapie empfohlen [15, 59, 60]. Die Indikation einer primär-präventiven Statintherapie wurde in den amerikanischen Leitlinien 2013 und in den europäischen Leitlinien 2019 ausgeweitet und fußt auf Studienergebnissen der *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration* [60, 89]. Thrombozytenaggregationshemmer sind gemäß aktueller Evidenz der Sekundärprävention vorbehalten [60, 65-69, 71].

Ein gesunder Lebensstil mit ausreichender Bewegung, gesunder Ernährung, Anstreben eines Normalgewichtes und Nikotinverzicht ist generell zu empfehlen und beschränkt sich nicht auf kardiovaskuläre Morbidität. Die pharmakologischen Einstellung kardiovaskulärer Risikofaktoren sollte stets individualisiert erfolgen. Insbesondere für diese Arbeit relevant erschien eine genauere Standortbestimmung, Diskussion und Einordnung der Literatur bezüglich einer thrombozytenaggregationshemmenden und LDL-Cholesterin-senkenden Therapie. Wie in *Kapitel 1.4* berichtet wurden Thrombozytenaggregationshemmer bis vor wenigen Jahren primärprophylaktisch eingesetzt. Gemäß aktueller Evidenz ist die Indikation in Europa seit 2019 der Sekundärprävention vorbehalten [60]. Die vorgehende Indikation zur Primärprävention basierte – im Gegensatz zur Sekundärprävention – auf Expertenmeinungen ohne allgemeine Empfehlung gemäß einer 2002 im *British Journal of Medicine* publizierten Meta-Analyse randomisierter Studien [162]. Die ESC Leitlinie für kardiovaskuläre Prävention 2007 postulierte in Folge eine auf Risikogruppen (geschätzt hohes CV Risiko, Diabetes mellitus) beschränkte Empfehlung Primärprophylaxe mittels Thrombozytenaggregationshemmern, unter Anführung der Daten aus 2002 [163]. 2009 publizierte Baigent eine Meta-Analyse zur Nutzen-Risiko-Evaluation der Primärprophylaxe mit Aspirin und zeigte keinen Nettobenefit [164]. Der geringe Vorteil durch Reduktion thrombembolischer Ereignisse konnte die erhöhte Blutungsrate – zunehmend in Gruppen hohem Alters und kardiovaskulärem Risiko – nicht aufwiegen. Die kardiovaskuläre Mortalität war nicht reduziert [164]. Die ESC Leitlinie für kardiovaskuläre Prävention 2012 sprach keine weitere Empfehlung zur Primärprävention bei unzureichender Evidenz aus [88]. 2014 berichteten Ikeda *et al.* eine höhere Blutungsrate, ohne signifikanten Unterschied

thrombembolischer Ereignisse für Aspirin in der Primärprävention [165]. Die Leitlinien der ESC blieben 2016 ohne Veränderung und verwiesen auf ausstehende Studien mit Subgruppenanalysen [15]. Die amerikanischen Leitlinien interpretierten bis zuletzt einen über das Risiko hinaus bestehenden Nutzen von Aspirin in der Primärprophylaxe. 2012 empfahl das *American College of Chest Physicians*, sowie 2015 die AHA und *American Diabetes Organisation* eine Primärprävention mit Aspirin für alle Personen ab dem 51. Lebensjahr [166], respektive für alle Patienten mit intermediärem bis hohem kardiovaskulärem Risiko oder Diabetes mellitus [166]. 2018 und 2019 konnten mittels ARRIVE, ASCEND und ASPREE Trial Evidenzlücken, inklusive Subgruppen, mit einer generellen Empfehlung gegen die Primärprophylaxe mit Aspirin geschlossen werden [65-68]. Zheng *et al.* präsentierten 2019 ein Review mit negativer Nutzen-Risiko-Bilanz bei höherem Risiko (*Number Needed to Harm: n=210*) als Nutzen (*Number Needed to Treat: n=265*) durch Aspirin in der Primärprävention [69]. Entsprechend zeigte die 2019 publizierte Leitlinie der AHA und ACC eine Anpassung der Empfehlung von Aspirin zur Primärprävention im Sinne der angeführten Studien, sprach sich jedoch nicht gegen die Empfehlung für Patienten mit hohem Risiko zwischen 40–70 Jahren mit niedrigem Blutungsrisiko aus [70]. Die europäischen Leitlinien der ESC 2019 hingegen schränkten die Indikation für die Primärprävention generell ein [60]. Dieser Paradigmenwechsel findet sich auch in der Leitlinie für periphere arterielle Verschlusskrankheit wieder, in welcher Thrombozytenaggregationshemmer ab dato nicht weiter nach Diagnosestellung, sondern ab symptomatischem Stadium empfohlen werden [71].

Die Evidenz zur primärprophylaktischen Statintherapie wird kontrovers diskutiert. Bis dato wurde ein positiv bis neutraler Nutzen bei geringem Nebenwirkungsrisiko durch Statine in der Primärprävention bei mangelhafter Methodik beschrieben [167-169]. Die aktuellen Empfehlungen der Leitlinien der ACC/AHA und ESC basieren auf den Publikationen des *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration*. Diese veröffentlichte 2010 eine Meta-Analyse mit ausgewiesener Risikoreduktion in einer Population von 170.000 Personen bei heterogener Gruppenstruktur und Vermischung von Primär- und Sekundärtherapie [76]. In der Subgruppenanalyse für Primärprävention wurde trotz Risikoreduktion für Ereignisse, keine Reduktion der Mortalität gefunden [76]. Ray *et al.* publizierten

2010 eine Meta-Analyse bezüglich des Effekts von Statinen auf die Gesamtmortalität in der Primärprävention unter Einschluss von 65.000 Personen. Es zeigte sich keine Reduktion der Gesamtmortalität. Die Autoren verwiesen auf strenge Einschlusskriterien und strikte Begrenzung der Analysen auf Probanden ohne bekannte kardiovaskuläre Erkrankung und empfahlen positive Ergebnisse durch Statine in der Primärprävention aus vorgängig publizierten Arbeiten auf möglicherweise unsaubere Trennung von Primär- und Sekundärprävention zurückzuführen [167]. 2012 folgte eine weitere Meta-Analyse des *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration*, in welcher der Effekt einer cholesterinsenkenden Therapie für Personen mit niedrigem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen untersucht wurde. Es zeigte sich eine relative Risikoreduktion um 10% für kardiovaskuläre Ereignisse und Herztod je 1 mmol/L LDL-Cholesterin-Reduktion durch Statintherapie für eine Primärprävention bei Personen mit einem 5 Jahres Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis <10%. Die Autoren bewerteten den Therapienutzen durch Statine höher als mögliche Risiken. Eine Reduktion kardiovaskulärer Mortalität zeigte sich jedoch nicht [77]. 2016 publizierte die *US Preventive Services Task Force* (USPSTF) einen *Review-Artikel* bezüglich aktueller Evidenz zum Thema Statine in die kardiovaskulären Primärprävention. Sie schlussfolgerten eine reduzierte Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse, geringerer kardiovaskulärer, als auch Gesamtmortalität mit zunehmendem absolutem Nutzen bei steigender Vortestwahrscheinlichkeit durch traditionelle Scores [168]. Es folgte eine aktualisierte Empfehlung der USPSTF bezüglich Primärprävention für Statine, welche Patienten zwischen 40 und 75 Jahren, mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor und einem prädiktiven Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse innerhalb von 10 Jahren von mindestens 10% (Grad B), respektive 7,5% (Grad C) empfohlen wurde [170]. Diese wurde wiederum durch Redberg *et al.* im Rahmen eines Editorials kritisch hinterfragt. Die Autorin argumentierte, dass eine absolute Risikoreduktion von 0,4% für die Gesamtmortalität, als auch 0,4% für die kardiovaskuläre Mortalität keine Therapie in asymptomatischen Patienten rechtfertigen würde. Weiter erwähnte sie, in Übereinstimmung mit Ray *et al.* dass eine exakte Trennung zwischen Primär- und Sekundärprävention nicht möglich wäre und darüberhinaus weiter statistische Mängel bestünden [171]. Byrne *et al.* zeigten in ihrem *Overview of systematic Reviews* teils

unterschiedliche Ergebnisse in verschiedenen Übersichtsarbeiten bezüglich des Einsatzes von Statinen in der Primärprophylaxe. Insbesondere stellten sie die heterogenen Baseline-Charakteristika der untersuchten Studienpopulationen auf, was einen Vergleich nur bedingt ermöglichte. Entsprechend könne aus Sicht der derzeitig verfügbaren Evidenz keine individuelle Handlungsempfehlung in der Primärprävention abgeleitet werden [169]. In einem weiteren Artikel berichteten Byrne *et al.*, dass es keine Evidenz bezüglich der Frage eines den Risiken überwiegenden Nutzens der Pharmakotherapie gäbe. Weiter stellte er die Frage, ob eine „Statinisierung“ der Gesellschaft sozial tragbar und angemessen wäre. Er verwies auf einen Trend des Überwiegens von Statinrezeptierungen für die Primärprävention im Vergleich zur Sekundärprävention und zeigte, dass die Indikationsempfehlungen der europäischen Leitlinien für Statine in der Primärprävention zwischen 1987 und 2016 für Personen über 50 Jahre von 8% auf 61% anstiegen, entsprechend einer Zunahme der Statinindikation für Personen mit niedrigerem Risiko. Dieser Trend gründete nicht auf besser detaillierter Evidenz, sondern in einer Heterogenisierung von Studiengruppen ohne dafür gepowerte Subgruppenanalysen [172]. Die 2019 erschienenen ESC Leitlinien begründeten ihre Empfehlung zur Primärprävention basierend auf den Studien der *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration* mit „schlechter Methodik“ bei fehlender Trennschärfe von Primär- vs. Sekundärprävention [76, 77]. Weiter wurde im Jahr 2019 eine Meta-Analyse durch die *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration* im Lancet publiziert, aus welcher hervorging, dass Statine in der Primärprävention für Personen im Alter von >70 Jahren, sowie für Personen unabhängig des Alters mit Herzinsuffizienz (NYHA II–IV) oder terminaler Niereninsuffizienz keine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse herbeiführen würde [173]. Bezüglich der Variable des Alters ist auf die aktuell laufende STAREE Studie (*STATin Therapy for Reducing Events in the Elderly*) hinzuweisen, die den Nutzen einer Primärprävention mittels Statin für Personen >70 Jahren testet [174]. Nichtsdestotrotz berichtete Chou *et al.* im Rahmen des oben erwähnten *Review-Artikels*, dass es unter Statinen nicht zu einer signifikanten Zunahme von relevanter Nebenwirkungen wie Myalgien, Leberschäden oder Diabetes kam [168]. Zusammenfassend empfahlen amerikanische und europäische Leitlinien eine erweiterte Indikation für den Einsatz von Statinen in der Primärprävention, trotz inkonklusiver Evidenz. Dies



sollte die Empfehlungen zumindest in Frage stellen. Problematisch ist das Fehlen von Studien für Subgruppenanalysen zur Primärprävention. Wie berichtet, leisteten viele Meta-Analysen keine saubere Trennung zwischen Primär- und Sekundärprophylaxe und zeigten trotz signifikanter Unterschiede nur minimale absolute Risikoreduktionen. Im Unterschied zur Thrombozytenaggregationshemmung zeigte sich für Statine jedoch ein überwiegend günstiges Risikoprofil, welches den Einsatz für Statine bei Hochrisikopatienten in der Primärprävention rechtfertigen könnte.

In Zusammenschau mit unseren Ergebnissen und den zuvor diskutierten Punkten bezüglich einer erweiterten Screening-Strategie durch Implementation einer Gefäßultraschalluntersuchung wäre es von Bedeutung zu klären, inwieweit Probanden mit und ohne atherosklerotische Plaque durch eine Statintherapie in der Primärprävention profitieren. Klinisch-perspektivisch wäre die Beantwortung durch randomisierte, Plazebo-kontrollierte Studien mit dieser Fragestellung ein wichtiges Element für die Argumentation bezüglich der Leitlinienempfehlungen hin zu einem standardisierten Gefäß-Screening. Pathophysiologische Hinweise eines möglichen Nutzens von Probanden mit Plaque, könnten Studien liefern, die eine Regression von Plaquevolumen, respektive der CIMT Dicke durch eine LDL-Cholesterin-senkende Therapie feststellten [26, 175, 176]. Weiter zeigten Brinjikji *et al.* 2017, dass eine 12-monatige Statintherapie zu einer signifikanten Reduktion des lipidreichen, nekrotischen Atherosklerosekerns in Karotisarterien führte [177].

