



**Endorganschaden und Gefäßalter bei Patienten mit koronarer
Herzkrankheit**
**End organ damage and vascular age in patients with coronary
artery disease**

Dissertation zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der Graduate School of Life Sciences,
Julius-Maximilians-Universität Würzburg,
Klasse Klinische Wissenschaften

Vorgelegt von

Tino Yurdadogan

aus

Schwäbisch Hall

Würzburg 2019

Eingereicht am:
Bürostempel

Mitglieder des Promotionskomitees:

Vorsitzende/r:

1. Betreuer: Prof. Dr. Stefan Störk

2. Betreuer: Prof. Dr. Peter U. Heuschmann

3. Betreuer: Prof. Dr. Michiel L. Bots

Tag des Promotionskolloquiums:

Doktorurkunden ausgehändigt am:

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Stand der Wissenschaft	2
2.1 Atherosklerotische Gefäßwandalterationen	3
2.1.1 Pathophysiologie	3
2.1.2 Risikofaktoren.....	5
2.1.3 Epidemiologie und Komplikationen	7
2.1.4 Überblick über die Messverfahren.....	8
2.1.5 Messung der Intima-Media-Dicke der A. carotis (cIMT)	10
2.2 Arterielle Gefäßsteifigkeit	18
2.2.1 Pathophysiologie	18
2.2.2 Risikofaktoren.....	20
2.2.3 Komplikationen	21
2.2.4 Überblick über die Messverfahren.....	22
2.2.5 Pulswellengeschwindigkeit (PWV) und Pulswellenanalyse (PWA)	25
2.3 Ziele der Arbeit	36
3. Methode	37
3.1 Population.....	37
3.2 Untersuchungsmodule	38
3.2.1 cIMT.....	38
3.2.2 Vascular Explorer (VE)	42
3.3 Variablendefinitionen.....	48
3.4 Datenanalyse	50
4. Ergebnisse	52
4.1 Würzburger EA IV-Kollektiv	52
4.2 cIMT-Kollektiv	54
4.3 VE-Kollektiv.....	68
4.4 Korrelationsanalyse	78
4.5 Lineare Regressionsanalyse.....	82
4.6 Zensierte lineare Regressionsanalyse.....	84
4.7 Binäre logistische Regression	84
5. Diskussion	87
5.1 Studienpopulation.....	87
5.1.1 Herkunft	87
5.1.2 Geschlechter- und Altersverteilung	87
5.1.3 Medizinische Vorgeschichte.....	88
5.2 Vascular Explorer	88
5.2.1 Untersuchungsablauf und Messmethode.....	88
5.2.2 Ergebnisse der PWV-Messung und PWV-Gefäßalter-Bestimmung	88
5.2.3 Ergebnisse der AIX-Messung und der AIX-Gefäßalter-Bestimmung.....	92
5.2.4 Diagnose eines Endorganschadens	93
5.3 cIMT	93
5.3.1 Untersuchungsablauf	93
5.3.2 Ergebnisse der cIMT-Messung und der cIMT-Gefäßalterbestimmung.....	94
5.3.3 Diagnose eines Endorganschadens	95
5.4 Vascular Explorer und cIMT	96
5.5 Ausblick.....	97
6. Zusammenfassung	99

7. Summary	101
8. Abbildungsverzeichnis.....	103
9. Tabellenverzeichnis	105
10. Abkürzungsverzeichnis.....	107
11. Literatur	109
Danksagung.....	
<i>Affidavit</i>/Eidesstattliche Erklärung	

1. Einleitung

Mit der Bestimmung der Gefäßwanddicke der Halsschlagader mittels Ultraschall (*carotid intima media thickness*, cIMT) und der Messung der Pulswellengeschwindigkeit (*pulse wave velocity*, PWV) sowie des Augmentationsindexes (AIX) im Rahmen einer Pulswellenanalyse (PWA), stehen heute zwei nicht-invasive Methoden zur Untersuchung der Blutgefäße zur Verfügung. Sie ermöglichen sowohl die Beurteilung des Gefäßstatus im Vergleich zur Normalbevölkerung als auch die Diagnosestellung eines Endorganschadens (EOS) der Arterien. Trotz ihres Potentials bei der Früherkennung von Gefäßwandveränderungen (Atherosklerose und arterielle Gefäßversteifung), die zu lebensgefährlichen Erkrankungen wie Herzinfarkt, Schlaganfall und Herzinsuffizienz führen können, sind der Zusammenhang und die Determinanten der beiden Untersuchungen bis heute nur unzureichend untersucht. Anhand eines Kollektivs mit koronarer Herzkrankheit (KHK) sollen deshalb die Ergebnisse der beiden Untersuchungen verglichen und die jeweiligen Determinanten bestimmt werden. Schließlich soll die Frage geklärt werden, ob die einfacher und kostengünstiger durchführbare PWA die cIMT als Goldstandard für nicht-invasive Gefäßdiagnostik ablösen kann.

2. Stand der Wissenschaft

Die morphologischen und funktionellen Veränderungen der Gefäßwand arterieller Blutgefäße können als physiologischer Alterungsprozess angesehen werden, der durch bestimmte Begleiterkrankungen beschleunigt wird. Zu den bekanntesten Erkrankungen der arteriellen Gefäßwand zählen die Atherosklerose, die Mönckeberg-Sklerose und die hyaline/hyperplastische Arteriosklerose [1]. Während für die Mönckeberg-Sklerose die Verkalkung der mittleren Schicht der Gefäßwand (sog. *tunica media*, kurz „Media“) mit Befall der mittelgroßen Arterien besonders bei Diabetikern charakteristisch ist [2], stellt die Arteriosklerose eine Erkrankung der kleinsten Arterien und Arteriolen besonders der Nieren und des Gehirns bei Hypertonikern und Diabetikern dar [3]. Die bekannteste Gefäßwandalteration ist jedoch die Atherosklerose, die im Volksmund „Gefäßverkalkung“ genannt wird. Sie stellt eine chronische Gefäßerkrankung dar, die als die häufigste Todesursache in westlichen Industrienationen von enormer Bedeutung ist [4]. Prävention und Früherkennung dieser Erkrankung stellen somit eine Grundaufgabe in der hausärztlichen Versorgung dar. Dabei besitzt die Einschätzung des individuellen kardiovaskulären Risikos einen besonders hohen Stellenwert. So kann dieses u.a. anhand von Laborwerten, Begleiterkrankungen, Lebensstil und nicht-invasiven Untersuchungen der Blutgefäße bestimmt werden kann.

Wohl wissend, dass die funktionellen Veränderungen der Arterien, arterielle Gefäßsteifigkeit genannt, wahrscheinlich keine eigenständige Erkrankung darstellen, sondern mit der Atherosklerose Hand in Hand gehen, werden beide Entitäten in dieser Arbeit aus didaktischen Gründen separat dargestellt. Dabei spielen zwar jeweils ähnliche Risikokonstellationen eine Rolle, sie unterscheiden sich jedoch hinsichtlich der Lokalisation des Erkrankungsprozesses. So konzentrieren sich die atherosklerotischen Veränderungen auf die innerste Schicht der Gefäßwand (sog. *tunica intima*; kurz: „Intima“), während die entscheidenden Prozesse der Gefäßversteifung in der Media stattfinden. Daraus resultieren schließlich unterschiedliche Messverfahren und Messwerte zur Erfassung des Erkrankungsstadiums (z.B. cIMT für Atherosklerose vs PWV und/oder AIX für arterielle Gefäßsteifigkeit).

2.1 Atherosklerotische Gefäßwandalterationen

2.1.1 Pathophysiologie

Pathophysiologisch handelt es sich bei der Atherosklerose um eine chronisch-progrediente Systemerkrankung, die bereits im Kindesalter beginnen kann und mit dem Alter fortschreitet [5, 6]. Sie ist charakterisiert durch die Ablagerung von Lipiden und fibrotischem Material in der Gefäßwand mit konsekutiver Elastizitätsminderung und Plaquebildung. Über den Auslöser der Erkrankung herrscht bis heute Uneinigkeit. Durchgesetzt haben sich vor allem das *response to injury* Modell von Ross und Glomset (1976) [7, 8], das häufig durch die sog. endotheliale Dysfunktion aggraviert wird, sowie die *lipoprotein-induced atherosclerosis* Hypothese von Witztum (1994) [9]. Diese beiden Hypothesen gehen dabei von einem Krankheitsprogress von „innen nach außen“ aus. Zudem liegt eine neuere Hypothese vor nach der es sich alternativ um ein mikrovaskuläres Problem handeln könne, das mit einer chronischen Unterversorgung der „Adventitia“ (Malnutrition bedingt durch eine Rarefizierung der Vasa Vasorum) beginne [10]. Demzufolge würde sich der Krankheitsprogress von „außen nach innen“ fortsetzen. Letztlich handelt es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um eine multifaktorielle Genese, bei der alle nachfolgend genannten Prozesse eine gewisse Rolle spielen.

Nach dem *response to injury* Modell ist der Ausgangspunkt der Gefäßerkrankung eine Schädigung der innersten, dem Blutstrom zugewandten Wandschicht der Arterien. Dieses sog. Gefäßendothel bildet zusammen mit dem subendothelialen Bindegewebe die Intima. Gründe für die Schädigung des Endothels sind sowohl Traumata als auch die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren (s.u.), bakterielle Toxine, Viren und Antigen-Antikörper-Reaktionen [11, 12]. Daraus resultiert eine lokale Entzündungsreaktion mit Ausschüttung von Wachstumsfaktoren bzw. Zytokinen, die glatte Muskelzellen aus der angrenzenden Media zur Migration in die Intima veranlassen. Des Weiteren kommt es zur Einlagerung von chemisch modifizierten Lipoproteinen aus dem Blut in ortsspezifische Fresszellen, sog. Makrophagen, und in die glatten Muskelzellen. Diese mit oxidiertem LDL beladenen Makrophagen nennt man auch „Schaumzellen“. Die Zellakkumulation in der Intima der Blutgefäße, zu einem geringen Teil auch in der Media, führt zur Verdickung der Gefäßwand und der Bildung sog. *fatty streaks*. Dabei handelt es sich um makroskopisch sichtbare Fettstreifen der Gefäßinnenseite. Bis zu diesem Stadium sind die Gefäßveränderungen

reversibel. Bei einer Progression des Krankheitsprozesses kommt es jedoch, über Zwischenstufen wie dem Atherom und dem Fibroatherom (Atherom mit Kollagen), zur irreversiblen Plaquebildung. Die Folge ist eine Einengung des Blutgefäßes und somit eine Verminderung der Nähr- und Sauerstoffversorgung nachgeschalteter Organe. Hinzu kommt die Gefahr der Plaqueruptur mit lokaler Bildung von Blutgerinnseln bzw. deren Verschleppung mit dem Blut in sich anschließende Stromgebiete. Eine Übersicht über die Stadien atherosklerotischer Läsionen nach Sary et al. (1995) liefert Abbildung 1 [13].