#### **4.6. Stärken und Limitationen**

Eine der Stärken dieser Analysen kann der methodologischen Planung der prospektiven STAAB Kohortenstudie Würzburg zugeschrieben werden. Diese wurde als prospektive, populationsbasierte Beobachtungsstudie gestaltet. Das vorliegende Projekt wurde als Querschnittanalyse ausgewertet und bediente sich dabei der gut organisierten und ausgebauten Infrastrukturen der STAAB Studie. Diesbezüglich wären insbesondere das vorliegende Ethikvotum (Votum #98/13), die standardisiert festgelegten und methodologisch publizierten Abläufe zur Datenerhebung der einzelnen Module mittels spezifischen *Standard Operating Procedures*, regelmäßige Qualitätskontrollen, die Laboruntersuchungen durch das Zentrallabor des Universitätsklinikums Würzburg, als auch die Unterstützung, Ausbildung und Zertifizierung des Personals für das in dieser

Arbeit relevante Zusatzmodul Plaque-Screening durch den unabhängigen Experten (RM, University medical Center Utrecht) der Universität Utrecht zu nennen [87, 101, 108].

Als Limitation zu werten wäre die noch fehlende prospektive Langzeitauswertung der vorgestellten Probandendaten, insbesondere auf den Ausblick hin, unsere postulierte Risikoklassifikation kritisch anhand potentiell zukünftiger MACE zu interpretieren. Im Vergleich bedienten sich einige andere hier zitierte Studien eines direkten Verifizierungselementes im Rahmen der Auswertungen. Einige Querschnittbetrachtungen verglichen Ergebnisse einer Gefäßultraschalluntersuchung mit Ergebnissen anderer nicht-invasiver Bildgebungstechniken, wie des kardialen CTs. Andere prospektiv durchgeführte Publikationen assoziierten initial erhobene Untersuchungsbefunde bezüglich atherosklerotischer Plaqueprävalenz mit in definierten Zeitintervallen auftretenden kardiovaskulären Ereignissen. Eine Einordnung der prognostischen Relevanz der hier berichteten Ergebnisse ist demnach (noch) nicht möglich. Im Programm der STAAB Kohortenstudie sind jedoch *Follow-Up* Untersuchungen geplant und durchgeführt. Mit Hilfe der im Verlauf eingetretenen Ereignisse wäre eine Beurteilung möglich, die evtl. die hier beschriebene Diskrepanz zwischen Gefäß-Screening und ESC SCORE, sowie darauf basierender Risiko-Reklassifizierung aufklären könnte.

Als weitere Limitation ist der relativ geringe Stichprobenumfang (n=250) und das Nichteinschließen von Probanden mit inkonklusiven Daten oder zurückgezogenem Einverständnis zu nennen. Die Probandenanzahl limitierte die statistische Power und das detailliertere Ausarbeiten von Subanalysen, das Nichtberücksichtigen der *Drop-Out*-Probanden birgt das Risiko eines ungerichteten statistischen Bias. Die hier analysierte Sub-Kohorte wurde innerhalb eines Zeitfensters während der Erstrekrutierung als *Convenience Sample* aus der STAAB Kohorte ausgewählt. Sie zeigte sich hinsichtlich wichtiger Baseline-Charakteristika konsistent mit der STAAB Kohorte, mit Ausnahme niedrigerer Blutdruckmesswerte. Bei höheren systolischen Blutdruckwerten für Probanden mit Plaques im Vergleich zu Probanden ohne Plaques in der Studienpopulation Plaque Screening ergibt sich hieraus kein Hinweis zur Annahme einer Überschätzung der Plaqueprävalenz beim Übertragen der

Ergebnisse auf die Vergleichsgruppe. Wir erachten die Sub-Kohorte für die Population Würzburg als repräsentativ bezüglich unserer Studienziele.

Der ESC SCORE ist ein allgemein etablierter und validierter Risikorechner für Europa mit zusätzlich länderspezifischen Algorithmen. Wir bedienten uns der Anwendung des für Deutschland angepassten und 2016 aktualisierten Algorithmus des ESC SCORE [49]. Der ESC SCORE Algorithmus berechnet eine Wahrscheinlichkeit für ein fatales kardiovaskuläres Ereignis innerhalb der nächsten zehn Jahre und unterscheidet sich dahingehend teilweise von anderen Risikoprädiktionsmodellen. Der 2008 aktualisierte und häufig im Rahmen der zitierten Studien herangezogene FRS hingegen prognostiziert die Wahrscheinlichkeit einer Neudiagnose einer KHK oder eines kardiovaskulären Ereignisses innerhalb der nächsten zehn Jahre. Diese Art der Risikobewertung könnte sich mitunter für unsere Fragestellungen besser bewähren als die harten Endpunkte, die der ESC SCORE adressiert. Mortensen *et al.* verglichen die Risikoklassifizierung zwischen den europäischen und amerikanischen Leitlinien. Gemäß des ESC SCOREs 2012 fiel die Indikationsstellung zur primärpräventiven Therapie für Probanden im Alter zwischen 40 und 60 Jahren sehr gering aus. Frauen dieser Gruppe qualifizierten sich zu 0%, während 2% der Männer eine Therapieempfehlung erhalten hätten. Im Gegensatz dazu betrug die Indikationsstellung unter Anwendung der amerikanischen Kriterien (Pooled Cohort Equations 2013) der AHA und ACC für Probanden im gleichen Alter 62% für Männer und 13% für Frauen. Der Autor erklärte, dass beide Leitlinien bezüglich der Indikationsstellung einer Statintherapie als Primärprävention insbesondere durch die kürzliche Reklassifizierung vieler europäischer Hochrisikostaat zu Niedrigrisikostaat, sowie die gleichzeitige Senkung der Indikationsschwelle der amerikanischen Gesellschaften auseinanderbewegt hätten. Dieser Unterschied spiegelte sich auch in der Realität wider. Die Identifizierung von Individuen, welche ein kardiovaskuläres Erstereignis erleiden werden, gelang unter Anwendung der amerikanischen Leitlinien der AHA und ACC deutlich sensitiver im Vergleich zu den europäischen Leitlinien der ESC. Doppelt so viele Männer und viermal so viele Frauen konnten korrekt prognostiziert werden [178]. Diese sich durch die unterscheidenden Leitlinien geprägte Differenz zur Risiko-Evaluation des ESC SCORE und des FRS könnte beim Versuch eines Vergleichs unsere Analysen mit Studien unter Verwendung

der amerikanischen Leitlinien zu Verzerrungen führen. Andererseits bestand die Validierung des FRS ausschließlich für die Bevölkerung der USA. Um diesem Umstand, inklusive unseres Studiendesigns einer populationsbasierten Auswertung gerecht zu werden, fiel die Entscheidung bezüglich dieser Analysen auf eine ausschließliche Anwendung des länderspezifischen und aktualisierten ESC SCOREs zur initialen kardiovaskulären Risikoevaluation, ohne dessen Limitationen außer Acht zu lassen. Andererseits zeigte die Literatur auch Beispiele vergleichbarer Reklassifizierungsergebnisse im direkten Vergleich zwischen ESC SCORE und dem FRS [103]. Unterschiede der Leitlinien zwischen Europa und Amerika bestehen in vielen Bereichen, sind teils soziokulturell als auch rechtlich geprägt, und lassen sich nicht durchweg vermeiden, sollten jedoch adäquat berücksichtigt werden.

Eine weitere Limitation bezog sich auf die Analyse und Interpretation des mittels Ultraschall aufgenommenen Bildmaterials: Neben den bereits erwähnten und beschriebenen Studienzielen, war es unser Anliegen, auf ein möglichst einfach durchzuführendes und praktisch umsetzbares Verfahren zum Gefäß-Screening zurückzugreifen, welches kosteneffizient und in der Breite, mitunter in der hausärztlichen Versorgung zur Anwendung kommen könnte. In diesem Rahmen entschieden wir uns für eine direkte Bildanalyse am Ultraschallgerät durch subjektives Messen des am stärksten herausragenden Bereichs einer atherosklerotischen Plaque. Auf die Verwendung einer weiterführenden Analysesoftware verzichteten wir für unsere Fragestellungen. Dieses Vorgehen unterschied sich von der ebenfalls innerhalb der STAAB Kohortenstudie durchgeführten Messung der CIMT.

### **5. Zusammenfassung**

Herz-Kreislaufkrankungen sind sowohl in Deutschland als auch weltweit die führende Todesursache [1, 2]. Große epidemiologische Studien ermöglichten das Erkennen von kardiovaskulären Risikofaktoren, das Modellieren von Scores zur Risikostratifizierung und das Erarbeiten von Präventions- und Therapiestrategien [3-16]. Trotz steter Anpassungen und Validierungen basieren Risikoscores auf konservativen Ergebnissen, deren limitierte Sensitivität, mit Akzentuierung für Frauen, Personen relativ jungem und fortgeschrittenem Alters, die Mehrheit unerwarteter kardiovaskulärer Erstereignisse bei bis dato

asymptomatischen Individuen mitverantwortet [15, 26, 42, 97, 137-139]. Modalitäten zur Erhebung eines Gefäßstatus zeigten ergänzende, respektive alternative Möglichkeiten zur Identifizierung von vermeintlichen Hochrisikopatienten mit signifikanter Verbesserung in der Risikoprädiktion [118, 126, 155-158].

Die hier vorgelegte Arbeit war prospektiv geplant als Subanalyse „Plaque-Screening“ der populationsbasierten STAAB Kohortenstudie Würzburg. Im Zentrum der Arbeit stand das Ultraschall-basierte Plaque-Screening peripherer Arterien. Die Arbeit adressierte die Fragestellungen „Prävalenz subklinischer Atherosklerose in der Allgemeinbevölkerung in Würzburg“, „Zusatznutzen einer Femoraluntersuchung“, „Einfluss traditioneller Risikofaktoren auf die Plaqueprävalenz“ und „Übereinstimmung der Risikoklassifizierung des ESC SCORES mit dem Plaquestatus“.

Die STAAB Kohortenstudie analysiert die Prävalenz und Inzidenz von Vorstufen der Herzinsuffizienz (Stadien A und B gemäß der AHA/ACC Klassifikation [99, 100]) in der Allgemeinbevölkerung von Würzburg. Studienbeginn war Dezember 2013. Der geplante Probandenumfang war n=5000. Die Auswahl der Studienteilnehmer erfolgte geschlechts- und altersstratifiziert über das Einwohnermeldeamt nach Zufallsprinzip. Einschlusskriterien waren Alter zwischen 30–79 Jahren und Hauptwohnsitz im Landkreis Würzburg, einziges Ausschlusskriterien war eine diagnostizierte Herzinsuffizienz Stadium C oder D [99-102].

Die Subanalyse „Plaque Screening“ umfasste eine Stichprobe aus der STAAB Kohorte ab Oktober 2015, n=250, nach Anwendung des zusätzlichen Einschlusskriterium Alter 40–69 Jahre und Ausschluss von Probanden mit inkonklusiven Daten oder zurückgezogenem Einverständnis [101].

Die Resultate unserer Fragestellungen waren mit Ergebnissen in der Literatur kongruent. So detektierten wir eine relevante Plaqueprävalenz (50%) in der Allgemeinbevölkerung von Würzburg, insbesondere auch unter Personen mit niedrigem Risiko (34%).

Wir wiesen einen quantifizierbaren Zusatznutzen für die Femoraluntersuchung, nebst etablierter Karotisuntersuchung, durch eine relevante Zunahme der

Plaqueprävalenz (+15% absolut) und Reklassifizierungsrate (+11% absolut) nach.

Wir dokumentierten eine erwartete positive Assoziation zwischen traditionellen Risikofaktoren und Plaqueprävalenz mit geschlechtsspezifischer Akzentuierung.