Abbildung 1: Zusammenfassung der wesentlichen Charakteristika und der Abfolge der einzelnen atherosklerotischen Läsionen

Nomenklatur und wesentliche Histologie		Wachstumsmechanismus	frühester Entstehungszeitpunkt	Symptomatik
Typ I (Initial-)Läsion vereinzelte Makrophagen und Schaumzellen		Wachstum vorwiegend durch Lipidansammlung	ab dem ersten Lebensjahrzehnt	klinisch stumm
Typ II Läsion ("fatty streak") intrazelluläre Lipidakkumulation			ab der dritten Lebensjahrzehnt	
Typ III (intermediäre) Läsion s. Typ II, zusätzlich kleinere extrazelluläre Lipidansammlungen				
Typ IV Läsion ("Atherom") s. Typ II, zusätzlich extrazellulärer Lipidkern		Aufbau von glatten Muskelzellen und Kollagen	ab dem vierten Lebensjahrzehnt	klinisch stumm oder klinisch manifest
Typ V Läsion ("Fibroatherom") Lipidkern und Fibroseschicht od. mehrere Lipidkerne und Fibroseschichten od. hauptsächlich kalzifiziert od. hauptsächlich fibrotisch				
Typ VI (komplizierte) Läsion Oberflächendefekt Blutung Thrombus		Thrombose Hämatom		

Modifiziert nach Sary et al. (1995) [13]

Eine wichtige Rolle in der Krankheitsentstehung scheint die endotheliale Dysfunktion zu spielen [14, 15], der ein Mangel an gefäßprotektivem Stickstoffmonoxid (NO) zugrunde liegt [16]. Sie kann als Verursacher oder als begünstigender Faktor angesehen werden und lässt sich bereits vor dem Auftreten intimaler Verdickungen nachweisen [17]. Die

Funktionsstörung des Gefäßendothels wirkt sich auf die Regulation der Gefäßweite, der Gefäßpermeabilität und der Thrombozytenaggregation aus. NO spielt unter physiologischen Bedingungen sowohl an der Gefäßwand als auch im Blut eine entscheidende Rolle bei der Regulation vasaler Prozesse. Dazu gehört exemplarisch die Einstellung der Gefäßweite durch Hemmung der Aktivität und des Wachstums glatter Muskelzellen sowie der Thrombozytenaggregation [16]. Ein Mangel an NO kann unterschiedliche Gründe haben. Hierzu zählen die Fehlfunktion des Enzyms für die NO-Synthese (NO-Synthaseinsuffizienz), ein Mangel des Ausgangsstoffes der NO-Synthese (relativer L-Arginin-Mangel) und die Inaktivierung von NO durch Sauerstoffsuperoxid (oxidativer Stress) [18]. Die gemeinsame Folge ist eine Vasokonstriktion mit konsekutiver Blutdruckerhöhung und eine vermehrte Bildung von Blutgerinnseln. Dies begünstigt schließlich die Entstehung atherosklerotischer Veränderungen und die Bildung von Thromben an Plaqueoberflächen.

Im Gegensatz dazu schreibt die *lipoprotein-induced atherosclerosis* Hypothese der Entstehung des oxidierten LDL die größte Bedeutung bei der Initiierung des Krankheitsprozesses zu. Grundlage dafür bildet die Entdeckung von Goldstein und Brown zur Bedeutung der LDL-Rezeptoren bei der Regulierung des Cholesterinmetabolismus [19]. Der Verletzung des Endothels kommt hier eine untergeordnete Rolle zu. Mit der Bildung der Schaumzellen laufen beide Modelle schließlich zusammen und sind somit in der weiteren Darstellung der Kaskade der Plaqueentstehung identisch.

2.1.2 Risikofaktoren

Aufgrund des großen gesundheitsökonomischen Interesses an Herz-Kreislauf-Erkrankungen gibt es zahlreiche Studien, die die Atherosklerose hinsichtlich ihrer Risikofaktoren untersucht haben. Eine Übersicht gewinnt man durch die Einteilung in unbeeinflussbare und beeinflussbare Faktoren (s. Tabelle 1). Die beeinflussbaren Faktoren kann man, entsprechend der Stärke ihrer Assoziation mit der Atherosklerose, weiter in beeinflussbare Faktoren 1. und 2. Ordnung unterteilen. Liegen zwei Risikofaktoren 1. Ordnung vor, ist die Gefahr für die Entwicklung einer Arteriosklerose bereits um das 4-fache erhöht, verglichen mit einer Person ohne Risikofaktoren.

Tabelle 1: Einteilung von Risikofaktoren der Atherosklerose

Unbeeinflussbare Risikofaktoren	Beeinflussbare Risikofaktoren	Beeinflussbare Risikofaktoren
	1. Ordnung	2. Ordnung
<ul style="list-style-type: none"> • Lebensalter [20] • männliches Geschlecht [21] • genetische Prädisposition [22] 	<ul style="list-style-type: none"> • arterieller Hypertonus [23] • metabolisches Syndrom [24] • Rauchen [25] • Diabetes mellitus [26] • Dys-/Hyperlipoprotein-ämie [27] 	<ul style="list-style-type: none"> • Adipositas [28] • Stress [29] • Bewegungsmangel [28] • Hyperhomocystein-ämie [30] • Hyperurikämie [31] • Lipoprotein a [32]

Darüber hinaus haben in den letzten Jahren neue Biomarker der Atherosklerose das Interesse der medizinischen Forschung geweckt. Hierzu zählen insbesondere Entzündungsmediatoren wie etwa das C-reaktive Protein (CRP) oder Interleukin 6 (IL-6) [33]. Beide Stoffe sind Teil des Immunsystems und im Rahmen von Entzündungen (infektiöser und nichtinfektiöser Art) vermehrt im Blut nachweisbar. Über deren Bedeutung als Risikofaktor für Atherosklerose herrscht jedoch bis heute Uneinigkeit [34-39]. So wurden in einer prospektiven Studie von Okazaki et al. (2014) über 9 Jahre (+/-1) 210 Patienten mit ≥ 1 klassischen Risikofaktor für Herz-Kreislauferkrankungen untersucht [35]. Es zeigte sich lediglich für den durchschnittlichen IL-6-Spiegel eine signifikante Korrelation ($\beta=0,17$; $p=0,02$) mit der Progression eines Atherosklerosemarkers (cIMT, s.u.), nicht jedoch für den durchschnittlichen hs-CRP-Spiegel ($\beta=0,10$; $p=0,18$). Im Gegensatz dazu deklariert eine Meta-Analyse der Emerging Risk Factor Collaboration von 54 prospektiven Studien mit 150 309 Gesunden den hs-CRP-Spiegel als unabhängigen Prädiktor für das Endstadium der Atherosklerose in verschiedenen Körperregionen [40]. Dabei betrug die Hazard Ratio (HR) für das Auftreten von Atherosklerose in den Koronargefäßen 1,37 (95%CI 1,27–1,48) pro Anstieg des hs-CRP um eine Standardabweichung. Aufgrund der Mehrheit der Studien, die dem CRP eine prognostische Bedeutung für die Entwicklung von Herz-Kreislauferkrankungen als Folge der Atherosklerose zuschreiben, empfehlen die aktuellen Leitlinien der American College of Cardiology Foundation/American Heart Association (ACCF/AHA) die Bestimmung

des CRP bei Männern unter dem 50. und bei Frauen unter dem 60. Lebensjahr, wenn sie einerseits asymptomatisch sind und gleichzeitig der mittleren Risikogruppe angehören [41]. Die europäischen Leitlinien empfehlen die Bestimmung bei Patienten mit ungewöhnlichem kardiovaskulären Risikoprofil oder moderat erhöhtem Risiko (1-5% pro 10 Jahre kardiovaskulärer Mortalität) [42].

Neben diesen bisher genannten Einflussgrößen sind weitere denkbar, beispielsweise genetische Faktoren oder spezielle Interaktionen einzelner Risikofaktoren [43-45].

2.1.3 Epidemiologie und Komplikationen

Weltweit führen die Herz-Kreislaufkrankungen die Liste der häufigsten Todesursachen noch vor den Infektionskrankheiten an. Die bedeutendsten Vertreter dieser Gruppe sind die ischämische Herzerkrankung und der ischämische Insult [4]. Dabei stellt die Atherosklerose den Hauptverursacher dar. Bei einer Betrachtung der o.g. Risikofaktoren wird verständlich, warum speziell in der westlichen Welt die Herz-Kreislaufkrankungen die Liste mit besonders großem Abstand anführen. Einerseits fördert in der modernen Wohlstandsgesellschaft das Überangebot an schnell und kostengünstig verfügbaren Lebensmitteln mit hohem Zucker-, Fett- und Salzgehalt das Auftreten von Übergewicht [46], Diabetes mellitus [47], Fettstoffwechselstörungen und Bluthochdruck [48-50]. Andererseits bedingt die mangelhafte Integration sportlicher Betätigungen in den Alltag ein deutliches Bewegungsdefizit. Da diese Risikofaktoren durch gesundheitsbewusstes Verhalten beeinflusst werden können [51], steckt in ihnen ein enormes Potential in der Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen [52, 53].

Um nachvollziehen zu können, weshalb die Atherosklerose die Vorstufe vieler wichtiger Herz-Kreislaufkrankungen darstellt, ist es sinnvoll, das Stadium der „komplizierten Läsion“ (nach Sary et. al [13]) als Ausgangspunkt weiterer pathologischer Prozesse zu betrachten.

Zum einen führt die Plaquebildung mit Verdickung von Intima und Media zu einer lokalen Einengung (Stenose) des betroffenen Blutgefäßes. Dies kann durch eine Blutgerinnselbildung (Thrombose) (s.u.) nach Aufbrechen der Plaque weiter verstärkt werden. Somit steht für nachfolgende Organe weniger Blut mit den darin enthaltenen Mineralstoffen, Nährstoffen und Sauerstoff zur Verfügung. Dies birgt die Gefahr einer Mangeldurchblutung (Ischämie) die im schlimmsten Fall zum Absterben des betroffenen Gewebes führt (Nekrose). Von der

Stenosierung können theoretisch alle Gefäßregionen des Körpers und sowohl kleine (Mikroangiopathie, häufig bei langjährigem Diabetes) als auch mittlere und große Gefäße (Makroangiopathie) betroffen sein. Häufig und klinisch auffällig sind sie jedoch besonders in der Nähe von Bifurkationen großer Gefäße, wo es zur Störung der laminaren Strömung des Blutes kommt [54]. Die entstehenden Verwirbelungen verursachen Endothelschäden, die nach Erschöpfung des Reparationspotentials der Endothelzellen die Entwicklung von atherosklerotischen Veränderungen begünstigen (siehe *response to injury* Modell). Typische Lokalisationen für die Plaquebildung sind die Halsgefäße (A. carotis communis und A. carotis interna), die Herzkranzgefäße (Aa. coronariae) und die Beingefäße (speziell die A. femoralis) mit der Gefahr der Entwicklung eines Schlaganfalls bzw. eines Herzinfarkts oder einer peripher arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK). Es handelt sich um einen schleichenden Prozess, der häufig erst im Spätstadium symptomatisch wird.

Interessanterweise kann der im Rahmen der Atherosklerose stattfindende strukturelle Umbau auch einen gegenteiligen Effekt haben. Anstatt zu einer Einengung kann es zu einer lokalen Erweiterung der Gefäßwand (Aneurysma) kommen. Sie betrifft typischerweise die Bauchschlagader (Aorta abdominalis) in Form eines Bauchaortenaneurysmas. Bei Ruptur drohen lebensbedrohliche innere Blutungen.

Darüber hinaus geht von atherosklerotischen Plaques die Gefahr der Entwicklung von arteriellen Thromboembolien aus. Diese können entstehen, wenn die Deckplatte einer Plaque aufbricht. Dadurch werden subendotheliale Strukturproteine freigelegt, die die Blutgerinnung aktivieren. Der entstandene Thrombus kann anschließend mit dem Blutstrom nach distal transportiert werden bis er letztlich ein Gefäß mit geringem Durchmesser okkludiert (Embolie). Die Folgen können eine Ischämie bis hin zur Nekrose des betroffenen Organs sein. Die häufigsten Manifestationsorte sind das Gehirn und die untere Extremität, seltener der Darm, die Nieren und die obere Extremität [55].

2.1.4 Überblick über die Messverfahren

Zur Darstellung des arteriellen Systems und des Grades der Atherosklerose stehen sowohl invasive als auch nicht-invasive bildgebende Verfahren zur Verfügung. Aufgrund des gesundheitlichen Risikos für den Patienten und des finanziellen Aufwands sind invasive Eingriffe jedoch nur bei klinischer Symptomatik indiziert. Zu diesen zählen beispielsweise der

intravaskuläre Ultraschall und die Angiographie. Letztere ist in der klinischen Praxis der Goldstandard zur Erkennung arterieller Stenosen und Gefäßverschlüsse.

Seit einigen Jahren sind nun auch weniger invasive Verfahren verfügbar, wie etwa die Computertomographie (CT) oder die Magnetresonanztomographie (MRT). Nachteilig sind hierbei die eventuell nötige Gabe von Kontrastmittel mit der Gefahr eines allergischen Schocks, die Strahlenbelastung (im Falle der CT), die schlechte Verfügbarkeit und der nicht unerhebliche finanzielle Aufwand. Für den Einsatz in der Primärprävention sind diese Untersuchungen daher ungeeignet.

Daneben existiert eine Reihe von direkten und indirekten, nicht-invasiven Messverfahren der Atherosklerose und ihrer Surrogate, die als Screeninguntersuchungen für die Allgemeinbevölkerung in Frage kommen:

- Periphere Durchblutung (Knöchel-Arm-Index)
- Dicke der Arterienwand (IMT)
- Plaque
- Endotheliale Dysfunktion
- Arterielle Gefäßsteifigkeit

Die größte Rolle in der klinischen Praxis spielt heute die Messung der peripheren Durchblutung anhand des Knöchel-Arm-Index (*ankle-brachial index*, ABI). Hierbei werden mittels Blutdruckmanschetten und Dopplersonographie die systolischen Blutdrücke des Unterschenkels und des Oberarms an beiden Seiten gemessen. Das Verhältnis des systolischen Unterschenkelblutdrucks zum systolischen Oberarmblutdruck gibt Aufschluss über das Vorhandensein einer pAVK (Verdacht ab $ABI < 0,9$) oder einer Mediasklerose der Beinarterien (Verdacht ab $ABI > 1,4$) [56]. Häufig findet man bei einer pAVK dann auch weitere Gefäßregionen, die atherosklerotische Veränderungen aufweisen [57].

In ähnlicher Weise lässt sich die sonographische Messung der Intima-Media-Dicke der A. carotis (*carotid intima-media thickness*, cIMT) als Indikator für systemische Atherosklerose nutzen. Meist wird dabei gleichzeitig das Vorhandensein von Plaque miterfasst. Die cIMT wird unter 2.1.5 näher erläutert.

Zur Messung der endothelialen Dysfunktion stehen derzeit mehrere Untersuchungen zur Verfügung, die jedoch in der klinischen Praxis noch keine Rolle spielen. Zu ihnen zählen u.a. die Fluss-medierte Vasodilatation (*flow-mediated dilation*, FMD), die Nitroglycerin-medierte Vasodilatation (*nitroglycerin-mediated dilation*, NMD) und die Messung des Brachialarteriendurchmessers (*brachial artery diameter*, BAD). Deren Schwächen liegen besonders im Fehlen von standardisierten und einheitlichen Untersuchungsprotokollen sowie von anerkannten Referenzwerten [58].

2.1.5 Messung der Intima-Media-Dicke der A. carotis (cIMT)

2.1.5.1 Hintergrund

Aufgrund der schlechten Zugänglichkeit der großen Arterien für nicht-invasive Verfahren gibt es nur begrenzte Möglichkeiten, das Ausmaß lokaler Atherosklerose zu bestimmen. Zwar sind die Angiographie und die Doppler-Sonographie bis heute von klinischer Bedeutung. Ihre große Schwäche liegt jedoch in der Fehlenden Früherkennung atherosklerotischer Prozesse. So deckt die Doppler-Sonographie eine Stenose erst ab einer Lumeneinengung von mindestens 40-50% auf [59].

Durch kontinuierliche Weiterentwicklung der Sonographie im B-Modus steht jedoch eine Technologie zur Verfügung, mit der die Gefäßwand oberflächlicher Arterien nicht-invasiv, in Echtzeit und mit hoher Auflösung dargestellt werden kann. Sie erlaubt ebenfalls die Früherkennung lokaler Atherosklerose in jedem Lebensalter und kann sowohl bei Patienten als auch bei gesunden Kontrollen angewendet werden [60]. In besonderer Weise für die Untersuchung geeignet ist die Halsschlagader (A. carotis) mit ihren 3 Anteilen, der A. carotis communis (ACC), der A. carotis interna (ACI) und der A. carotis externa (ACE). Aufgrund der guten sonographischen Zugänglichkeit der A. carotis kann im Rahmen einer cIMT-Messung auf das Vorliegen atherosklerotischer Gefäßwandalterationen geschlossen werden.

2.1.5.2 Messwerte

Das Fehlen allgemein gültiger Untersuchungsstandards stellt einen bedeutsamen Nachteil der cIMT-Messung dar (s. auch Tabelle 4). Dies hat zur Folge, dass sie einen Sammelbegriff für ganz unterschiedliche Messverfahren darstellt (s. Tabelle 2). So besteht die Möglichkeit, die cIMT von 3 benachbarten Abschnitten der Halsschlagader zu bestimmen. Dazu zählen die ACC, die ACI und der dazwischen liegende Bulbus. Aufgrund ihres oberflächlichen Verlaufs

parallel zur Hautoberfläche ist die ACC jedoch für die sonographische Untersuchung am besten zugänglich. Daher ist der Anteil erfolgreicher Messungen und deren Reproduzierbarkeit bei der ACC höher als beim Bulbus und der ACI [61-64]. So konnte in der ARIC-Studie bei 13 824 Untersuchten in 91,4% die ACC, in 77,3% der Bulbus und in 48,6% die ACI dargestellt und analysiert werden [64]. Außerdem wurde gezeigt, dass die Vorhersagekraft für eine KHK mit Hilfe von Plaque plus cIMT der ACC genauso gut war wie mit der von Plaque plus cIMT aller 3 Gefäßabschnitte zusammen [65]. Dies erklärt, weshalb sich viele Studien bei der Messung der cIMT auf die ACC beschränken. Trotzdem erscheint es sinnvoll, den Bulbus und die ACI in die Untersuchung einzubeziehen, da in diesen Regionen Plaque frühzeitig detektiert werden kann [66]. Zudem sollte die Untersuchung beidseitig durchgeführt werden, da die Prädiktion der cIMT einer Seite anhand der Messung der anderen Seite eingeschränkt ist [67].

Weiterhin kann die Messung sowohl an der Hinterwand (schallkopffern) als auch an der Vorderwand (schallkopfnah) des Gefäßes durchgeführt werden. Zwar scheint die Reproduzierbarkeit der Messergebnisse beider Varianten ähnlich zu sein [62]. Allerdings ist die Darstellbarkeit der Vorderwand auf Grund schlechterer Echoverhältnisse deutlich geringer [61].

Darüber hinaus legen einige Studien Wert darauf, die cIMT-Messung nicht an Stellen atherosklerotischer Plaques durchzuführen bzw. diese separat zu analysieren, da vieles darauf hindeutet, dass der Informationsgehalt von Plaque und cIMT unterschiedlich ist [68, 69]. So teilen sich zwar beide die klassischen Risikofaktoren der Atherosklerose. Jedoch bestehen Unterschiede in der Natur, dem genauen Risikoprofil und in der Vorhersage kardialer und zerebraler Ereignisse [70-72]. Für Plaque gibt es wiederum verschiedene Definitionen, die bisher Anwendung gefunden haben [73]. Einige Studien definieren Plaque als eine fokale Erweiterung relativ zu benachbarten Bereichen mit einer Vorwölbung in das Gefäßlumen [74-76]. In der bereits erwähnten ARIC-Studie hingegen gab es keine explizite Definition für Plaque. Stattdessen sollten die Untersucher anhand auffälliger cIMT, Form und Beschaffenheit auf das Vorliegen von Plaque schließen [77, 78]. Sehr verbreitet ist die Definition des *Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus* (2004-2006-2011) [79]. Danach gilt eine herdförmige Vorwölbung in das Gefäßlumen von mindestens 0,5 mm oder 50% des umgebenden cIMT-Wertes als Plaque, sowie eine cIMT $\geq 1,5$ mm.

Eine weitere Variation in der Vorgehensweise der cIMT-Messung liegt darin, die Untersuchung in bis zu 4 verschiedenen Winkeln durchzuführen, um ein plastischeres Bild der Gefäßwand zu gewinnen [80]. Zudem erreicht man mit dieser Vorgehensweise eine höhere Reproduzierbarkeit der Messergebnisse [80, 81].

Die Studien unterscheiden sich auch darin, welcher Wert aus einem dargestellten IMT-Bereich zur statistischen Auswertung herangezogen wird. Am häufigsten verwendet werden der Mittelwert bzw. der Maximalwert eines einzelnen IMT-Bereichs sowie der Mittelwert der Mittelwerte bzw. der Mittelwert der Maximalwerte mehrerer IMT-Bereiche [63, 82-84]. Hinsichtlich der Reproduzierbarkeit der Messwerte ist dabei laut einem Review von Kanters et al. der Mittelwert besser als der Maximalwert [81].

Tabelle 2:
cIMT-Protokolle großer prospektiver Studien zu Herz-Kreislaferkrankungen

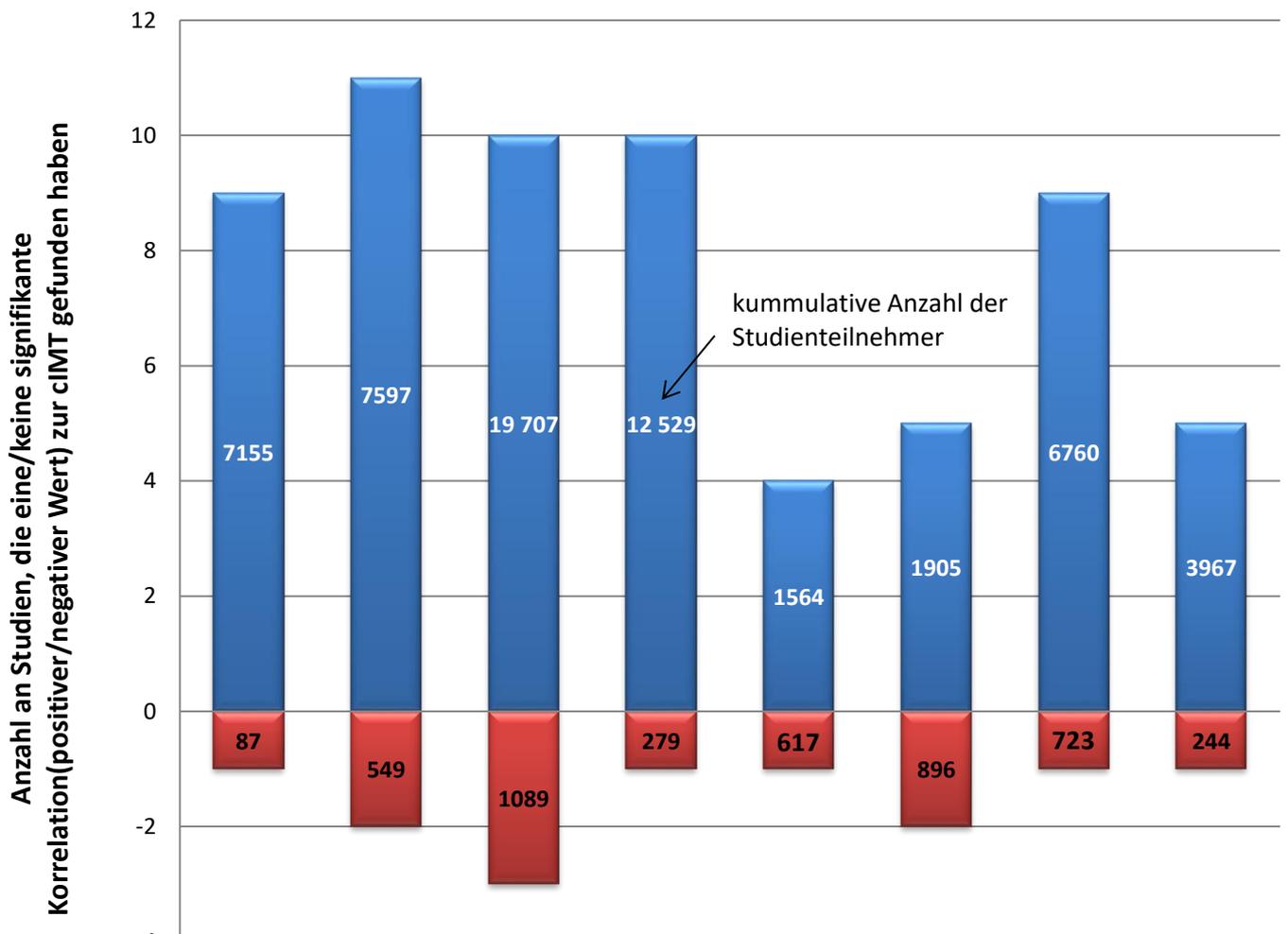
Studie	Teilnehmer- zahl	Alter in Jahren; (%Frauen)	Follow- up in Jahren	Messwert	Messregion	Untersuchte Wandseite
ARIC [85]	12 841	45-64; (57%)	5,2	M-M, M	ACC, Bulbus, ACI	Vorderwand (Hinterwand)
CAPS [86]	5056	19-90; (50%)	4,2	M	ACC	Hinterwand
CHS [87]	4476	>65; (39%)	6,2	M-Max, Max	ACC, ACI	Vorderwand, Hinterwand
KIHD [88]	1257	42-60; (0%)	3	Max	ACC	Hinterwand
MDCS [89]	5163	46-68; (60%)	7	Max	ACC	Hinterwand
Rotterdam- Studie [90]	6389	>55; (62%)	7-10	Max	ACC	Vorderwand, Hinterwand

ARIC=Atherosclerosis Risk in Communities Stud; CAPS=Carotid Atherosclerosis Progression Study; CHS=Cardiovascular Health Study; KIHD=Kuopio Ischemic Heart Disease Study; MDCS=Malmö Diet and Cancer Study; M=Mittelwert; Max=Maximalwert; M-M=Mittelwert der Mittelwerte; M-Max=Mittelwert der Maximalwerte; ACC=A. carotis communis; ACI=A. carotis interna

2.1.5.3 Determinanten

Um neben den Determinanten der Atherosklerose auch einen Überblick über diejenigen der cIMT zu gewinnen, wurden im November 2014 insgesamt 23 Studien zur cIMT analysiert (s. Abbildung 2).