Wir belegten eine Diskrepanz zwischen der Risikoklassifizierung des ESC SCORE und den Ergebnissen des Plaque-Screenings.

In Konklusion interpretieren wir, dass das Inkorporieren eines ultraschallbasierten Gefäß-Screenings in bestehende Präventionsstrategien zur Steigerung der Sensitivität aktueller Risikomodelle beitragen könnte. Daraus wäre eine Verbesserung der Risikoprädiktion, eine frühere und gezieltere Prävention, sowie eine Reduktion von Morbidität, Mortalität und Gesundheitskosten ableiten lässt, muss in weiteren prospektiven Studien untersucht werden. Unsere Daten legen jedoch nahe, dass insbesondere für das weibliche Geschlecht und Personen in niedrigem und sehr fortgeschrittenem Alter von diesem Ansatz profitieren könnten [118].

**6. Literaturverzeichnis**

1. Bundesamt G. S., *Todesursachen in Deutschland, 2014*. 2016, Germany, Statistisches Bundesamt, 2016: Wiesbaden.
2. Postley J. E., Luo Y., Wong N. D. and Gardin J. M., *Identification by ultrasound evaluation of the carotid and femoral arteries of high-risk subjects missed by three validated cardiovascular disease risk algorithms*. Am J Cardiol, 2015. **116**(10): p. 1617-23.
3. Giroux É., *The Framingham Study and the Constitution of a Restrictive Concept of Risk Factor*. Social History of Medicine, 2012. **26**(1): p. 94-112.
4. Mahmood S. S., Levy D., Vasan R. S. and Wang T. J., *The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective*. Lancet, 2014. **383**(9921): p. 999-1008.
5. Kannel W. B., *Bishop lecture. Contribution of the Framingham Study to preventive cardiology*. J Am Coll Cardiol, 1990. **15**(1): p. 206-11.
6. Bruenn H. G., *Clinical notes on the illness and death of President Franklin D. Roosevelt*. Ann Intern Med, 1970. **72**(4): p. 579-91.
7. O'Donnell C. J. and Elosua R., *[Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study]*. Rev Esp Cardiol, 2008. **61**(3): p. 299-310.
8. Kannel W. B., *Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham*. Am J Cardiol, 1976. **37**(2): p. 269-82.
9. Thom T. J. and Kannel W. B., *Downward trend in cardiovascular mortality*. Annu Rev Med, 1981. **32**: p. 427-34.
10. Pyorala K., De Backer G., Graham I., Poole-Wilson P. and Wood D., *Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension*. Eur Heart J, 1994. **15**(10): p. 1300-31.
11. Wilson P. W., D'Agostino R. B., Levy D., Belanger A. M., Silbershatz H. and Kannel W. B., *Prediction of coronary heart disease using risk factor categories*. Circulation, 1998. **97**(18): p. 1837-47.

12. Anderson K. M., Wilson P. W., Odell P. M. and Kannel W. B., *An updated coronary risk profile. A statement for health professionals.* Circulation, 1991. **83**(1): p. 356-62.
13. Conroy R. M., Pyorala K., Fitzgerald A. P., Sans S., Menotti A., De Backer G., De Bacquer D., Ducimetiere P., Jousilahti P., Keil U., Njolstad I., Oganov R. G., Thomsen T., Tunstall-Pedoe H., Tverdal A., Wedel H., Whincup P., Wilhelmsen L. and Graham I. M., *Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project.* Eur Heart J, 2003. **24**(11): p. 987-1003.
14. Wood D., De Backer G., Faergeman O., Graham I., Mancina G. and Pyorala K., *Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention.* Atherosclerosis, 1998. **140**(2): p. 199-270.
15. Piepoli M. F., Hoes A. W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A. L., Cooney M. T., Corra U., Cosyns B., Deaton C., Graham I., Hall M. S., Hobbs F. D., Locher M. L., Lollgen H., Marques-Vidal P., Perk J., Prescott E., Redon J., Richter D. J., Sattar N., Smulders Y., Tiberi M., van der Worp H. B., van Dis I. and Verschuren W. M., *2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR).* Eur Heart J, 2016. **37**(29): p. 2315-81.
16. Assmann G., Cullen P. and Schulte H., *The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years.* Eur Heart J, 1998. **19 Suppl A**: p. A2-11.
17. Herzstiftung D., *Deutscher Herzbericht 2019: 31. Bericht/Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland.* 2020.



18. Meinertz T., Hamm C., Schlensak C., Fleck E., Cremer J., Stiller B., Schmaltz A. A., Wegscheider K., Friede T. and Heinemann M., *Deutscher Herzbericht 2017: 29. Bericht/Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland*. 2018: Deutsche Herzstiftung.
19. Moran A. E., Forouzanfar M. H., Roth G. A., Mensah G. A., Ezzati M., Murray C. J. and Naghavi M., *Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study*. *Circulation*, 2014. **129**(14): p. 1483-92.
20. Danaei G., Finucane M. M., Lu Y., Singh G. M., Cowan M. J., Paciorek C. J., Lin J. K., Farzadfar F., Khang Y. H., Stevens G. A., Rao M., Ali M. K., Riley L. M., Robinson C. A. and Ezzati M., *National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants*. *Lancet*, 2011. **378**(9785): p. 31-40.
21. Liu K., Daviglius M. L., Loria C. M., Colangelo L. A., Spring B., Moller A. C. and Lloyd-Jones D. M., *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.
22. Kumar V., Abbas A. K. and Aster J. C., *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*. 2014, Elsevier Health Sciences. p. 491-491.
23. Kumar V., Abbas A. K. and Aster J. C., *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*. 2014, Elsevier Health Sciences. p. 483-485.
24. Fishbein G. A. and Fishbein M. C., *Arteriosclerosis: rethinking the current classification*. *Arch Pathol Lab Med*, 2009. **133**(8): p. 1309-16.
25. Gimbrone M. A., Jr. and Garcia-Cardena G., *Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis*. *Circ Res*, 2016. **118**(4): p. 620-36.
26. Kumar V., Abbas A. K. and Aster J. C., *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*. 2014, Elsevier Health Sciences. p. 491-501.

27. Libby P., Kasper D. L., Fauci A. S., Hauser S., Longo D., Jameson J. L. and Loscalzo J., *Harrison's Principles of Internal Medicine 19/E (Vol.1 & Vol.2)*. 2015, McGraw-Hill Education.
28. Ross R., *Atherosclerosis--an inflammatory disease*. N Engl J Med, 1999. **340**(2): p. 115-26.
29. Hansson G. K., *Inflammatory mechanisms in atherosclerosis*. J Thromb Haemost, 2009. **7 Suppl 1**: p. 328-31.
30. Tuttolomondo A., Di Raimondo D., Pecoraro R., Arnao V., Pinto A. and Licata G., *Atherosclerosis as an inflammatory disease*. Curr Pharm Des, 2012. **18**(28): p. 4266-88.
31. Yu X. H., Fu Y. C., Zhang D. W., Yin K. and Tang C. K., *Foam cells in atherosclerosis*. Clin Chim Acta, 2013. **424**: p. 245-52.
32. Hansson G. K., Robertson A. K. and Soderberg-Naucler C., *Inflammation and atherosclerosis*. Annu Rev Pathol, 2006. **1**: p. 297-329.
33. Böcker W., Denk H., Heitz P. U., Moch H., Höfler G. and Kreipe H., *Lehrbuch Pathologie*. 2012, Elsevier Health Sciences Germany. p. 398-404.
34. Sary H. C., Chandler A. B., Glagov S., Guyton J. R., Insull W., Jr., Rosenfeld M. E., Schaffer S. A., Schwartz C. J., Wagner W. D. and Wissler R. W., *A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association*. Circulation, 1994. **89**(5): p. 2462-78.
35. Sary H. C., Chandler A. B., Dinsmore R. E., Fuster V., Glagov S., Insull W., Jr., Rosenfeld M. E., Schwartz C. J., Wagner W. D. and Wissler R. W., *A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association*. Circulation, 1995. **92**(5): p. 1355-74.
36. Kumar V., Abbas A. K. and Aster J. C., *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*. 2014, Elsevier Health Sciences. p. 485-487.

37. Moreno P. R., Purushothaman K. R., Sirol M., Levy A. P. and Fuster V., *Neovascularization in human atherosclerosis*. *Circulation*, 2006. **113**(18): p. 2245-52.
38. Chen N. X. and Moe S. M., *Vascular calcification: pathophysiology and risk factors*. *Curr Hypertens Rep*, 2012. **14**(3): p. 228-37.
39. Johnson R. C., Leopold J. A. and Loscalzo J., *Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications*. *Circ Res*, 2006. **99**(10): p. 1044-59.
40. Abedin M., Tintut Y. and Demer L. L., *Vascular calcification: mechanisms and clinical ramifications*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004. **24**(7): p. 1161-70.
41. Ge J., Chirillo F., Schwedtmann J., Gorge G., Haude M., Baumgart D., Shah V., von Birgelen C., Sack S., Boudoulas H. and Erbel R., *Screening of ruptured plaques in patients with coronary artery disease by intravascular ultrasound*. *Heart*, 1999. **81**(6): p. 621-7.
42. Lafont A., *Basic aspects of plaque vulnerability*. *Heart*, 2003. **89**(10): p. 1262-7.
43. Khokha R., Murthy A. and Weiss A., *Metalloproteinases and their natural inhibitors in inflammation and immunity*. *Nat Rev Immunol*, 2013. **13**(9): p. 649-65.
44. Kannel W. B., Dawber T. R., Kagan A., Revotskie N. and Stokes J., 3rd, *Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study*. *Ann Intern Med*, 1961. **55**: p. 33-50.
45. Dawber T. R., Moore F. E. and Mann G. V., *Coronary heart disease in the Framingham study*. *Am J Public Health Nations Health*, 1957. **47**(4 Pt 2): p. 4-24.
46. Berenson G. S., Srinivasan S. R., Bao W., Newman W. P., 3rd, Tracy R. E. and Wattigney W. A., *Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study*. *N Engl J Med*, 1998. **338**(23): p. 1650-6.

47. Truett J., Cornfield J. and Kannel W., *A multivariate analysis of the risk of coronary heart disease in Framingham*. J Chronic Dis, 1967. **20**(7): p. 511-24.
48. Kannel W. B., McGee D. and Gordon T., *A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study*. Am J Cardiol, 1976. **38**(1): p. 46-51.
49. Rucker V., Keil U., Fitzgerald A. P., Malzahn U., Prugger C., Ertl G., Heuschmann P. U. and Neuhauser H., *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.
50. Kumar V., Abbas A. K. and Aster J. C., *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*. 2014, Elsevier Health Sciences. p. 487-491.
51. Carter B. D., Abnet C. C., Feskanich D., Freedman N. D., Hartge P., Lewis C. E., Ockene J. K., Prentice R. L., Speizer F. E., Thun M. J. and Jacobs E. J., *Smoking and mortality--beyond established causes*. N Engl J Med, 2015. **372**(7): p. 631-40.
52. Thun M. J., Carter B. D., Feskanich D., Freedman N. D., Prentice R., Lopez A. D., Hartge P. and Gapstur S. M., *50-year trends in smoking-related mortality in the United States*. N Engl J Med, 2013. **368**(4): p. 351-64.
53. *U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General*. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014. 2014.
54. Hackshaw A., Morris J. K., Boniface S., Tang J. L. and Milenkovic D., *Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports*. Bmj, 2018. **360**: p. j5855.
55. Finucane M. M., Stevens G. A., Cowan M. J., Danaei G., Lin J. K., Paciorek C. J., Singh G. M., Gutierrez H. R., Lu Y., Bahalim A. N., Farzadfar F., Riley L. M. and Ezzati M., *National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys*