Abbildung 2:
Sammlung von Studien* zu den Determinanten der cIMT**



	Blutdruck ³	Alter	IFG/DM ⁴	rauchen ⁵	BMI	HDL	Geschlecht ⁶	LDL
Keine Determinante ²	-1	-2	-3	-1	-1	-2	-1	-1
Determinante ¹	9	11	10	10	4	5	9	5

*23 Studien aus Europa und den USA zur cIMT [21, 23, 25, 27, 28, 91-108]; Studienteilnehmer/innen waren sowohl Kinder/Jugendliche als auch Erwachsene, sowie Raucher, Diabetiker, Übergewichtige, Hypertoniker und Gesunde; **Mittelwert oder Maximalwert der IMT von A. carotis communis, Bulbus, A. carotis interna oder von allen 3 Gefäßen zusammen; ¹Statistisch signifikanter ($p < 0,05$) und unabhängiger Prädiktor, positive Korrelation mit der cIMT (Ausnahme: HDL mit negativer Korrelation); ²Kein statistisch signifikanter und unabhängiger Prädiktor ($p > 0,05$); ³Systolischer und/oder diastolischer

und/oder mittlerer Blutdruck; ⁴Blutglukosespiegel und/oder gestörte Glukosetoleranz (IFG) und/oder Diabetes mellitus Typ 1 oder 2; ⁵Pack years und/oder aktives Rauchen; ⁶Männliches Geschlecht als Risikofaktor

2.1.5.4 Klinische Bedeutung

Bereits im Jahr 1986 konnten Pignoli et al. zeigen, dass die sonographische Bestimmung der cIMT zu einem Großteil mit dem histologischen Befund übereinstimmt [109]. Sie stellt eine einfache und schnell durchführbare, kostengünstige Untersuchung dar, die eine Aussage über pathologische Wandverdickungen der Halsschlagader erlaubt. Von noch größerer Bedeutung ist ihre Rolle als früher Marker für systemische Atherosklerose. Es bleibt allerdings umstritten, inwieweit Prozesse abseits der Atherosklerose zur Erhöhung der IMT beitragen. Schließlich können die nachweisbaren Wandveränderungen auch durch Hyperplasie glatter Muskelzellen und Hypertrophie von Bindegewebe als Reaktion auf Wandschubspannung verursacht werden [110, 111]. Jedoch konnte bereits gezeigt werden, dass die cIMT eng mit den Risikofaktoren der Atherosklerose assoziiert ist [112]. Darüber hinaus unterstützen zwei große Beobachtungsstudien die Hypothese, dass die cIMT als Indikator für generalisierte Atherosklerose angesehen werden kann [113]. Beide Studien benutzten die cIMT, um die Determinanten der Atherosklerose in der Allgemeinbevölkerung zu bestimmen. Die Rotterdam-Studie war als prospektive Kohortenstudie mit 7983 Personen älter als 55 Jahre angelegt. Ziel der Studie war es, die Determinanten für die Progression der Atherosklerose in der A. carotis zu bestimmen. Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen cIMT und klinischen Endpunkten wie Schlaganfall [114], Myokardinfarkt und pAVK [115, 116]. Dies wird ebenfalls durch Ergebnisse weiterer Studien unterstützt [117-119]. Die ARIC-Studie (*Atherosclerosis Risk in Communities Study*) umfasste 15 800 Teilnehmern aus den USA zwischen 45 und 64 Jahren und etablierte cIMT als nicht-invasiven Marker und unabhängigen Prädiktor der koronaren Herzkrankheit und des Schlaganfalls [85, 120]. Die Messung der cIMT erwies sich als gut reproduzierbares Verfahren, mit dem auch asymptomatische Stadien der Atherosklerose erfasst werden können [121].

Die Veränderung in der cIMT über die Zeit fand bereits in vielen randomisierten kontrollierten Studien Anwendung als primärer Endpunkt [122-124]. Der große Vorteil des Einsatzes als alternativer Endpunkt (Surrogat) kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität ist eine beträchtliche Reduktion der Studienpopulation und der Dauer eines Follow-ups.

Unterstrichen wird die klinische Bedeutung der cIMT-Messung durch die Aufnahme in die gemeinsamen Richtlinien der Europäischen Gesellschaft für Hypertonie (European Society of Hypertension, ESH) und Kardiologie (European Society of Cardiology, ESC) im Jahr 2007 [125]. Seither kann mit Hilfe des cIMT-Messwerts die Diagnose eines Endorganschadens der Blutgefäße gestellt werden (cIMT >0,9 mm), auch wenn seine Korrektheit in den neusten Leitlinien angezweifelt wird [126]. Unter einem Endorganschaden versteht man im Allgemeinen die Schädigung eines größeren Organs durch das Herz-Kreislaufsystem in Folge von Hypertonie oder Hypotonie. Weitere Gesellschaften, die den Einsatz der cIMT zur Beurteilung des Herz-Kreislauftrisikos in ihren Richtlinien empfehlen, sind in Tabelle 3 aufgelistet. Im Hinblick auf individuelle Behandlungsziele wird die Verwendung von cIMT-Werten jedoch nicht empfohlen und einmalig erhobene Messwerte bedürfen für gewöhnlich keiner weiteren Nachkontrolle [127, 128].

Tabelle 3:
Einsatzmöglichkeiten der cIMT laut ausgewählter Fachgesellschaften

Gesellschaft	Verwendungszweck der cIMT	Personengruppe
ESH/ESC [125]	Diagnose eines Endorganschadens (cIMT>0,9mm)	Hypertoniker
ACC/AHA [129]	Bestimmung des individuellen HKR	Klasse 2a=vertretbare Untersuchung bei asymptomatischen Patienten mit mittlerem HKR
NCEP-ATP-3 [130]	Kann zur Verbesserung der Berechnung des individuellen HKR genutzt werden	Nicht definiert
ASE [131]	Verbesserung der Berechnung des individuellen HKR und Anpassung der Therapie	Asymptomatische Patienten mit mittlerem HKR oder bestimmtem Risikoprofil, falls Unsicherheit über HKR und Therapieintensität besteht
SAIP [128]	Verbesserung der Berechnung des individuellen HKR	Patienten mit mittlerem HKR, metabolischem Syndrom oder im höheren Lebensalter

ESH=European Society of Hypertension; ESC=European Society of Cardiology; ACC=American College of Cardiology; AHA=American Heart Association; NCEP-ATP-3=National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel 3; ASE=American Society of Echocardiography; SAIP=Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention; HKR=Herz-Kreislaufisiko

Eine dem Patienten besonders verständliche Darstellung der Ergebnisse der cIMT lässt sich durch die Bestimmung des sog. biologischen Gefäßalters erreichen. Es ist definiert als das Alter, in dem in einer gesunden Population durchschnittlich derselbe cIMT-Messwert (50. Perzentile) vorliegt wie bei dem untersuchten Patienten. Für dessen Bestimmung können

aus der ARIC-Studie Nomogramme für das jeweilige chronologische Alter, Geschlecht und die Ethnizität herangezogen werden [64]. Sollte also bei einem Patienten ein cIMT-Messwert gemessen werden, der entsprechend seines chronologischen Alters, Geschlechts und seiner Ethnizität der 75. Perzentile entspricht, so sind seine Gefäße bereits vorgealtert. Das exakte Gefäßalter lässt sich nun bestimmen, indem der Messwert demjenigen Alter zugeordnet wird, bei dem er der 50. Perzentile entspricht. Folglich wird sein Gefäßalter höher sein als sein chronologisches Alter. Eine derartige Darstellung hilft im Arzt-Patienten-Gespräch, dem Betroffenen die Bedeutung der Messergebnisse nahe zu bringen und ihn von der eventuellen Notwendigkeit einer Intervention zu überzeugen. Abschließend soll Tabelle 4 eine Übersicht über die Vor- und Nachteile der cIMT liefern.

**Tabelle 4:
Vor- und Nachteile der cIMT**

Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> • Kurze Dauer • Leichte Durchführbarkeit • Keine Strahlenexposition • Kostengünstig • Abschätzung des systemischen Gefäßstatus/Herz-Kreislauftrisikos • Früherkennung von erhöhtem Herz-Kreislauftrisiko • Prädiktion klinischer Endpunkte (Herzinfarkt, Schlaganfall, pAVK) • Diagnose eines Endorganschadens • Bestimmung des Gefäßalters 	<ul style="list-style-type: none"> • Messung nicht-atherosklerotischer Veränderungen • Fehlende Standardisierung (s. 2.1.5.2) • Materieller Aufwand (Ultraschallgerät, Software, Untersucher) • Als Therapieziel ungeeignet

2.2 Arterielle Gefäßsteifigkeit

Der Begriff der arteriellen Gefäßsteifigkeit beschreibt, in wie weit die großen Arterien des Körpers dazu fähig sind, sich als Antwort auf Druckänderungen zu erweitern bzw. zu verengen. In der Wissenschaft üblich sind die beiden Begriffe der Gefäßrigidität und der Gefäßcompliance, die diesen Aspekt gegenläufig beschreiben. Weiterhin kann das sog. biologische Gefäßalter im Arzt-Patienten-Gespräch eingesetzt werden.

Die Gefäßsteifigkeit kann mit Hilfe der Formel für die Compliance (C) nach Spencer und Denison beschrieben werden [132]. Diese ist definiert als das Verhältnis von Volumenänderung (ΔV) zu Blutdruckänderung (ΔP):

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P}$$

Das bedeutet, dass in einem steifen Gefäß, also in einem Gefäß mit geringer Compliance, die Volumenänderung bei einer gegebenen Druckänderung reduziert ist. Allerdings hängt die Compliance auch vom initialen Volumen im Gefäß ab. Je geringer das Volumen, desto geringer die Elastizität der Gefäßwand bei gegebener Compliance. Somit hängt die Dehnbarkeit (D) enger mit der Gefäßsteifigkeit zusammen, da sie als Compliance relativ zum initialen Volumen definiert ist:

$$D = \frac{\Delta V}{\Delta P * V}$$

2.2.1 Pathophysiologie

Die pathophysiologischen Prozesse, die dem mit dem Alter fortschreitenden Elastizitätsverlust der Arterien zugrunde liegen, sind bis heute nur unzureichend verstanden. Sie spielen sich besonders in der Media der Blutgefäße ab, die im Wesentlichen aus glatten Muskelzellen und Bindegewebe, hauptsächlich Elastin und Kollagen, besteht. Abhängig davon, ob der Anteil an Bindegewebe bzw. an glatten Muskelzellen überwiegt, spricht man von Arterien vom elastischen Typ bzw. Arterien vom muskulären Typ. Unter erstere fallen die großen, herznahen Gefäße, wie die Aorta, die ACC und die A. subclavia, deren Wände durch den großen Anteil an elastischen Fasern besonders dehnbar sind. Die proximale ACI und ACE sowie die Iliakalgefäße stellen eine Übergangsform dar. Alle anderen distaleren Arterien des Körpers gehören dem muskulären Typ an. Sie sind somit aufgrund ihres Wandaufbaus und geringeren Gefäßdurchmessers (s. Formel für die Dehnbarkeit D) bereits

von Natur aus relativ „steif“. Deshalb sind im Hinblick auf die arterielle Gefäßsteifigkeit speziell die Arterien vom elastischen Typ und des Übergangstyps klinisch bedeutsam.