- and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. Lancet, 2011. 377(9765): p. 557-67.*
56. Verges B., *Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we?* Diabetologia, 2015. **58**(5): p. 886-99.
57. Hirano T., *Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia.* J Atheroscler Thromb, 2018. **25**(9): p. 771-782.
58. Herrington W., Lacey B., Sherliker P., Armitage J. and Lewington S., *Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease.* Circ Res, 2016. **118**(4): p. 535-46.
59. Jennings C., Graham I. and Gielen S., *The ESC Handbook of Preventive Cardiology: Putting Prevention Into Practice.* 2016: Oxford University Press.
60. Mach F., Baigent C., Catapano A. L., Koskinas K. C., Casula M., Badimon L., Chapman M. J., De Backer G. G., Delgado V., Ference B. A., Graham I. M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T. R., Riccardi G., Richter D. J., Sabatine M. S., Taskinen M. R., Tokgozoglu L. and Wiklund O., *2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk.* Eur Heart J, 2019.
61. Herold G., *Innere Medizin 2019.* 2019: De Gruyter. 946.
62. Cooney M. T., Dudina A., Whincup P., Capewell S., Menotti A., Jousilahti P., Njolstad I., Oganov R., Thomsen T., Tverdal A., Wedel H., Wilhelmsen L. and Graham I., *Re-evaluating the Rose approach: comparative benefits of the population and high-risk preventive strategies.* Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2009. **16**(5): p. 541-9.
63. Herold G., *Innere Medizin 2019.* 2019: De Gruyter. 300.
64. Townsend N., Nichols M., Scarborough P. and Rayner M., *Cardiovascular disease in Europe--epidemiological update 2015.* Eur Heart J, 2015. **36**(40): p. 2696-705.
65. Gaziano J. M., Brotons C., Coppolecchia R., Cricelli C., Darius H., Gorelick P. B., Howard G., Pearson T. A., Rothwell P. M., Ruilope L. M., Tenders M. and Tognoni G., *Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events*

- in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.* Lancet, 2018. **392**(10152): p. 1036-1046.
66. McNeil J. J., Wolfe R., Woods R. L., Tonkin A. M., Donnan G. A., Nelson M. R., Reid C. M., Lockery J. E., Kirpach B., Storey E., Shah R. C., Williamson J. D., Margolis K. L., Ernst M. E., Abhayaratna W. P., Stocks N., Fitzgerald S. M., Orchard S. G., Trevaks R. E., Beilin L. J., Johnston C. I., Ryan J., Radziszewska B., Jelinek M., Malik M., Eaton C. B., Brauer D., Cloud G., Wood E. M., Mahady S. E., Satterfield S., Grimm R. and Murray A. M., *Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly.* N Engl J Med, 2018. **379**(16): p. 1509-1518.
67. McNeil J. J., Woods R. L., Nelson M. R., Reid C. M., Kirpach B., Wolfe R., Storey E., Shah R. C., Lockery J. E., Tonkin A. M., Newman A. B., Williamson J. D., Margolis K. L., Ernst M. E., Abhayaratna W. P., Stocks N., Fitzgerald S. M., Orchard S. G., Trevaks R. E., Beilin L. J., Donnan G. A., Gibbs P., Johnston C. I., Ryan J., Radziszewska B., Grimm R. and Murray A. M., *Effect of Aspirin on Disability-free Survival in the Healthy Elderly.* N Engl J Med, 2018. **379**(16): p. 1499-1508.
68. Bowman L., Mafham M., Wallendszus K., Stevens W., Buck G., Barton J., Murphy K., Aung T., Haynes R., Cox J., Murawska A., Young A., Lay M., Chen F., Sammons E., Waters E., Adler A., Bodansky J., Farmer A., McPherson R., Neil A., Simpson D., Peto R., Baigent C., Collins R., Parish S. and Armitage J., *Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus.* N Engl J Med, 2018. **379**(16): p. 1529-1539.
69. Zheng S. L. and Roddick A. J., *Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis.* Jama, 2019. **321**(3): p. 277-287.
70. Arnett D. K., Blumenthal R. S., Albert M. A., Buroker A. B., Goldberger Z. D., Hahn E. J., Himmelfarb C. D., Khera A., Lloyd-Jones D., McEvoy J. W., Michos E. D., Miedema M. D., Muñoz D., Smith S. C., Virani S. S., Williams K. A., Yeboah J. and Ziaeian B., *2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease.* Circulation. **0**(0): p. CIR.00000000000000678.

71. Aboyans V., Ricco J. B., Bartelink M. E. L., Bjorck M., Brodmann M., Cohnert T., Collet J. P., Czerny M., De Carlo M., Debus S., Espinola-Klein C., Kahan T., Kownator S., Mazzolai L., Naylor A. R., Roffi M., Rother J., Sprynger M., Tendera M., Tepe G., Venermo M., Vlachopoulos C. and Desormais I., *2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries* Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*, 2018. **39**(9): p. 763-816.
72. Eikelboom J. W., Connolly S. J., Bosch J., Dagenais G. R., Hart R. G., Shestakovska O., Diaz R., Alings M., Lonn E. M., Anand S. S., Widimsky P., Hori M., Avezum A., Piegas L. S., Branch K. R. H., Probstfield J., Bhatt D. L., Zhu J., Liang Y., Maggioni A. P., Lopez-Jaramillo P., O'Donnell M., Kakkar A. K., Fox K. A. A., Parkhomenko A. N., Ertl G., Stork S., Keltai M., Ryden L., Pogossova N., Dans A. L., Lanas F., Commerford P. J., Torp-Pedersen C., Guzik T. J., Verhamme P. B., Vinereanu D., Kim J. H., Tonkin A. M., Lewis B. S., Felix C., Yusuf S., Steg P. G., Metsarinne K. P., Cook Bruns N., Misselwitz F., Chen E., Leong D. and Yusuf S., *Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease*. *N Engl J Med*, 2017. **377**(14): p. 1319-1330.
73. Manson J. E., Cook N. R., Lee I. M., Christen W., Bassuk S. S., Mora S., Gibson H., Gordon D., Copeland T., D'Agostino D., Friedenberg G., Ridge C., Bubes V., Giovannucci E. L., Willett W. C. and Buring J. E., *Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease*. *N Engl J Med*, 2019. **380**(1): p. 33-44.
74. Jenkins D. J. A., Spence J. D., Giovannucci E. L., Kim Y. I., Josse R., Vieth R., Blanco Mejia S., Viguiliouk E., Nishi S., Sahye-Pudaruth S., Paquette M., Patel D., Mitchell S., Kavanagh M., Tsirakis T., Bachiri L., Maran A., Umatheva N., McKay T., Trinidad G., Bernstein D., Chowdhury A., Correa-Betanzo J., Del Principe G., Hajizadeh A., Jayaraman R., Jenkins A.,

- Jenkins W., Kalaichandran R., Kirupaharan G., Manisekaran P., Qutta T., Shahid R., Silver A., Villegas C., White J., Kendall C. W. C., Pichika S. C. and Sievenpiper J. L., *Supplemental Vitamins and Minerals for CVD Prevention and Treatment*. J Am Coll Cardiol, 2018. **71**(22): p. 2570-2584.
75. Estruch R., Martinez-Gonzalez M. A., Corella D., Salas-Salvado J., Ruiz-Gutierrez V., Covas M. I., Fiol M., Gomez-Gracia E., Lopez-Sabater M. C., Vinyoles E., Aros F., Conde M., Lahoz C., Lapetra J., Saez G. and Ros E., *Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial*. Ann Intern Med, 2006. **145**(1): p. 1-11.
76. Baigent C., Blackwell L., Emberson J., Holland L. E., Reith C., Bhalra N., Peto R., Barnes E. H., Keech A., Simes J. and Collins R., *Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials*. Lancet, 2010. **376**(9753): p. 1670-81.
77. Mihaylova B., Emberson J., Blackwell L., Keech A., Simes J., Barnes E. H., Voysey M., Gray A., Collins R. and Baigent C., *The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials*. Lancet, 2012. **380**(9841): p. 581-90.
78. Finkel J. B. and Duffy D., *2013 ACC/AHA cholesterol treatment guideline: Paradigm shifts in managing atherosclerotic cardiovascular disease risk*. Trends Cardiovasc Med, 2015. **25**(4): p. 340-7.
79. Sillesen H. and Fuster V., *Predicting coronary heart disease: from Framingham Risk Score to ultrasound bioimaging*. Mt Sinai J Med, 2012. **79**(6): p. 654-63.
80. *Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study*. Jama, 1995. **273**(18): p. 1421-8.
81. Halliday A., Harrison M., Hayter E., Kong X., Mansfield A., Marro J., Pan H., Peto R., Potter J., Rahimi K., Rau A., Robertson S., Streifler J. and Thomas D., *10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial*. Lancet, 2010. **376**(9746): p. 1074-84.



82. Naylor A. R., *Time to rethink management strategies in asymptomatic carotid artery disease*. Nature Reviews Cardiology, 2011. **9**: p. 116.
83. Perry J. R., Szalai J. P. and Norris J. W., *Consensus against both endarterectomy and routine screening for asymptomatic carotid artery stenosis*. Canadian Stroke Consortium. Arch Neurol, 1997. **54**(1): p. 25-8.
84. Abbott A. L., *Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis*. Stroke, 2009. **40**(10): p. e573-83.
85. Marquardt L., Geraghty O. C., Mehta Z. and Rothwell P. M., *Low risk of ipsilateral stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis on best medical treatment: a prospective, population-based study*. Stroke, 2010. **41**(1): p. e11-7.
86. Giannoukas A. D., Chabok M., Spanos K. and Nicolaidis A., *Screening for Asymptomatic Carotid Plaques with Ultrasound*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2016. **52**(3): p. 309-12.
87. Stein J. H., Korcarz C. E., Hurst R. T., Lonn E., Kendall C. B., Mohler E. R., Najjar S. S., Rembold C. M. and Post W. S., *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.
88. Perk J., De Backer G., Gohlke H., Graham I., Reiner Z., Verschuren M., Albus C., Benlian P., Boysen G., Cifkova R., Deaton C., Ebrahim S., Fisher M., Germano G., Hobbs R., Hoes A., Karadeniz S., Mezzani A., Prescott E., Ryden L., Scherer M., Syvanne M., Scholte op Reimer W. J., Vrints C., Wood D., Zamorano J. L. and Zannad F., *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.

89. Goff D. C., Jr., Lloyd-Jones D. M., Bennett G., Coady S., D'Agostino R. B., Sr., Gibbons R., Greenland P., Lackland D. T., Levy D., O'Donnell C. J., Robinson J. G., Schwartz J. S., Shero S. T., Smith S. C., Jr., Sorlie P., Stone N. J. and Wilson P. W., *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*. J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(25 Pt B): p. 2935-59.
90. Chambless L. E., Heiss G., Folsom A. R., Rosamond W., Szklo M., Sharrett A. R. and Clegg L. X., *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.
91. O'Leary D. H., Polak J. F., Kronmal R. A., Kittner S. J., Bond M. G., Wolfson S. K., Jr., Bommer W., Price T. R., Gardin J. M. and Savage P. J., *Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group*. Stroke, 1992. **23**(12): p. 1752-60.
92. Bots M. L., Hoes A. W., Koudstaal P. J., Hofman A. and Grobbee D. E., *Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study*. Circulation, 1997. **96**(5): p. 1432-7.
93. Rosvall M., Janzon L., Berglund G., Engstrom G. and Hedblad B., *Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness*. J Intern Med, 2005. **257**(5): p. 430-7.
94. Lau K. K., Chan Y. H., Yiu K. H., Tam S., Li S. W., Lau C. P. and Tse H. F., *Incremental predictive value of vascular assessments combined with the Framingham Risk Score for prediction of coronary events in subjects of low-intermediate risk*. Postgrad Med J, 2008. **84**(989): p. 153-7.
95. Yeboah J., McClelland R. L., Polonsky T. S., Burke G. L., Sibley C. T., O'Leary D., Carr J. J., Goff D. C., Greenland P. and Herrington D. M., *Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals*. Jama, 2012. **308**(8): p. 788-95.