Im Zuge des Versteifungsprozesses der Arterien lassen sich vielfältige strukturelle Veränderungen beobachten. Dazu gehören insbesondere die qualitativen und quantitativen Veränderungen des Elastins und des Kollagens. Die Elastinlamellen werden mit steigendem Alter brüchig und zeigen Kontinuitätsunterbrechungen. Begründet wird dies sowohl durch die blutdruckabhängige, repetitive Belastung der Gefäßwand im Laufe des Lebens als auch durch den Einfluss von verschiedenen Gewebsproteasen, wie den Serinproteasen und den Matrix-Metallo-proteinase (MMP) [133, 134]. Höchstwahrscheinlich stehen beide Faktoren miteinander in Verbindung [135].

Die Folgen der Schädigung der Elastinlamellen sind irreversibel. In einem Tiermodell mit induzierter Hypertonie zeigte sich, dass im Verlauf zwar die Elastinexpression erhöht ist, allerdings in geringerem Ausmaß wie die Kollagenexpression, sodass das Elastin-Kollagen-Verhältnis weiter in Richtung der steiferen Wandkomponente verschoben wird [136]. In einer anderen Studie mit hypertonen Ratten blieb zwar das Elastin-Kollagen-Verhältnis konstant, dafür ordnete sich das neu synthetisierte Elastin nicht mehr in der typischen lamellären Form an [137]. Für die mechanischen Eigenschaften der Gefäßwand ist folglich nicht nur die Menge, sondern auch die Qualität des Elastins von Bedeutung. Diese lässt sich schon allein wegen des langsamen Umsatzes der Extrazellulärmatrix (EZM) kaum wiederherstellen. Selbst nach Beseitigung schädigender Einflüsse lassen sich der Aufbau der EZM und die mechanischen Funktionen nicht wieder in den Zustand vor der Exposition zurückversetzen [138].

Weiterhin scheinen auch strukturelle Veränderungen des Kollagens Einfluss auf die arterielle Gefäßsteifigkeit zu haben, insbesondere die Querverbindungen durch sog. *advanced glycation endproducts* (AGEs). Eine Beteiligung an der Entstehung der arteriellen Gefäßsteifigkeit wurde bereits durch mehrere Studien nahegelegt. So verhindert in Tieren die pharmakologische Unterdrückung von AGEs die arterielle Gefäßversteifung, ohne Beeinflussung des Kollagen- oder Elastingehalts [139]. Ebenso haben Studien am Menschen gezeigt, dass die Hypertoniebehandlung mit ALT-711, welches die Kollagenquerverbindungen nicht-enzymatisch aufbricht, eine signifikante Reduktion der

Gefäßsteifigkeit und des systolischen Blutdrucks im Vergleich zum Placebo zur Folge hat [140].

Ebenfalls von Bedeutung für die Entwicklung der arteriellen Gefäßsteifigkeit ist die Kalzifizierung der Arterienwand [141]. Darunter versteht man die Ansammlung von Kalziumphosphatkristallen in der Media oder der Intima, die mit dem Alter zunimmt und sich ab etwa dem 70. Lebensjahr beschleunigt [142]. Die intimale Kalzifizierung tritt fokal auf und findet sich innerhalb atherosklerotischer Plaques, die dann als "Hard-Plaques" bezeichnet werden. Bei der Kalzifizierung der Media spricht man auch von der sog. "Mönckeberg-Sklerose". Sie ist eher diffus und befällt bevorzugt Elastinfasern der Aorta und der Femoralarterien. Die vermehrte Ablagerung von Kalziumphosphat in der Gefäßwand findet sich zudem bei chronischer Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus [143, 144].

2.2.2 Risikofaktoren

Die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, ein erhöhter Body Mass Index (BMI) und Rauchen wurden bereits in einigen Studien mit verstärkter arterieller Gefäßsteifigkeit in Verbindung gebracht [145-148]. Allerdings sind die Ergebnisse zu diesen Einflussgrößen, mit Ausnahme des Blutdrucks, uneinheitlich [149]. So zeigte das Review von Cecelja et al. (2009) zu unabhängigen Determinanten der arteriellen Gefäßsteifigkeit abgesehen vom Blutdruck lediglich eine geringe Korrelation mit den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren [150]. Zum gleichen Ergebnis kam eine prospektive Studie von Benetos et al. (2002) mit 187 therapierten Hypertonikern und 296 Normotensiven [151]. Folglich ist der Blutdruck einer der wenigen etablierten Risikofaktoren für die arterielle Gefäßsteifigkeit: sowohl die dauerhafte Hypertonie als auch die (intermittierend) akute Blutdruckerhöhung bei Normotensiven erhöht die Gefäßsteifigkeit [152, 153].

Neben dem Blutdruck stellt das Alter einen wichtigen Risikofaktor dar [149]. Während einige Autoren von einem linearen Zusammenhang zwischen arterieller Gefäßsteifigkeit zentraler Arterien und dem Alter berichten [154], fanden andere eine beschleunigte Gefäßversteifung im Alter zwischen 50 und 60 Jahren [155]. Im Gegensatz dazu scheint die Gefäßsteifigkeit peripherer Arterien weniger bzw. überhaupt nicht mit dem Alter anzusteigen [154, 156]. Nun kann man zu dem Schluss kommen, dass die Gefäßversteifung zentraler Gefäße eine unausweichliche und natürliche Konsequenz des Alterns ist, schließlich steigt mit der Anzahl

der Lebensjahre auch die Dauer der Exposition gegenüber genannten gefäßschädigenden Faktoren. Allerdings gibt es zwischen den Ethnizitäten beträchtliche Variationen im Ausmaß der altersbedingten Veränderungen [154]. Darüber hinaus kann die Koexistenz anderer Risikofaktoren, wie Hypertonie und Diabetes mellitus, den Alterungsprozess verstärken [157]. Aufgrund der hohen Prävalenz dieser Erkrankungen, besonders im fortgeschrittenen Lebensalter, handelt es sich in vielen Fällen daher um beschleunigte und somit pathologische Gefäßalterung. Tabelle 5 liefert eine Übersicht über genannte sowie weitere Risikofaktoren mit einer Einteilung in etablierte und potenzielle Risikofaktoren.

Tabelle 5:
Etablierte und potenzielle Risikofaktoren der arteriellen Gefäßsteifigkeit

Sichere Risikofaktoren	Unsichere Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none"> • Blutdruck • Alter • Marfan-Syndrom [158] • Genetische Veranlagung [159, 160] • Terminale Niereninsuffizienz [161] 	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperlipidämie • Diabetes mellitus • BMI • Rauchen • Atherosklerose (kalzifizierte Plaques) [162]

BMI = Body Mass Index

2.2.3 Komplikationen

Die Versteifung und der Elastizitätsverlust der großen Gefäße haben hämodynamische Folgen. Speziell die Aorta kann ihrer Aufgabe, das vom Herzen pulsatil ausgeworfene Blut zu speichern und in einen gleichmäßigen Blutstrom umzuwandeln (Windkessel-Modell von Hales (1733) [163]), nicht mehr nachkommen. Daraus resultiert eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks bei niedrigem diastolischem Druck (sog. isolierte systolische Hypertonie). Dies kann durch die Störung der Mikrozirkulation in Gehirn und Niere zu Schlaganfall, Demenz und Niereninsuffizienz führen [133]. Außerdem begünstigen die durch eine Erhöhung der Nachlast des Herzens entstehende Linkherzhypertrophie und der sinkende diastolische Blutdruck eine Reduktion der Myokardperfusion [133]. Somit steigt das Herzinfarktrisiko. Darüber hinaus werden den strukturellen Veränderungen im Rahmen der Gefäßversteifung eine Rolle in der Entstehung von Aortenaneurysmen zugeschrieben [164]. Der umgekehrte Prozess hingegen, die Gefäßokklusion, tritt für gewöhnlich nicht auf.

2.2.4 Überblick über die Messverfahren

Die Mehrheit der heutigen Methoden zur Untersuchung der arteriellen Gefäßsteifigkeit basiert auf der Erfindung des Sphygomographen im 19. Jahrhundert. Das Gerät ermöglichte es erstmalig, den arteriellen Puls in Form von Kurven aufzuzeichnen. Etabliert hat sich schließlich das Modell von Marey aus dem Jahr 1860 [165]. Die von ihm entworfene Vorrichtung besteht aus einem Elfenbeinplättchen, das als Sensor fungiert und von außen auf der A. radialis angebracht wird. Es erfasst somit die Pulsationen des Blutgefäßes und leitet sie an einen Schreibhebel weiter. Dieser überträgt die Ausschläge auf einen Papierstreifen, der wiederum mithilfe eines Uhrwerks weitergezogen wird. Nach weiteren Modifizierungen durch Mahomed, Broadbent und Mackenzie in den darauffolgenden Jahren nahm die Interpretation der arteriellen Wellenform, der sog. Sphygmokardiographie, ihren Anfang [166-168]. Der daraus ableitbare Pulsdruck (PP) spielt bis heute eine Rolle in der Untersuchung der arteriellen Gefäßsteifigkeit. Allerdings wurde damals die klinische Bedeutung der arteriellen Gefäßsteifigkeit nicht erkannt, da sie als natürliche Konsequenz des Alterns angesehen wurde. So kam es, dass mit der Entwicklung des Sphygmomanometers durch Riva-Rocci im Jahre 1896 künftig die Aufmerksamkeit der Mediziner auf die absoluten Werte der Druckmessung, also dem systolischen und diastolischen Blutdruck, gerichtet wurde, während man die qualitative Information der Blutdruckwelle verkannte [169].

Erst Ende des 20. Jahrhunderts weckte die arterielle Pulswelle erneut das Interesse der Mediziner, was den Weg bahnte für die Entwicklung weiterer Methoden zur Beurteilung der Gefäßsteifigkeit. Während einige dieser Untersuchungen lediglich die lokale Steifigkeit des untersuchten Gefäßes darstellen, lassen andere Rückschlüsse auf die systemische Gefäßsteifigkeit zu. Manche ermöglichen darüber hinaus die Beurteilung zentraler Blutdrücke (s. Tabelle 6).

Die weitaus häufigste Anwendung findet die Messung der Pulswellengeschwindigkeit (PWV, s. auch 2.2.5). Sie stellt die Geschwindigkeit der Druckwelle dar, die durch die Herzkontraktion erzeugt und von dort aus über die Aorta in die Peripherie fortgeleitet wird. Vereinfacht ausgedrückt wird sie durch die Strecke zwischen 2 Messpunkten und der dafür benötigten Laufzeit berechnet. Je nach Messort können somit Informationen über einzelne Gefäße (PWV carotid-femoral, $PWV_{cf} \approx$ aortaler PWV) und über große Gefäßstrecken (PWV

brachial-ankle, PWVba) gewonnen werden. Auch wenn die invasive Katheteruntersuchung theoretisch den Goldstandard zur Messung der Pulswellengeschwindigkeit darstellt, wird sie fast ausschließlich mithilfe nicht-invasiver Verfahren, wie der Tonometrie und der Oszillometrie, bestimmt. Bei Ersterer wird die Druckkurve am untersuchten Gefäßabschnitt durch einen Drucksensor (Tonometer) registriert. Bei Letzterer erfassen Blutdruckmanschetten Schwingungen (Oszillationen), die durch den Blutfluss verursacht werden. Die aufgezeichneten Druckkurven können darüber hinaus für eine sog. Pulswellenanalyse (PWA) verwendet werden, die der Bestimmung des Augmentationsindex (AIX) und zentral-aortaler Blutdrücke dient (s. auch 2.2.5).

Weitere Parameter, die zur Beschreibung der arteriellen Gefäßsteifigkeit genutzt werden, sind die arterielle Dehnbarkeit (s. auch 2.2.1), die arterielle Compliance (s. auch 2.2.1) und der Youngs Elastizitätsmodulus. Für ihre Berechnung können sowohl die Dopplersonographie als auch die Magnetresonanztomographie (MRT) zur Anwendung kommen, die für die Bestimmung des Gefäßdurchmessers und der Gefäßwanddicke nötig sind.