96. Inaba Y., Chen J. A. and Bergmann S. R., *Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis*. *Atherosclerosis*, 2012. **220**(1): p. 128-33.
97. Nambi V., Chambless L., Folsom A. R., He M., Hu Y., Mosley T., Volcik K., Boerwinkle E. and Ballantyne C. M., *Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study*. *J Am Coll Cardiol*, 2010. **55**(15): p. 1600-7.
98. Stein J. H. and Tattersall M. C., *Carotid intima-media thickness and cardiovascular disease risk prediction*. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **63**(21): p. 2301-2.
99. Hunt S. A., Abraham W. T., Chin M. H., Feldman A. M., Francis G. S., Ganiats T. G., Jessup M., Konstam M. A., Mancini D. M., Michl K., Oates J. A., Rahko P. S., Silver M. A., Stevenson L. W., Yancy C. W., Antman E. M., Smith S. C., Jr., Adams C. D., Anderson J. L., Faxon D. P., Fuster V., Halperin J. L., Hiratzka L. F., Jacobs A. K., Nishimura R., Ornato J. P., Page R. L. and Riegel B., *ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society*. *Circulation*, 2005. **112**(12): p. e154-235.
100. Hunt S. A., Baker D. W., Chin M. H., Cinquegrani M. P., Feldman A. M., Francis G. S., Ganiats T. G., Goldstein S., Gregoratos G., Jessup M. L., Noble R. J., Packer M., Silver M. A., Stevenson L. W., Gibbons R. J., Antman E. M., Alpert J. S., Faxon D. P., Fuster V., Jacobs A. K., Hiratzka L. F., Russell R. O. and Smith S. C., Jr., *ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice*

- Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. Circulation, 2001. 104(24): p. 2996-3007.*
101. Wagner M., Tiffe T., Morbach C., Gelbrich G., Stork S. and Heuschmann P. U., *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.*
102. *Protokoll Staab Version 1.6.*
103. Fernandez-Friera L., Penalvo J. L., Fernandez-Ortiz A., Ibanez B., Lopez-Melgar B., Laclaustra M., Oliva B., Moco-roa A., Mendiguren J., Martinez de Vega V., Garcia L., Molina J., Sanchez-Gonzalez J., Guzman G., Alonso-Farto J. C., Guallar E., Civeira F., Sillesen H., Pocock S., Ordovas J. M., Sanz G., Jimenez-Borreguero L. J. and Fuster V., *Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. Circulation, 2015. 131(24): p. 2104-13.*
104. Lucatelli P., Fagnani C., Tarnoki A. D., Tarnoki D. L., Stazi M. A., Salemi M., Cirelli C., Sacconi B., d'Adamo A., Fanelli F., Catalano C., Pucci G., Schillaci G., Baracchini C. and Medda E., *Femoral Artery Ultrasound Examination: A New Role in Predicting Cardiovascular Risk. Angiology, 2016.*
105. Touboul P. J., Hennerici M. G., Meairs S., Adams H., Amarenco P., Bornstein N., Csiba L., Desvarieux M., Ebrahim S., Hernandez Hernandez R., Jaff M., Kownator S., Naqvi T., Prati P., Rundek T., Sitzer M., Schminke U., Tardif J. C., Taylor A., Vicaut E. and Woo K. S., *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.*

106. Yerly P., Marques-Vidal P., Owlya R., Eeckhout E., Kappenberger L., Darioli R. and Depairon M., *The atherosclerosis burden score (ABS): a convenient ultrasound-based score of peripheral atherosclerosis for coronary artery disease prediction*. J Cardiovasc Transl Res, 2015. **8**(2): p. 138-47.
107. Catapano A. L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M. J., Drexel H., Hoes A. W., Jennings C. S., Landmesser U., Pedersen T. R., Reiner Z., Riccardi G., Taskinen M. R., Tokgozoglu L., Verschuren W. M., Vlachopoulos C., Wood D. A. and Zamorano J. L., *2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)*. Eur Heart J, 2016.
108. Touboul P. J., Grobbee D. E. and den Ruijter H., *Assessment of subclinical atherosclerosis by carotid intima media thickness: technical issues*. Eur J Prev Cardiol, 2012. **19**(2 Suppl): p. 18-24.
109. Bots M. L., Hofman A., De Jong P. T. and Grobbee D. E., *Common carotid intima-media thickness as an indicator of atherosclerosis at other sites of the carotid artery. The Rotterdam Study*. Ann Epidemiol, 1996. **6**(2): p. 147-53.
110. Bots M. L., Mulder P. G., Hofman A., van Es G. A. and Grobbee D. E., *Reproducibility of carotid vessel wall thickness measurements. The Rotterdam Study*. J Clin Epidemiol, 1994. **47**(8): p. 921-30.
111. Stork S., van den Beld A. W., von Schacky C., Angermann C. E., Lamberts S. W., Grobbee D. E. and Bots M. L., *Carotid artery plaque burden, stiffness, and mortality risk in elderly men: a prospective, population-based cohort study*. Circulation, 2004. **110**(3): p. 344-8.
112. Guaricci A. I., Lorenzoni V., Guglielmo M., Mushtaq S., Muscogiuri G., Cademartiri F., Rabbat M., Andreini D., Serviddio G., Gaibazzi N., Pepi M. and Pontone G., *Prognostic relevance of subclinical coronary and carotid atherosclerosis in a diabetic and nondiabetic asymptomatic population*. Clin Cardiol, 2018. **41**(6): p. 769-777.

113. Den Ruijter H. M., Peters S. A., Anderson T. J., Britton A. R., Dekker J. M., Eijkemans M. J., Engstrom G., Evans G. W., de Graaf J., Grobbee D. E., Hedblad B., Hofman A., Holewijn S., Ikeda A., Kavousi M., Kitagawa K., Kitamura A., Koffijberg H., Lonn E. M., Lorenz M. W., Mathiesen E. B., Nijpels G., Okazaki S., O'Leary D. H., Polak J. F., Price J. F., Robertson C., Rembold C. M., Rosvall M., Rundek T., Salonen J. T., Sitzer M., Stehouwer C. D., Witteman J. C., Moons K. G. and Bots M. L., *Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis*. *Jama*, 2012. **308**(8): p. 796-803.
114. Polak J. F., Pencina M. J., Pencina K. M., O'Donnell C. J., Wolf P. A. and D'Agostino R. B., Sr., *Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events*. *N Engl J Med*, 2011. **365**(3): p. 213-21.
115. Naqvi T. Z. and Lee M. S., *Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment*. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014. **7**(10): p. 1025-38.
116. Geerts C. C., Bots M. L., Grobbee D. E. and Uiterwaal C. S., *Parental smoking and vascular damage in young adult offspring: is early life exposure critical? The atherosclerosis risk in young adults study*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008. **28**(12): p. 2296-302.
117. Nicolaides A. and Panayiotou A. G., *Screening for Atherosclerotic Cardiovascular Risk Using Ultrasound*. *J Am Coll Cardiol*, 2016. **67**(11): p. 1275-7.
118. Belcaro G., Nicolaides A. N., Ramaswami G., Cesarone M. R., De Sanctis M., Incandela L., Ferrari P., Geroulakos G., Barsotti A., Griffin M., Dhanjil S., Sabetai M., Bucci M. and Martines G., *Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study(1))*. *Atherosclerosis*, 2001. **156**(2): p. 379-87.
119. Muntendam P., McCall C., Sanz J., Falk E. and Fuster V., *The Biolmage Study: novel approaches to risk assessment in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease--study design and objectives*. *Am Heart J*, 2010. **160**(1): p. 49-57.e1.

120. Peters S. A., den Ruijter H. M., Bots M. L. and Moons K. G., *Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review*. Heart, 2012. **98**(3): p. 177-84.
121. Rundek T., Arif H., Boden-Albala B., Elkind M. S., Paik M. C. and Sacco R. L., *Carotid plaque, a subclinical precursor of vascular events: the Northern Manhattan Study*. Neurology, 2008. **70**(14): p. 1200-7.
122. Sehestedt T., Jeppesen J., Hansen T. W., Wachtell K., Ibsen H., Torp-Pedersen C., Hildebrandt P. and Olsen M. H., *Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE*. Eur Heart J, 2010. **31**(7): p. 883-91.
123. Negi S. I. and Nambi V., *The role of carotid intimal thickness and plaque imaging in risk stratification for coronary heart disease*. Curr Atheroscler Rep, 2012. **14**(2): p. 115-23.
124. Griffin M., Nicolaidis A., Tyllis T., Georgiou N., Martin R. M., Bond D., Panayiotou A., Tziakouri C., Dore C. J. and Fessas C., *Carotid and femoral arterial wall changes and the prevalence of clinical cardiovascular disease*. Vasc Med, 2009. **14**(3): p. 227-32.
125. Laclaustra M., Casasnovas J. A., Fernandez-Ortiz A., Fuster V., Leon-Latre M., Jimenez-Borreguero L. J., Pocovi M., Hurtado-Roca Y., Ordovas J. M., Jarauta E., Guallar E., Ibanez B. and Civeira F., *Femoral and Carotid Subclinical Atherosclerosis Association With Risk Factors and Coronary Calcium: The AWHs Study*. J Am Coll Cardiol, 2016. **67**(11): p. 1263-74.
126. Lamina C., Meisinger C., Heid I. M., Lowel H., Rantner B., Koenig W. and Kronenberg F., *Association of ankle-brachial index and plaques in the carotid and femoral arteries with cardiovascular events and total mortality in a population-based study with 13 years of follow-up*. Eur Heart J, 2006. **27**(21): p. 2580-7.
127. Pasierski T., Sosnowski C., Szulczyk A., Leszczynski L. and Rewicki M., *[The role of ultrasonography of the peripheral arteries in diagnosing coronary artery disease]*. Pol Arch Med Wewn, 2004. **111**(1): p. 21-5.
128. Baber U., Mehran R., Sartori S., Schoos M. M., Sillesen H., Muntendam P., Garcia M. J., Gregson J., Pocock S., Falk E. and Fuster V., *Prevalence,*

- impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the Biolmage study.* J Am Coll Cardiol, 2015. **65**(11): p. 1065-74.
129. Romanens M., Sudano I., Adams A. and Warmuth W., *Advanced carotid atherosclerosis in middle-aged subjects: comparison with PROCAM and SCORE risk categories, the potential for reclassification and cost-efficiency of carotid ultrasound in the setting of primary care.* Swiss Med Wkly, 2019. **149**: p. w20006.
130. Belcaro G., Nicolaidis A. N., Laurora G., Cesarone M. R., De Sanctis M., Incandela L. and Barsotti A., *Ultrasound morphology classification of the arterial wall and cardiovascular events in a 6-year follow-up study.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1996. **16**(7): p. 851-6.
131. Fernandez-Friera L., Ibanez B. and Fuster V., *Imaging subclinical atherosclerosis: is it ready for prime time? A review.* J Cardiovasc Transl Res, 2014. **7**(7): p. 623-34.
132. Grundy S. M., Stone N. J., Bailey A. L., Beam C., Birtcher K. K., Blumenthal R. S., Braun L. T., de Ferranti S., Faiella-Tommasino J., Forman D. E., Goldberg R., Heidenreich P. A., Hlatky M. A., Jones D. W., Lloyd-Jones D., Lopez-Pajares N., Ndumele C. E., Orringer C. E., Peralta C. A., Saseen J. J., Smith S. C., Jr., Sperling L., Virani S. S. and Yeboah J., *2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol.* Circulation, 2018: p. Cir0000000000000625.
133. Kroger K., Kucharczik A., Hirche H. and Rudofsky G., *Atherosclerotic lesions are more frequent in femoral arteries than in carotid arteries independent of increasing number of risk factors.* Angiology, 1999. **50**(8): p. 649-54.
134. Pescetelli I., Zimarino M., Ghirarduzzi A. and De Caterina R., *Localizing factors in atherosclerosis.* J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2015. **16**(12): p. 824-30.