Tabelle 6:
Messgrößen und Messtechniken der arteriellen Gefäßsteifigkeit

Messgröße	Definition	Berechnung	Unterteilung	Messverfahren
Pulswellen- geschwindigkeit (PWV)	Geschwindigkeit der Druckwelle entlang der Gefäßwand, die durch die Herzkontraktion erzeugt wird	$PWV = \frac{s}{\Delta t}$ in m/sec	PWVao	Tonometrie,
			PWVcf PWVba	Piezoelektronik, Oszillometrie, Sonografie, MRT, Katheter- untersuchung
Augmentations- index (AIX)	Anteil der Differenz der beiden systolischen Blutdruckspitzen am Pulsdruck	$AIX = \frac{P2 - P1}{PP} * 100$ in %	AIXao	Tonometrie,
			AIXba	Oszillometrie, Plethysmo- graphie
Zentral-aortale Blutdruckwerte	Herznahe Blutdruckwerte	Mittels Transferfunktion aus peripheren Blutdruckwerten, in mmHg	cSBP cPP Pulsdruck- amplifikation	Tonometrie, (Oszillometrie)
¹Arterielle Dehnbarkeit (D)	Relative Änderung des Gefäßdurchmessers bei gegebener Druckänderung	$D = \frac{\Delta d}{\Delta p * d'}$ in mmHg ⁻¹	-	Sonografie, MRT
Arterielle Compliance (C)	Absolute Änderung des Gefäßdurchmessers bei gegebener Druckänderung	$C = \frac{\Delta d}{\Delta p}$ in cm ² /mmHg	-	Sonografie, MRT
Youngs Elastizitäts- modulus (E)	Arterielle Gefäßsteifigkeit pro cm Wanddicke	$E = \frac{\Delta p}{\Delta d} * \frac{d''}{h}$ in mmHg/cm	-	Sonografie, MRT

¹Verwendet wird die sog. cross-sectional compliance (CC) nach Reneman et al. (1986) [170], bei der die Gefäßlänge als konstant angesehen und somit mit dem Gefäßdurchmesser anstatt dem Gefäßvolumen gerechnet wird. Dies erleichtert die Berechnung der Compliance im Vergleich zur Definition nach Spencer und Denison (s.2.2.1) [132]. s=Strecke; t=Zeit; P1=1.systolisches Blutdruckmaximum; P2=2.systolisches Blutdruckmaximum; PP=Pulsdruck; d=Gefäßdurchmesser; p=Blutdruck; d'=systolischer Gefäßdurchmesser; d''=mittlerer Gefäßdurchmesser; h=Wanddicke; AIXao = aortaler Augmentationsindex; AIXba= Oberarm-Knöchel Augmentationsindex; cSBP= zentraler systolischer Blutdruck; cPP= zentraler Pulsdruck; MRT = Magnetresonanztomographie

2.2.5 Pulswellengeschwindigkeit (PWV) und Pulswellenanalyse (PWA)

2.2.5.1 Hintergrund

Neben der klassischen Blutdruckmessung der A. brachialis ist heute eine Vielzahl weiterer Parameter zur Evaluierung des Herz-Kreislauftrisikos verfügbar (s. 2.2.4) [171-173]. Von besonderer Bedeutung ist das Konzept der Pulswelle: sie entsteht durch die Kontraktion des linken Ventrikels in der Systole und läuft über die Aorta in die peripheren Blutgefäße. Mit der Aufzeichnung der Pulswelle an zwei unterschiedlichen Orten lässt sich dabei ihre Fortleitungsgeschwindigkeit, die Pulswellengeschwindigkeit (PWV), bestimmen.

Die PWV ist umso größer, je niedriger die Compliance der arteriellen Gefäßwand. Diese inverse Beziehung kann mit der Formel von Bramwell und Hill beschrieben werden [174]:

$$PWV = \sqrt{\frac{\Delta P * V}{\Delta V * \rho}}$$

P=Druck

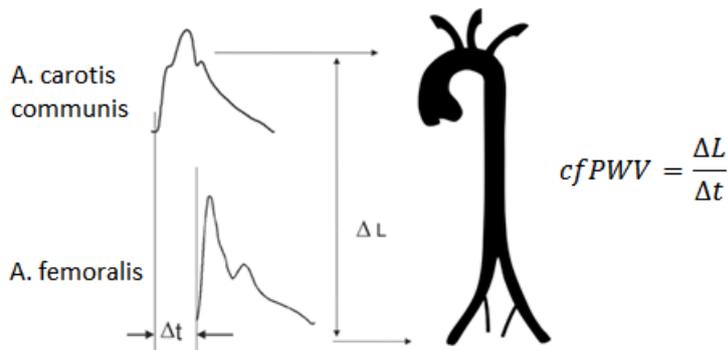
V=Volumen

ρ=Dichte des Blutes

Für die Messung der PWV stehen verschiedene Techniken zur Verfügung (s. Tabelle 6). Grundsätzlich wird dabei die Pulswelle sowohl an einer proximalen Arterie (z.B. A. carotis communis) aufgezeichnet, als auch einer distalen Arterie (z.B. A. femoralis). Die Zeitverzögerung an diesen beiden Messpunkten zwischen dem Eintreffen eines vorab definierten Pulswellenabschnitts, wie etwa dem Fußpunkt, wird dann entweder durch die gleichzeitige Aufzeichnung registriert oder durch den Vergleich des Zeitabstands zur R-Zacke im EKG. Die von der Pulswelle zurückgelegte Distanz wird auf der Körperoberfläche

abgemessen und die PWV anschließend als Strecke/Zeit (m/sec) bzw. als $(\Delta L)/(\Delta t)$ berechnet (s. Abbildung 3).

Abbildung 3:
Messung der carotis-femorales PWV (PWVcf) nach der Fußpunkt-zu-Fußpunkt-Methode

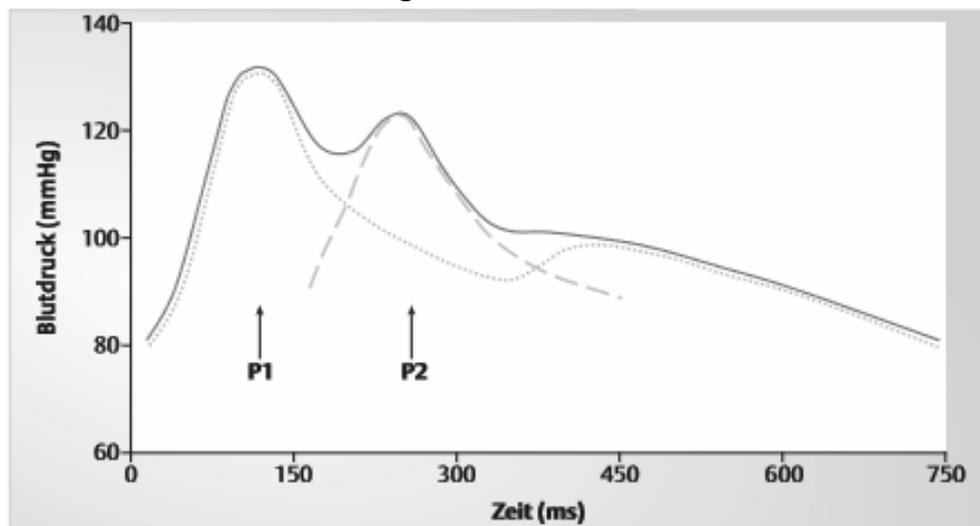


Modifiziert nach Laurent [175]

Da die Gefäße mit steigendem Abstand vom Herzen wegen ihres Wandaufbaus steifer sind (s. 2.2.1) und zudem einen geringeren Durchmesser besitzen, unterscheidet sich ihre PWV von der der großen Arterien. So beträgt die PWV bei jungen Menschen in der Aorta ascendens 4-5 m/s, in der Aorta abdominalis bereits 5-6 m/s und schließlich 8-9 m/s in der A. femoralis [176]. Im Alter und unter pathologischen Bedingungen kann die PWV in der Aorta jedoch auf über 15 m/s ansteigen.

An Orten mit Impedanzänderung, wie den Bifurkationen und dem Übergangsbereich zwischen den kleinen Arterien und den Arteriolen, kommt es zusätzlich zur Reflexion der initialen Pulswelle (P1) [177]. Diese reflektierte Welle (P2) läuft retrograd zum Herzen und addiert sich, entsprechend ihres Ausmaßes und ihrer Geschwindigkeit, zur initialen Pulswelle. Dabei ist das Ausmaß insbesondere abhängig von der Anzahl, der Geometrie und dem Tonus der Arteriolen. Mit Hilfe der Pulswellenanalyse lassen sich die zeitliche Abfolge und die eventuelle Überlagerung der beiden Wellen in der Aorta (und den peripheren Gefäßen) graphisch darstellen (s. Abbildung 4).

Abbildung 4:
Schematische Darstellung der arteriellen Pulskontur in der Aorta



Nach Nürnberger et al. [178] (Übernahmeerlaubnis wurde erteilt)

Gepunktete Linie=initiale Druckkurve (P1); Gestrichelte Linie=reflektierte Druckkurve (P2); Durchgezogene Linie=arterieller Druckverlauf (Resultat der Überlagerung von P1 und P2)

Mit Hilfe des sog. Augmentationsdrucks (AP) lässt sich nun die initiale Druckwelle mit der reflektierten Druckwelle vergleichen. Er ist definiert als

$$AP = P2 - P1$$

Unter dem Pulsdruck (PP) versteht man die Differenz zwischen systolischem Blutdruck (SBD) und diastolischem Blutdruck (DBP):

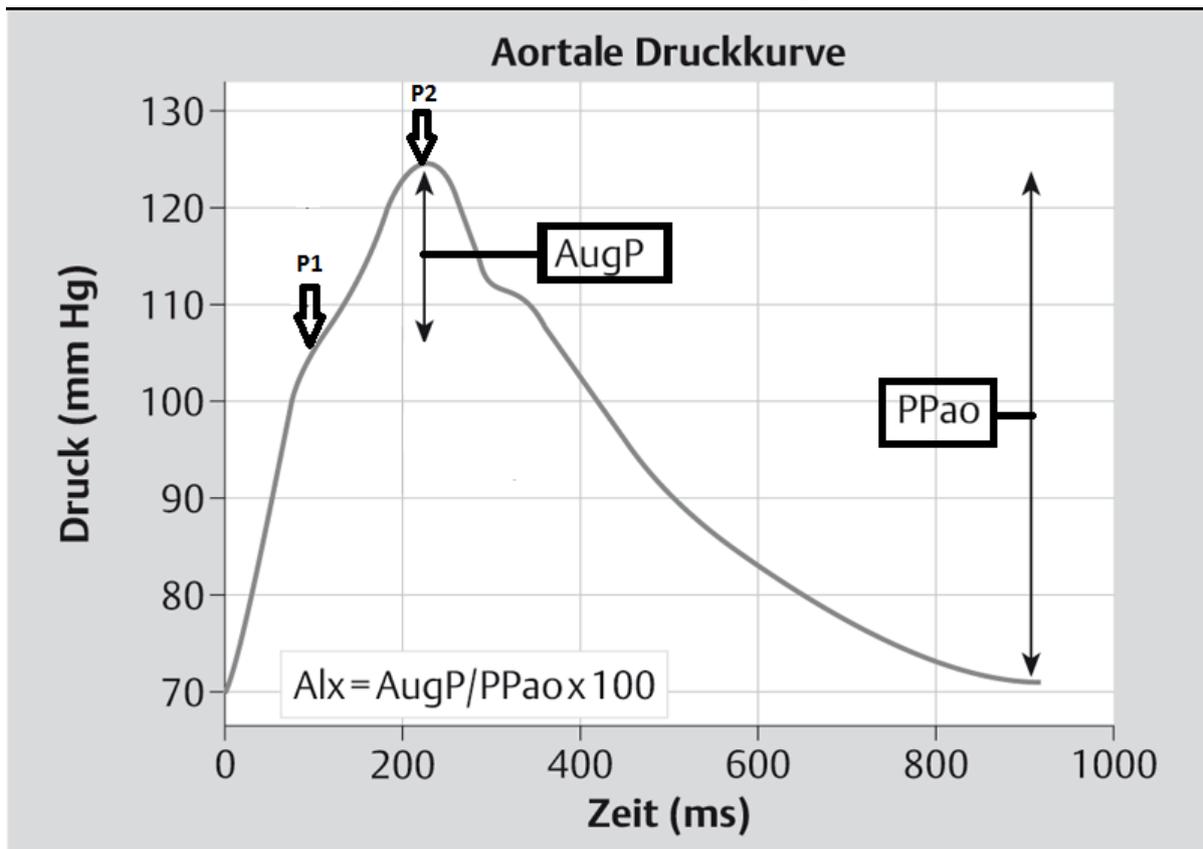
$$PP = SBD - DBD$$

Den Anteil des Augmentationsdrucks am Pulsdruck nennt man Augmentationsindex (AIX; in %):

$$AIX = \frac{AP}{PP} * 100$$

Der AP und somit auch der AIX können folglich sowohl einen negativen Wert (negative Augmentation), als auch einen positiven Wert (positive Augmentation) annehmen. Letzteres ist der Fall, wenn der initiale systolische Blutdruck im Gefäß (P1) durch die Pulswellenreflexion weiter erhöht wird (s. Abbildung 5).