135. Geroulakos G., O'Gorman D., Nicolaides A., Sheridan D., Elkeles R. and Shaper A. G., *Carotid intima-media thickness: correlation with the British Regional Heart Study risk score*. J Intern Med, 1994. **235**(5): p. 431-3.
136. van Staa T. P., Gulliford M., Ng E. S., Goldacre B. and Smeeth L., *Prediction of cardiovascular risk using Framingham, ASSIGN and QRISK2: how well do they predict individual rather than population risk?* PLoS One, 2014. **9**(10): p. e106455.
137. Kannel W. B., D'Agostino R. B., Sullivan L. and Wilson P. W., *Concept and usefulness of cardiovascular risk profiles*. Am Heart J, 2004. **148**(1): p. 16-26.
138. Brindle P., Emberson J., Lampe F., Walker M., Whincup P., Fahey T. and Ebrahim S., *Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study*. Bmj, 2003. **327**(7426): p. 1267.
139. Michos E. D., Nasir K., Braunstein J. B., Rumberger J. A., Budoff M. J., Post W. S. and Blumenthal R. S., *Framingham risk equation underestimates subclinical atherosclerosis risk in asymptomatic women*. Atherosclerosis, 2006. **184**(1): p. 201-6.
140. Berry J. D., Dyer A., Cai X., Garside D. B., Ning H., Thomas A., Greenland P., Van Horn L., Tracy R. P. and Lloyd-Jones D. M., *Lifetime risks of cardiovascular disease*. N Engl J Med, 2012. **366**(4): p. 321-9.
141. Berry J. D., Lloyd-Jones D. M., Garside D. B. and Greenland P., *Framingham risk score and prediction of coronary heart disease death in young men*. Am Heart J, 2007. **154**(1): p. 80-6.
142. Ford E. S., Giles W. H. and Mokdad A. H., *The distribution of 10-Year risk for coronary heart disease among US adults: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(10): p. 1791-6.
143. Armstrong A. C., Jacobs D. R., Jr., Gidding S. S., Colangelo L. A., Gjesdal O., Lewis C. E., Bibbins-Domingo K., Sidney S., Schreiner P. J., Williams O. D., Goff D. C., Jr., Liu K. and Lima J. A., *Framingham score and LV mass predict events in young adults: CARDIA study*. Int J Cardiol, 2014. **172**(2): p. 350-5.

144. Berry J. D., Liu K., Folsom A. R., Lewis C. E., Carr J. J., Polak J. F., Shea S., Sidney S., O'Leary D. H., Chan C. and Lloyd-Jones D. M., *Prevalence and progression of subclinical atherosclerosis in younger adults with low short-term but high lifetime estimated risk for cardiovascular disease: the coronary artery risk development in young adults study and multi-ethnic study of atherosclerosis*. *Circulation*, 2009. **119**(3): p. 382-9.
145. Lloyd-Jones D. M., Leip E. P., Larson M. G., D'Agostino R. B., Beiser A., Wilson P. W., Wolf P. A. and Levy D., *Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age*. *Circulation*, 2006. **113**(6): p. 791-8.
146. Khot U. N., Khot M. B., Bajzer C. T., Sapp S. K., Ohman E. M., Brener S. J., Ellis S. G., Lincoff A. M. and Topol E. J., *Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease*. *Jama*, 2003. **290**(7): p. 898-904.
147. Stork S., Feelders R. A., van den Beld A. W., Steyerberg E. W., Savelkoul H. F., Lamberts S. W., Grobbee D. E. and Bots M. L., *Prediction of mortality risk in the elderly*. *Am J Med*, 2006. **119**(6): p. 519-25.
148. McPherson R., Frohlich J., Fodor G., Genest J. and Canadian Cardiovascular S., *Canadian Cardiovascular Society position statement--recommendations for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease*. *Can J Cardiol*, 2006. **22**(11): p. 913-27.
149. *Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report*. *Circulation*, 2002. **106**(25): p. 3143-421.
150. Saeed A., Kampangkaew J. and Nambi V., *Prevention of Cardiovascular Disease in Women*. *Methodist Debakey Cardiovasc J*, 2017. **13**(4): p. 185-192.
151. Kim E. S. and Menon V., *Status of women in cardiovascular clinical trials*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009. **29**(3): p. 279-83.
152. Mosca L., Benjamin E. J., Berra K., Bezanson J. L., Dolor R. J., Lloyd-Jones D. M., Newby L. K., Pina I. L., Roger V. L., Shaw L. J., Zhao D.,

- Beckie T. M., Bushnell C., D'Armiento J., Kris-Etherton P. M., Fang J., Ganiats T. G., Gomes A. S., Gracia C. R., Haan C. K., Jackson E. A., Judelson D. R., Kelepouris E., Lavie C. J., Moore A., Nussmeier N. A., Ofili E., Oparil S., Ouyang P., Pinn V. W., Sherif K., Smith S. C., Jr., Sopko G., Chandra-Strobos N., Urbina E. M., Vaccarino V. and Wenger N. K., *Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the american heart association*. *Circulation*, 2011. **123**(11): p. 1243-62.
153. Ray A., Huisman M. V. and Rabelink T. J., *Can and should carotid ultrasound be used in cardiovascular risk assessment?: the internist's perspective*. *Eur J Intern Med*, 2015. **26**(2): p. 112-7.
154. Blaha M. J., *The future of CV risk prediction: multisite imaging to predict multiple outcomes*. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014. **7**(10): p. 1054-6.
155. Lester S. J., Eleid M. F., Khandheria B. K. and Hurst R. T., *Carotid intima-media thickness and coronary artery calcium score as indications of subclinical atherosclerosis*. *Mayo Clin Proc*, 2009. **84**(3): p. 229-33.
156. Novo S., Visconti C. L., Amoroso G. R., Corrado E., Fazio G., Muratori I., Tantillo R., Lunetta M., D'Angelo L. and Novo G., *Asymptomatic carotid lesions add to cardiovascular risk prediction*. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, 2010. **17**(5): p. 514-518.
157. Novo S., Carita P., Corrado E., Muratori I., Pernice C., Tantillo R. and Novo G., *Preclinical carotid atherosclerosis enhances the global cardiovascular risk and increases the rate of cerebro- and cardiovascular events in a five-year follow-up*. *Atherosclerosis*, 2010. **211**(1): p. 287-90.
158. Davidsson L., Fagerberg B., Bergstrom G. and Schmidt C., *Ultrasound-assessed plaque occurrence in the carotid and femoral arteries are independent predictors of cardiovascular events in middle-aged men during 10 years of follow-up*. *Atherosclerosis*, 2010. **209**(2): p. 469-73.
159. Naghavi M., Falk E., Hecht H. S., Jamieson M. J., Kaul S., Berman D., Fayad Z., Budoff M. J., Rumberger J., Naqvi T. Z., Shaw L. J., Faergeman O., Cohn J., Bahr R., Koenig W., Demirovic J., Arking D., Herrera V. L., Badimon J., Goldstein J. A., Rudy Y., Airaksinen J., Schwartz R. S., Riley W. A., Mendes R. A., Douglas P. and Shah P. K., *From vulnerable plaque*

- to vulnerable patient--Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. Am J Cardiol, 2006. 98(2a): p. 2h-15h.*
160. Naghavi M., Falk E., Hecht H. S. and Shah P. K., *The first SHAPE (Screening for Heart Attack Prevention and Education) guideline. Crit Pathw Cardiol, 2006. 5(4): p. 187-90.*
161. Morselli E., Santos R. S., Criollo A., Nelson M. D., Palmer B. F. and Clegg D. J., *The effects of oestrogens and their receptors on cardiometabolic health. Nat Rev Endocrinol, 2017. 13(6): p. 352-364.*
162. *Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Bmj, 2002. 324(7329): p. 71-86.*
163. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K., Boysen G., Burell G., Cifkova R., Dallongeville J., De Backer G., Ebrahim S., Gjelsvik B., Herrmann-Lingen C., Hoes A., Humphries S., Knapton M., Perk J., Priori S. G., Pyorala K., Reiner Z., Ruilope L., Sans-Menendez S., Scholte op Reimer W., Weissberg P., Wood D., Yarnell J., Zamorano J. L., Walma E., Fitzgerald T., Cooney M. T., Dudina A., Vahanian A., Camm J., De Caterina R., Dean V., Dickstein K., Funck-Brentano C., Filippatos G., Hellemans I., Kristensen S. D., McGregor K., Sechtem U., Silber S., Tendera M., Widimsky P., Zamorano J. L., Altiner A., Bonora E., Durrington P. N., Fagard R., Giampaoli S., Hemingway H., Hakansson J., Kjeldsen S. E., Larsen M. L., Mancina G., Manolis A. J., Orth-Gomer K., Pedersen T., Rayner M., Ryden L., Sammut M., Schneiderman N., Stalenhoef A. F., Tokgözoğlu L., Wiklund O., Zampelas A. and Authors/Task Force Members O. e. w. c. t. p. o. t. g., *European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines ; Document reviewers: †European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth 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). European Heart Journal, 2007. 28(19): p. 2375-2414.*

164. Baigent C., Blackwell L., Collins R., Emberson J., Godwin J., Peto R., Buring J., Hennekens C., Kearney P., Meade T., Patrono C., Roncaglioni M. C. and Zanchetti A., *Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials*. Lancet, 2009. **373**(9678): p. 1849-60.
165. Ikeda Y., Shimada K., Teramoto T., Uchiyama S., Yamazaki T., Oikawa S., Sugawara M., Ando K., Murata M., Yokoyama K. and Ishizuka N., *Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial*. Jama, 2014. **312**(23): p. 2510-20.
166. Guyatt G. H., Akl E. A., Crowther M., Gutterman D. D. and Schunemann H. J., *Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines*. Chest, 2012. **141**(2 Suppl): p. 7s-47s.
167. Ray K. K., Seshasai S. R., Erqou S., Sever P., Jukema J. W., Ford I. and Sattar N., *Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants*. Arch Intern Med, 2010. **170**(12): p. 1024-31.
168. Chou R., Dana T., Blazina I., Daeges M. and Jeanne T. L., *Statins for Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force*. Jama, 2016. **316**(19): p. 2008-2024.
169. Byrne P., Cullinan J., Smith A. and Smith S. M., *Statins for the primary prevention of cardiovascular disease: an overview of systematic reviews*. BMJ Open, 2019. **9**(4): p. e023085.
170. Bibbins-Domingo K., Grossman D. C., Curry S. J., Davidson K. W., Epling J. W., Jr., Garcia F. A., Gillman M. W., Kemper A. R., Krist A. H., Kurth A. E., Landefeld C. S., LeFevre M. L., Mangione C. M., Phillips W. R., Owens D. K., Phipps M. G. and Pignone M. P., *Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement*. Jama, 2016. **316**(19): p. 1997-2007.

171. Redberg R. F. and Katz M. H., *Statins for Primary Prevention: The Debate Is Intense, but the Data Are Weak*, in *JAMA Intern Med.* 2017: United States. p. 21-23.
172. Byrne P., Cullinan J. and Smith S. M., *Statins for primary prevention of cardiovascular disease.* *Bmj*, 2019. **367**: p. l5674.
173. *Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials.* *Lancet*, 2019. **393**(10170): p. 407-415.
174. *A Study of STAtins for Reducing Events in the Elderly (STAREE).*
175. Huang Y., Li W., Dong L., Li R. and Wu Y., *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.
176. Amarenco P., Labreuche J., Lavalley P. and Touboul P. J., *Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis.* *Stroke*, 2004. **35**(12): p. 2902-9.
177. Brinjikji W., Lehman V. T., Kallmes D. F., Rabinstein A. A., Lanzino G., Murad M. H., Mulvagh S., Klaas J., Graff-Radford J., DeMarco K. J. and Huston Iii J., *The effects of statin therapy on carotid plaque composition and volume: A systematic review and meta-analysis.* *J Neuroradiol*, 2017. **44**(4): p. 234-240.
178. Mortensen M. B. and Falk E., *Real-life evaluation of European and American high-risk strategies for primary prevention of cardiovascular disease in patients with first myocardial infarction.* *BMJ Open*, 2014. **4**(10): p. e005991.
179. Kirchhof J., Rucker V., Cramer M., Müller-Scholden L., Morbach C., Wagner M., Tiffe T. and Heuschmann P., *Gender modifies the impact of cardiovascular risk factors on prevalence and distribution of peripheral atherosclerotic Plaque - Results from the STAAB Cohort Study.* 2017.
180. Kirchhof J., Mueller-Scholden L., Ruecker V., Morbach C., Cramer M., Wagner M., Meijer R., Tiffe T., Heuschmann P. U., Stoerk S. and STAAB - Comprehensive Heart Failure Center U. H. o. W., *Plaque screening indicates major opportunities for improved cardiovascular disease*

*prevention in subjects screened with the ESC-SCORE tool: results from the STAAB program.* European Heart Journal, 2017. **38**(suppl 1).

181. Müller-Scholden L., Kirchhof J., Morbach C., Breunig M., Meijer R., Rücker V., Tiffe T., Yurdadogan T., Wagner M., Gelbrich G., Bots M. L., Störk S. and Heuschmann P. U., *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.