Abbildung 5:
Pulswellencharakteristika der aortalen Druckkurve



Modifiziert nach Baulmann et al. [179]

P1=Druckmaximum der initialen Druckwelle; P2=Druckmaximum der reflektierten Druckwelle; AugP=Augmentationsdruck (AP); PPao=Aortaler Pulsdruck; Alx=Augmentationsindex

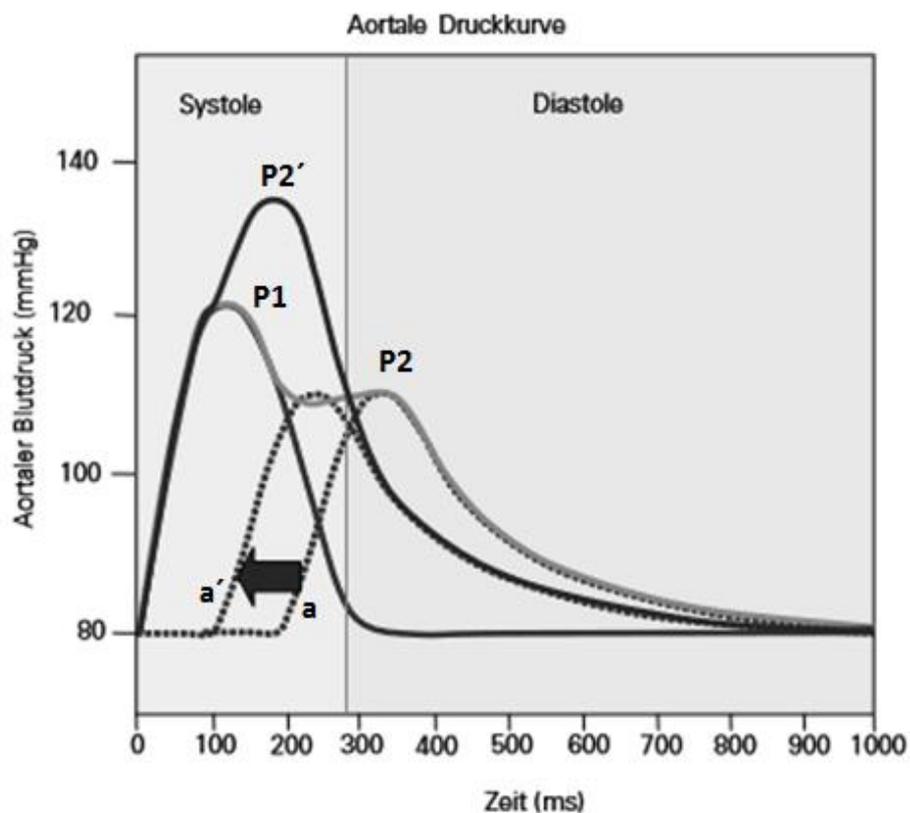
Diese positive Augmentation und folglich der positive AIX sind in der Aorta auch bei Gesunden etwa ab dem 20. Lebensjahr nachweisbar, wobei sie bei Frauen etwas früher auftreten als bei Männern [155, 180]. Laut einiger Studien nimmt der AIX ab dem frühen Erwachsenenalter steil zu, scheint dann jedoch zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr abzufachen und anschließend ein Plateau zu erreichen [155, 181, 182]. Daher ist die klinische Bedeutung des AIX wohl in jungen Jahren am Größten [155].

Der altersabhängige Vorzeichenwechsel des AIX ist zum einen auf eine erhöhte PWV zurückzuführen, die zur Folge hat, dass die reflektierte Welle überwiegend in der Systole (also unmittelbar nach P1) in der Aorta eintrifft. Sie addiert sich somit zu einem höher gelegenen Abschnitt des absteigenden Schenkels der initialen Pulswelle. Zum anderen steigt durch die verstärkte Pulswellenreflexion in der Peripherie der Betrag der retrograden

Pulswelle. Das Resultat ist eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks bei gleichzeitigem Abfall des diastolischen Blutdrucks (s. Abbildung 6).

Allerdings ist die Reflexion der initialen Pulswelle für den Organismus grundsätzlich von großer Bedeutung. So erreicht die reflektierte Welle bei jungen Menschen die Aorta vorwiegend erst in der Diastole und erhöht somit den diastolischen Blutdruck (s. Abbildung 6), der damit für die Durchblutung der Herzkranzgefäße essenziell ist.

Abbildung 6:
Schematischer Vergleich der aortalen Blutdruckkonfiguration zwischen jungen und alten Menschen



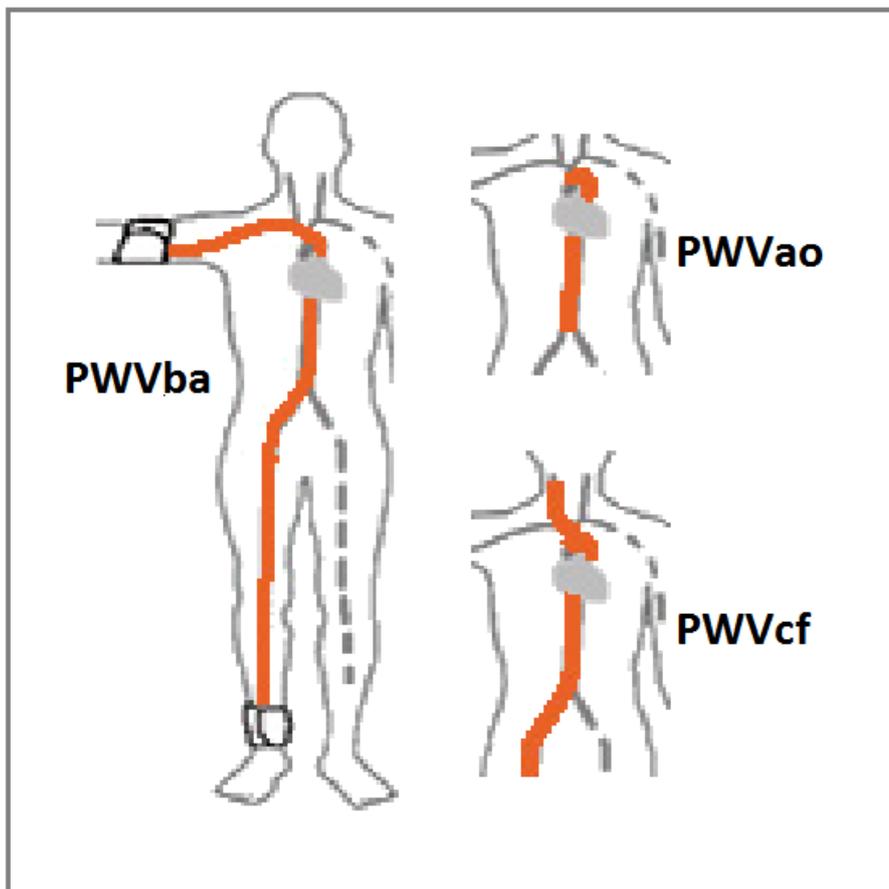
Modifiziert nach Nürnberger et al. [183] (Übernahmeerlaubnis wurde erteilt)

Durchgezogene schwarze Linie=Blutdruckkurve bei alten Menschen; Durchgezogene graue Linie=Blutdruckkurve bei jungen Menschen; a (rechte gepunktete Linie)=retrograde Welle bei jungen Menschen; a' (linke gepunktete Linie)=retrograde Welle bei alten Menschen; P1=initiale Blutdruckkurve (hier: altersunabhängig); P2=retrograde Welle bei jungen Menschen (a) summiert mit P1; P2'=retrograde Welle bei alten Menschen (a') summiert mit P1

2.2.5.2 Messwerte

Hinsichtlich der Pulswellengeschwindigkeit sind drei verschiedene Messwerte von Bedeutung. Sie erfassen jeweils einen unterschiedlich großen Bereich des arteriellen Gefäßsystems (s. Abbildung 7). So dient die aortale PWV (PWVao) als Steifigkeitsparameter speziell für die Aorta. Die PWV zwischen der A. carotis communis und der A. femoralis (PWVcf) bezieht zusätzlich einen Abschnitt der an die Aorta unmittelbar angeschlossenen Gefäße vom elastischen Typ mit ein (s. 2.2.1). Die Oberarm-Knöchel-PWV (brachial-ankle PWV, PWVba) zwischen A. brachialis und A. tibialis anterior kann als systemische Kenngröße der arteriellen Gefäßsteifigkeit angesehen werden und schließt sowohl die großen Gefäße vom elastischen Typ, als auch die mittelgroßen Gefäße vom muskulären Typ mit ein.

Abbildung 7:
Darstellung der erfassten Gefäßregionen der einzelnen PWV-Messwerte



*Modifiziert nach: Gebrauchsanweisung des Vascular Explorer (Fa. Enverdis, Jena, Deutschland)
(Übernahmeerlaubnis wurde erteilt)*

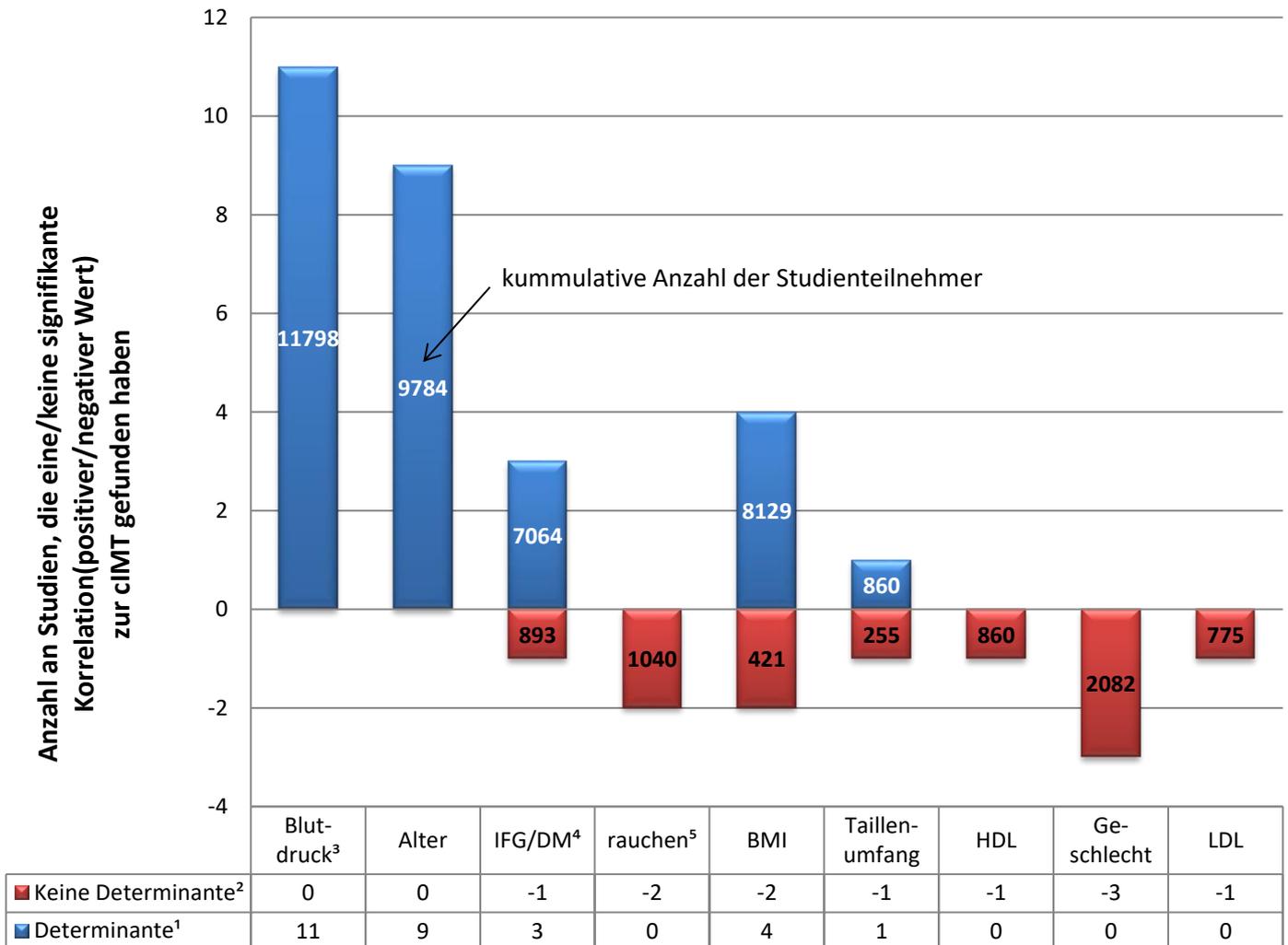
Mit Hilfe der Pulswellenanalyse lassen sich für den AIX vier Messwerte erheben. Neben dem aortalen AIX (AIXao) findet man seltener auch den AIX der A. carotis communis, der A. brachialis und der A. radialis. Für die technischen Methoden der Pulswellenanalyse s. Tabelle 6. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass die peripheren Messwerte (AIX der A. carotis communis, A. brachialis und A. radialis) durch nicht-invasive Verfahren erhoben werden können. Im Gegensatz dazu bedarf es für die Bestimmung des AIXao entweder invasiver Methoden oder der Anwendung einer sog. Transferfunktion [184-186]. Mit dieser wird anhand peripher aufgezeichneter Druckkurven auf die zentrale Druckkurve geschlossen.