## 7. Appendix

### 7.1. Abkürzungsverzeichnis

ABS	Atherosclerotic Burden Score
ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
BMI	Body Mass Index
CI	Konfidenzintervall
CIMT	Carotis Intima-Media Thickness
EAS	European Atherosclerosis Society
ESC	European Society of Cardiology
FHS	Framingham Heart Study
FRS	Framingham Risk Score
HDL	High Density Lipoproteine
IMT	Intima-Media Thickness
KHK	koronare Herzerkrankung
LDL	Low Density Lipoproteine
M	Men
MACE	Major Adverse Cardiac Events
OGTT	oraler Glukosetoleranztest
OR	Odds Ratio
RF	Risikofaktor
SCORE	Systemic COronary Risk Evaluation
W	Women



## **7.2.       Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Übersicht - Probandenselektion und Screening-Kaskade .....	20
Abbildung 2: Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren .....	24
Abbildung 3: Plaqueprävalenz gebietsspezifisch .....	33
Abbildung 4: Plaqueprävalenz in Altersdekaden.....	33
Abbildung 5: Prävalenz der Femoralarterienplaque in Abhängigkeit des Gefäßstatus der Karotisarterien.....	37
Abbildung 6: Einfluss der Risikofaktorsumme auf die Plaquelast (ABS).....	39
Abbildung 7: ESC SCORE Risikogruppenübersicht.....	43
Abbildung 8: Risikogruppen-Reklassifizierung durch Stufen-Screening .....	44

### 7.3. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleichsdaten Effektstärke, Power, Stichprobenumfang .....	16
Tabelle 2: Baseline - Gruppe Plaque-Screening vs. STAAB Kohorte .....	25
Tabelle 3: Baseline - Gruppe Plaque-Screening Frauen vs. Männer .....	26
Tabelle 4: Baseline - Gruppe Plaque-Screening Altersdekaden .....	27
Tabelle 5: Kardiovaskuläres Risikoprofil - Geschlechter .....	28
Tabelle 6: Kardiovaskuläres Risikoprofil in Altersdekaden.....	29
Tabelle 7: Assoziation Risikofaktoren und ESC SCORE .....	30
Tabelle 8: Assoziation Risikostatus und ESC SCORE.....	31
Tabelle 9: Assoziation Risikofaktorsumme und ESC SCORE .....	31
Tabelle 10: Plaqueprävalenz.....	34
Tabelle 11: Plaquelast (ABS kategorisch).....	35
Tabelle 12: Plaquelast (ABS Mittelwert).....	35
Tabelle 13: Assoziation Alter und Plaquelast (ABS) .....	36
Tabelle 14: Prävalenz der Femoralarterienplaque in Abhängigkeit der Karotisarterienuntersuchung .....	36
Tabelle 15: Assoziation Risikostatus und Plaqueprävalenz.....	39
Tabelle 16: Assoziation Risikostatus und Plaquelast (ABS) .....	40
Tabelle 17: Assoziation Risikofaktorsumme und Plaquelast (ABS): .....	40
Tabelle 18: Assoziation Risikofaktorsumme und Plaqueprävalenz.....	41
Tabelle 19: Assoziation Risikofaktoren und Plaqueprävalenz .....	41
Tabelle 20: ESC SCORE Risikogruppenübersicht.....	44
Tabelle 21: Assoziation ESC SCORE und Plaqueprävalenz .....	45
Tabelle 22: Reklassifizierungsübersicht durch Stufen-Screening .....	45
Tabelle 23: Reklassifizierung im Detail - Beide Geschlechter .....	46
Tabelle 24: Reklassifizierung im Detail - Frauen .....	47
Tabelle 25: Reklassifizierung im Detail - Männer .....	48
Tabelle 26: Zusammenfassung der Reklassifizierung.....	49

#### **7.4. Personen- und Institutsverzeichnis**

CM Dr. med. Caroline Morbach<sup>1</sup>

JK Jan Kirchhof<sup>1</sup>

LS Dr. Lara Müller-Scholden<sup>1</sup>

MC Martin Cramer<sup>1</sup>

MW Dr. med. Martin Wagner<sup>2</sup>

RM Rudy. Meijer<sup>3</sup>

SS Prof. Dr. med. Stefan Störk<sup>1</sup>

TT Ph.D. M. Sc. Theresa Tiffe<sup>2</sup>

PH Prof. Dr. Peter. U. Heuschmann<sup>2</sup>

VR Viktoria Rücker<sup>2</sup>

<sup>1</sup>DZHI - Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg Deutschland.

<sup>2</sup>IKE-B - Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie, Universität Würzburg, Würzburg Deutschland.

<sup>3</sup>University Medical Center Utrecht, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, Utrecht Netherlands.

## **7.5. Danksagung**

Mein erster Dank geht an meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Stefan Störk. Ich bedanke mich für das initiale Vertrauen zur Vergabe einer solch interessanten Projektarbeit als Mitwirker und Doktorand der renommierten STAAB Kohortenstudie, als auch für die kontinuierlich gute, persönliche und stets sehr konstruktive Betreuung während meiner Promotionsarbeit, sowie für die lehrreiche wissenschaftliche Zusammenarbeit. Insbesondere möchte ich diese Danksagung auch nutzen, Ihnen meinen Respekt gegenüber Ihrer Arbeit und Ihres Führungsstils als geduldiger, schätzender, lösungsorientierter und kreativer Betreuer entgegenzubringen.

Weiter möchte ich mich herzlich bei Frau Dr. Caroline Morbach und Herrn Dr. Martin Wagner für Ihre Unterstützung und stetige Hilfsbereitschaft als ärztliche und wissenschaftliche Ansprechpartner, bei Frau Theresa Tiffe für Ihre wissenschaftliche und organisatorische Begleitung, bei Herrn Martin Cramer und Herrn Rudy Meijer für Ihre technische Anleitung und Fortbildung hinsichtlich der Gefäßsonographie, bei Frau Lara Müller-Scholden für den gewinnbringenden Austausch und die gute Zusammenarbeit, bei Frau Nicole Reinhard und Anne Noster für Ihre häufig in Anspruch genommene Unterstützung im Bereich der Verwaltungsbetreuung, bei Frau Victoria Rücker und Herrn Prof. Heuschmann für die statistische und mathematische Unterstützung, bei Herrn Timo Ludwig für die informationstechnische Unterstützung, sowie bei dem gesamten Team der STAAB-Kohortenstudie der Herzinsuffizienz-Ambulanz in der Petrinistraße für die stets angenehme Arbeitsatmosphäre und Hilfsbereitschaft bedanken. Weiter möchte ich auch allen Patienten für die Teilnahme an dieser Studie danken, ohne deren Einverständnis diese Arbeit und auch die STAAB Studie als solche nicht möglich gewesen wäre.

Darüber hinaus möchte ich mich herzlichst bei meiner einzigartigen und zuletzt auch wachsenden Familie für Ihre immer fortwährende Unterstützung in allen Lebensbereichen danken. Hinsichtlich dieser Arbeit gebührt insbesondere meiner Frau Miriam Kirchhof ein herzliches Dankeschön für Ihren Beistand, Geduld und Hilfe während aller Phasen dieses Promotionsprojektes.

## **7.6. Kongressbeiträge und Publikationen**

### **Vortrag auf dem DGK Jahreskongress 2017, Mannheim, Deutschland**

Kirchhof J., Rücker V., Cramer M., Müller-Scholden L., Morbach C., Wagner M., Tiffe T. and Heuschmann P., *Gender modifies the impact of cardiovascular risk factors on prevalence and distribution of peripheral atherosclerotic Plaque - Results from the STAAB Cohort Study*. 2017. Clin Res Cardiol 106, Suppl 1, April 2017 [179].

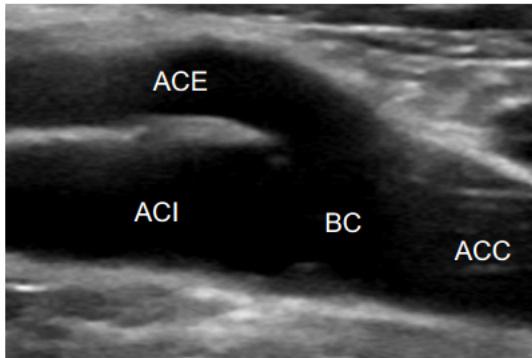
### **Vortrag auf dem ESC Congress 2017, Barcelona, Spanien**

Kirchhof J., Mueller-Scholden L., Ruecker V., Morbach C., Cramer M., Wagner M., Meijer R., Tiffe T., Heuschmann P. U., Stoerk S. and STAAB - Comprehensive Heart Failure Center U. H. o. W., *Plaque screening indicates major opportunities for improved cardiovascular disease prevention in subjects screened with the ESC-SCORE tool: results from the STAAB program*. European Heart Journal, 2017. **38**(suppl 1, 208-209) [180].

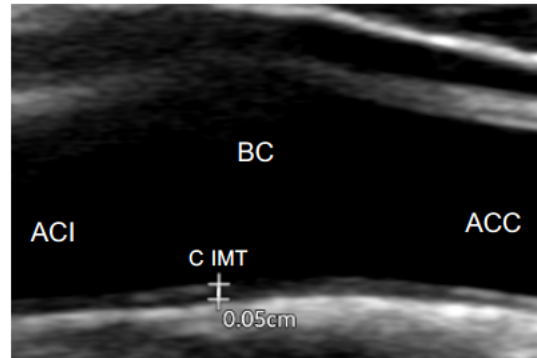
### **Zweitautorenschaft einer Publikation in „BMC Cardiovascular Disorders“**

Müller-Scholden L., Kirchhof J., Morbach C., Breunig M., Meijer R., Rücker V., Tiffe T., Yurdadogan T., Wagner M., Gelbrich G., Bots M. L., Störk S. and Heuschmann P. U., *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 [181].

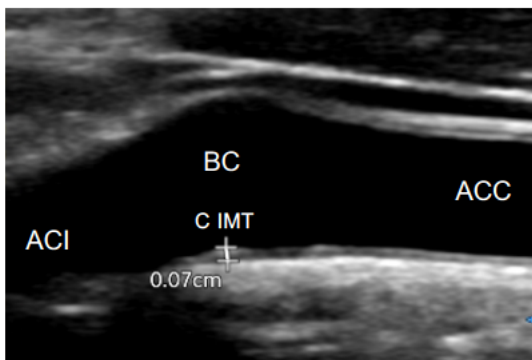
7.7. **Abbildungen der Karotis- & Femoralultraschalluntersuchung**



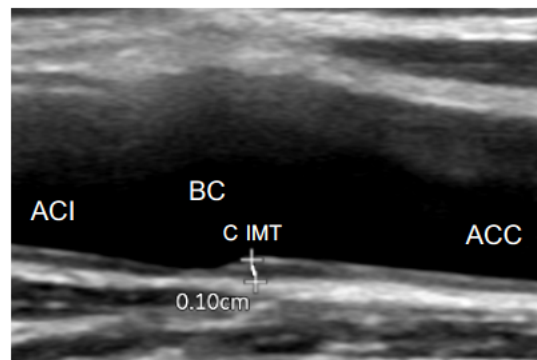
**Bild 1: Arteria carotis**  
Ausschnitt zeigt A. carotis communis (ACC), Bulbus caroticus (BC), A. carotis interna (ACI) und A. carotis externa (ACE).



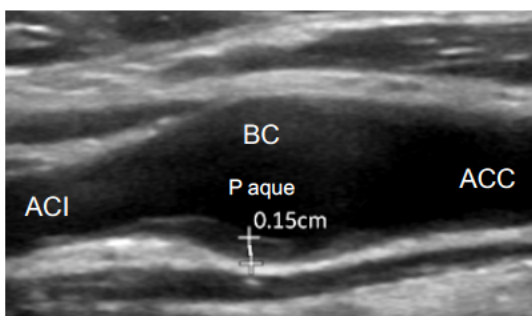
**Bild 2: Arteria carotis**  
Ausschnitt zeigt BC mit Anschnitt ACC und ACI. Normwertige C-IMT, 0.5 mm.



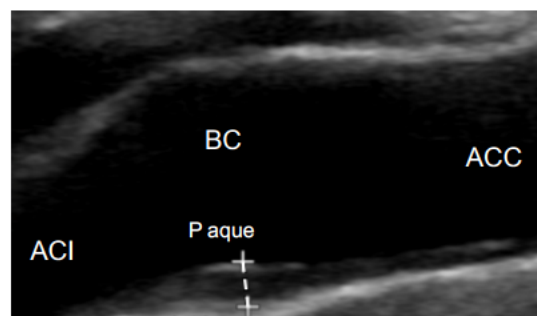
**Bild 3: Arteria carotis**  
Ausschnitt zeigt ACC, BC und ACI. Normwertige C-IMT, 0.7 mm im BC.



**Bild 4: Arteria carotis**  
Ausschnitt zeigt ACC, BC und ACI. C-IMT geringgradig verbreitert, 1.0 mm im BC bei gut abgrenzbarer Intima.

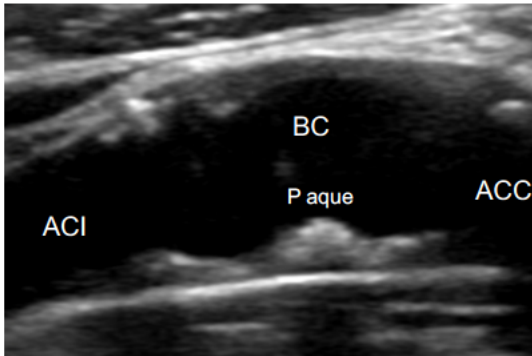


**Bild 5: Arteria carotis**  
Ausschnitt zeigt ACC, BC und ACI. Grenzgradige Plaque bei C-IMT Verbreiterung auf 1.5 mm im BC bei gut abgrenzbarer Intima, echoarm, homogen, glatt.

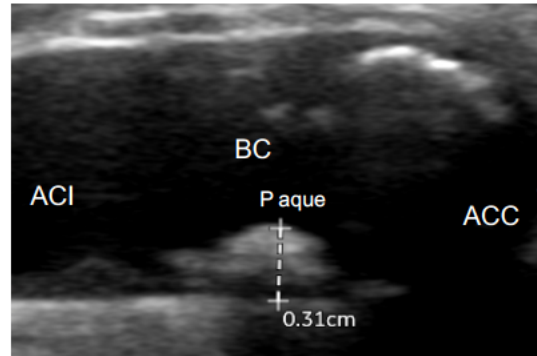


**Bild 6: Arteria carotis**  
Ausschnitt zeigt ACC, BC und ACI. Geringgradige Plaque bei C-IMT Verbreiterung auf 1.5 mm im BC bei gut abgrenzbarer Intima, überwiegend echoarm, homogen, glatt.

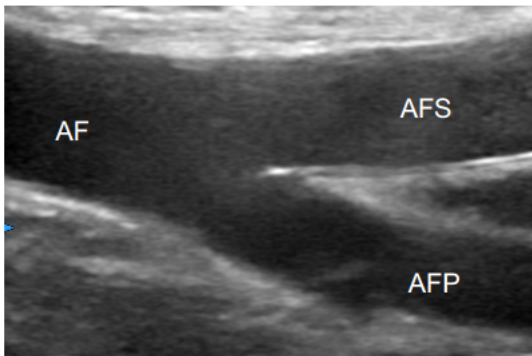
Die dargestellten Bilder 1–12 wurden durch JK aufgenommen und bearbeitet. Die untersuchten Probanden erklärten Ihr Einverständnis zur Darstellung der Bilder in anonymisierter Form.



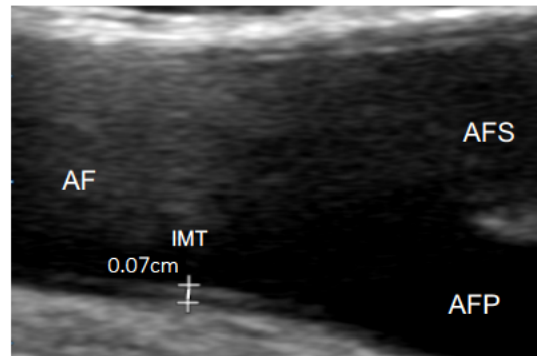
**Bild 7: Arteria carotis**  
Ausschnitt zeigt BC mit Anschnitt ACC und ACI. Langstreckige Plaque, überwiegend echoreich, heterogen, irregulär.



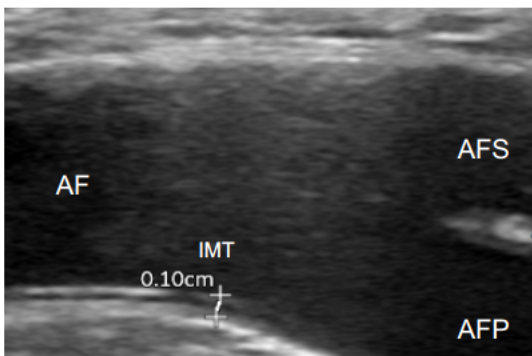
**Bild 8: Arteria carotis**  
Ausschnitt zeigt BC mit Anschnitt ACC und ACI. Plaque, überwiegend echoreich mit dorsaler Schallauslöschung, heterogen, ulzeriert.



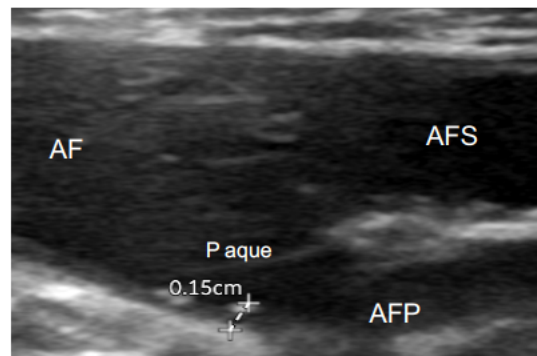
**Bild 9: Arteria femoralis**  
Ausschnitt zeigt A. femoralis (AF), A. femoralis superficialis (AFS) und A. femoralis profunda (AFP).



**Bild 10: Arteria femoralis**  
Ausschnitt zeigt AF mit Anschnitt AFS und AFP. Normwertige IMT, 0.7 mm.



**Bild 11: Arteria femoralis**  
Ausschnitt zeigt AF mit Anschnitt AFS und AFP. IMT geringgradig verbreitert, 1.0 mm bei gut abgrenzbarer Intima.



**Bild 12: Arteria femoralis**  
Ausschnitt zeigt AF, AFS und Anschnitt AFP. Grenzgradige Plaque bei IMT Verbreiterung auf 1.5 mm im Übergang AF zu AFP, überwiegend echoarm, homogen, glatt.

## 7.8. Untersuchungsbogen des Plaque-Screenings

STAAB-Kohortenstudie **Vaskuläre Plaques**



Studien ID:

Untersuchungsbeginn:  :  hh : mm

Arteria carotis (Beurteilungsfenster: 1,5 cm proximal und distal der Karotisbifurkation)	
Untersuchungsdatum: <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Untersucher-Nr.: <input type="text"/> <input type="text"/>
<b>links</b>	
Schallbarkeit: <input type="radio"/> exzellent <input type="radio"/> gut <input type="radio"/> mäßig <input type="radio"/> schlecht <input type="radio"/> nicht verwertbar	
<b>Arteria carotis communis</b>	
Plaque: <input type="checkbox"/> ja Wenn ja: max.Höhe <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> mm	
Max. Gefäßdurchmesser an der Position der max. Höhe der Plaque (gleiches Messfenster): <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> mm	
Echodichte: <input type="checkbox"/> echoarm <input type="checkbox"/> überwiegend echoarm <input type="checkbox"/> überwiegend echoreich <input type="checkbox"/> echoreich	
Struktur: <input type="checkbox"/> heterogen <input type="checkbox"/> homogen	
Oberfläche: <input type="checkbox"/> glatt <input type="checkbox"/> irregulär <input type="checkbox"/> ulzeriert	
Lage zur IMT Messregion: <input type="checkbox"/> innerhalb <input type="checkbox"/> außerhalb	
<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> keine Aussage möglich	
<b>Bulbus caroticus</b>	
Plaque: <input type="checkbox"/> ja Wenn ja: max.Höhe <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> mm	
Max. Gefäßdurchmesser an der Position der max. Höhe der Plaque (gleiches Messfenster): <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> mm	
Echodichte: <input type="checkbox"/> echoarm <input type="checkbox"/> überwiegend echoarm <input type="checkbox"/> überwiegend echoreich <input type="checkbox"/> echoreich	
Struktur: <input type="checkbox"/> heterogen <input type="checkbox"/> homogen	
Oberfläche: <input type="checkbox"/> glatt <input type="checkbox"/> irregulär <input type="checkbox"/> ulzeriert	
Lage zur IMT Messregion: <input type="checkbox"/> innerhalb <input type="checkbox"/> außerhalb	
<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> keine Aussage möglich	



Studien ID: **Arteria carotis interna**Plaque:  ja Wenn ja: max.Höhe ,  mmMax. Gefäßdurchmesser an der Position der max. Höhe der Plaque (gleiches Messfenster):  
,  mmEchodichte:  echoarm  überwiegend echoarm  überwiegend echoreich  echoreichStruktur:  heterogen  homogenOberfläche:  glatt  irregulär  ulzeriertLage zur IMT Messregion:  innerhalb  außerhalb nein  keine Aussage möglich**rechts**Schallbarkeit:  exzellent  gut  mäßig  schlecht  nicht verwertbar**Arteria carotis communis**Plaque:  ja Wenn ja: max.Höhe ,  mmMax. Gefäßdurchmesser an der Position der max. Höhe der Plaque (gleiches Messfenster):  
,  mmEchodichte:  echoarm  überwiegend echoarm  überwiegend echoreich  echoreichStruktur:  heterogen  homogenOberfläche:  glatt  irregulär  ulzeriertLage zur IMT Messregion:  innerhalb  außerhalb nein  keine Aussage möglich**Bulbus caroticus**Plaque:  ja Wenn ja: max.Höhe ,  mmMax. Gefäßdurchmesser an der Position der max. Höhe der Plaque (gleiches Messfenster):  
,  mmEchodichte:  echoarm  überwiegend echoarm  überwiegend echoreich  echoreichStruktur:  heterogen  homogenOberfläche:  glatt  irregulär  ulzeriertLage zur IMT Messregion:  innerhalb  außerhalb nein  keine Aussage möglich

STAAB-Kohortenstudie

Studien ID: **Arteria carotis interna**Plaque:  ja Wenn ja: max.Höhe ,  mmMax. Gefäßdurchmesser an der Position der max. Höhe der Plaque (gleiches Messfenster):  
,  mmEchodichte:  echoarm  überwiegend echoarm  überwiegend echoreich  echoreichStruktur:  heterogen  homogenOberfläche:  glatt  irregulär  ulzeriertLage zur IMT Messregion:  innerhalb  außerhalb nein  keine Aussage möglich**Arteria femoralis** (Beurteilungsfenster: 1,5 cm proximal und distal der Femoralisbifurkation)Schallbarkeit:  exzellent  gut  mäßig  schlecht  nicht verwertbar**links**Plaque:  ja Wenn ja: max.Höhe ,  mmMax. Gefäßdurchmesser an der Position der max. Höhe der Plaque (gleiches Messfenster):  
,  mmEchodichte:  echoarm  überwiegend echoarm  überwiegend echoreich  echoreichStruktur:  heterogen  homogenOberfläche:  glatt  irregulär  ulzeriertLage zur IMT Messregion:  innerhalb  außerhalb nein  keine Aussage möglich**rechts**Schallbarkeit:  exzellent  gut  mäßig  schlecht  nicht verwertbarPlaque:  ja Wenn ja: max.Höhe ,  mmMax. Gefäßdurchmesser an der Position der max. Höhe der Plaque (gleiches Messfenster):  
,  mmEchodichte:  echoarm  überwiegend echoarm  überwiegend echoreich  echoreichStruktur:  heterogen  homogenOberfläche:  glatt  irregulär  ulzeriertLage zur IMT Messregion:  innerhalb  außerhalb nein  keine Aussage möglichUntersuchungsende:  :  hh : mm

7.9. **Zertifikat Ultraschall Training**