Schließlich kann die Pulswellenanalyse Informationen zu zentral-aortalen Blutdruckwerten liefern. Dazu zählen der systolische Blutdruck (cSBP), der diastolische Blutdruck (cDBP) und der Pulsdruck (cPP).

2.2.5.3 Determinanten

Wie für die cIMT in 2.1.5.3 wurden für die PWV im November 2014 systematisch Studien (n=11) aus Europa und den USA hinsichtlich der Determinanten analysiert (s. Abbildung 8).

Abbildung 8:
Sammlung von Studien* zu den Determinanten der PWV**



*11 Studien aus Europa und den USA zur PWV [101, 149, 187-195]; Studienteilnehmer/innen waren zwischen 8 und 102 Jahren alt und sowohl Raucher, Diabetiker, Übergewichtige und Hypertoniker; **Carotis-femoralis-PWV oder aortale PWV; ¹statistisch signifikanter ($p < 0,05$) und unabhängiger Prädiktor, positive Korrelation mit der PWV (Ausnahme: BMI: 2 von 4 Studien fanden eine negative Korrelation mit der PWV); ²kein statistisch signifikanter und unabhängiger Prädiktor ($p > 0,05$); ³systolischer und/oder diastolischer und/oder mittlerer Blutdruck; ⁴Blutglukosespiegel und/oder gestörte Glukosetoleranz (IFG) und/oder Diabetes mellitus Typ 1 oder 2; ⁵pack years und/oder aktives Rauchen

In Tabelle 7 sind die wichtigsten Risikofaktoren des AIX zusammengetragen. Für manche von ihnen wird aus theoretischen Überlegungen heraus ebenfalls ein kausaler Zusammenhang mit dem AIX erläutert.

Tabelle 7:
Determinanten des AIX

	Determinante	Zusammenhang
Zeitpunkt der Pulswellenreflexion	Körpergröße	<u>Negativ</u> : Die längere Wegstrecke der reflektierten Welle bedingt ein späteres Eintreffen in der Aorta [196]
	Herzfrequenz	<u>Negativ</u> : Durch eine verkürzte Systolendauer trifft die reflektierte Welle relativ später im Herzzyklus in der Aorta ein [197]
	PWV	<u>Positiv</u> : Frühzeitiges Eintreffen der reflektierten Welle durch die erhöhte Fortleitungsgeschwindigkeit [198]
Ausmaß der Pulswellenreflexion	Vasomotorentonus	<u>Positiv</u> : Erhöhter Tonus der Widerstandsgefäße (Sympathikotonus, Endothelfunktion, Temperatur) verstärkt die Pulswellenreflexion [199]
Weitere Faktoren	Alter	<u>Positiv</u> : Steigendes Alter, erhöhter Blutdruck und weibliches Geschlecht sind jeweils mit einem erhöhten AIX assoziiert [155]
	Blutdruck	
	Geschlecht	

2.2.5.4 Klinische Bedeutung

Unter den verschiedenen Messwerten der PWV besitzt die PWVcf derzeit den größten Stellenwert. Sie kann nicht-invasiv und mit guter Reproduzierbarkeit erhoben werden und ist seit einigen Jahren als „Goldstandard“ zur Beurteilung der arteriellen Gefäßsteifigkeit anerkannt [175, 200-202]. Darüber hinaus empfehlen die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Hypertonie (ESH) und Kardiologie (ESC) seit 2007 die Bestimmung der PWVcf bei Hypertonikern, um einen eventuell vorliegenden Endorganschaden zu diagnostizieren [125]. Anfänglich wurde dafür ein Grenzwert von 12 m/s angegeben, der sich auf Ergebnisse aus Längsschnittstudien mit Hypertonikern, älteren Erwachsenen und der

Allgemeinbevölkerung stützte [203-206]. Allerdings wurde er nach der Veröffentlichung von van Bortel et al. (2012) in der Ausgabe von 2013 auf 10 m/s korrigiert, da sich das empfohlene Vorgehen bei der Streckenmessung geändert hatte [126, 207].

Des Weiteren konnten zahlreiche prospektive Studien belegen, dass die PWVcf einen unabhängigen Vorhersagewert für tödliche und nicht-tödliche Herz-Kreislaufkrankungen sowie für das Gesamtüberleben besitzt (s. Tabelle 8). Dies unterstreicht, wie wichtig es ist, effektive Methoden zur Prävention und Behandlung der arteriellen Gefäßsteifigkeit zu entwickeln, um die Mortalität von Herz-Kreislaufkrankungen zu senken.

Tabelle 8:
Prospektive Studien, die den unabhängigen Vorhersagewert der PWVcf nachgewiesen haben

Erstautor (Jahr, Land)	Ereignis	Follow-up (in Jahren)	Patientenkollektiv (Anzahl)	Mittleres Alter bei Erstuntersuchung (in Jahren)	Referenz
Laurent (2001, Fr)	HK-Mortalität ¹	9,3	Hypertoniker (1980)	50	[204]
Meaume (2001, Fr)	HK-Mortalität	2,5	Ältere (>70 Jahre) (141)	87	[208]
Shoji (2001, Jp)	HK-Mortalität	5,2	t-NI ³ (265)	55	[209]
Boutouyrie (2002, Fr)	HK-Ereignisse	5,7	Hypertoniker (1045)	51	[203]
Laurent (2003, Fr)	Tödl. Schlaganfall	7,9	Hypertoniker (1715)	51	[210]
Sutton-Tyrrell (2005, USA)	HK- Mortalität und -Ereignisse	4,6	Ältere (70-79 Jahre) (2488)	74	[205]
Shokawa (2005, Jp)	HK-Mortalität	10	Allgemeinbevölkerung (492)	64	[211]
Willum-Hansen (2006, Dk)	HK-Mortalität	9,4	Allgemeinbevölkerung (1678)	55	[206]
Mattace-Raso (2006, NI.)	HK-Mortalität und KHK ²	4,1	Ältere (≥55 Jahre) (2835)	72	[212]

modifiziert nach Laurent [175]

Fr=Frankreich; Jp=Japan; Dk=Dänemark; NI=Niederlande; ¹HK-Mortalität=Herz-Kreislaufmortalität; ²KHK=koronare Herzkrankheit; ³t-NI=terminal Niereninsuffiziente

Die große Schwäche der PWVcf soll an dieser Stelle ebenfalls erwähnt werden. Sie besteht darin, dass lange Zeit keine Empfehlung für die Vorgehensweise bei der Messung der von der Pulswelle zurückgelegten Distanz existierte [213]. So kamen verschiedene Methoden zur

Anwendung, die untereinander erhebliche Ergebnisunterschiede aufwiesen [214]. Die aktuelle Empfehlung für die Streckenmessung bezieht sich darüber hinaus lediglich auf die tonometrische Messung [207]. Da die PWVcf oft allgemein als aortale PWV bezeichnet wird, haben Weber et al. (2009) die unterschiedlich erhobenen Messwerte mit der invasiv bestimmten, tatsächlichen PWV der Aorta verglichen [214]. Dabei zeigte sich eine Abweichung der Mittelwerte der PWVcf von der invasiv bestimmten PWVao von 0,2-3,4 m/s. Dies verdeutlicht, dass für jedes Messgerät bzw. für jede Methode der Distanzmessung eigene Normwerte nötig sind. Trotz der Differenz der Absolutwerte von PWVcf und PWVao scheinen beide Messwerte miteinander zu korrelieren, die gleichen Risikofaktoren und eine ähnliche Vorhersagekraft für Koronarstenosen zu besitzen [215].

Aus Gründen der Vergleichbarkeit von Messwerten ist dennoch eine präzise Nomenklatur und somit die strikte Trennung der PWVcf von der PWVao sinnvoll. Ferner sind nicht-invasive Methoden zur Bestimmung der PWVao auf dem Vormarsch [216-218]. Diese könnten aufgrund der leichten Durchführbarkeit langfristig die Messung der PWVcf ersetzen, was die Wichtigkeit der Unterscheidung unterstreicht (Details s. 3.2.2). Da die Technik der nicht-invasiven Bestimmung der PWVao jedoch relativ jung ist, steht Nachweis der Vorhersagekraft der PWVao durch prospektive Studien noch aus.

Neben der PWVcf und der PWVao gibt es jedoch auch für die peripher gemessene PWV Hinweise auf eine klinische Bedeutung. So zeigte die PWVba in der Studie von Yamashina et al. (2002) sowohl eine gute Korrelation mit der invasiv bestimmten PWVao ($r=0,87$, $p<0,01$), als auch eine gute Reproduzierbarkeit [219]. Durch die einfache Messdurchführung mittels Oberarm- und Knöchelmanschetten scheint sie auch zum Screening von Gefäßschäden in der Allgemeinbevölkerung geeignet zu sein [219, 220]. Im Gegensatz zur PWVcf hat sich die PWVba jedoch nicht als unabhängiger Prädiktor für die Herz-Kreislaufmortalität bei terminal Niereninsuffizienten erwiesen [221].

Ähnlich wie bei der PWV werden auch beim AIX die Messwerte unglücklicherweise nicht scharf voneinander getrennt. Wenn vom „zentralen AIX“ die Rede ist, kann deshalb sowohl der AIX gemeint sein, der direkt in der A. carotis gemessen wurde, als auch der AIX, welcher mit Hilfe einer Transferfunktion aus einer peripher aufgezeichneten Pulswelle (A. radialis, A. brachialis) ermittelt wird.

Speziell für den direkt gemessenen AIX konnte bereits der unabhängige Vorhersagewert für die Gesamtmortalität bei terminaler Niereninsuffizienz nachgewiesen werden [222]. Im Gegensatz dazu wurde für den mittels Transferfunktion bestimmten AIX ein unabhängiger Vorhersagewert für Herz-Kreislaufereignisse bei Hypertonikern und bei Patienten, die sich einer Herzkatheteruntersuchung unterzogen haben, gezeigt [223, 224]. Schließlich belegt die Meta-Analyse von Vlachopoulos et al. (2010) von 11 prospektiven Studien mit Gesunden, Menschen mit erhöhtem Herz-Kreislaufisiko und kranken Patienten den unabhängigen prädiktiven Wert des AIX für Herz-Kreislaufereignisse und die Gesamtmortalität [225]. Genau wie für die cIMT (s. 2.1.5.4) gibt es auch für die PWV und den AIX die Möglichkeit, anhand von Normwerten das Gefäßalter des Patienten zu bestimmen (s. 3.2.2) [155, 156, 226, 227].

2.3 Ziele der Arbeit

Die vorliegende Arbeit untersucht den Zusammenhang zwischen der cIMT (als strukturelles Korrelat der Gefäßalterung) mit der PWV/PWA (als funktionelles Korrelat der Gefäßalterung) in einem Kollektiv mit koronarer Herzkrankheit. Beide Methoden ermöglichen die Bestimmung des individuellen Gefäßalters und die Diagnosestellung eines Endorganschadens der Blutgefäße. Da die cIMT seit Jahren als Goldstandard zur nicht-invasiven Messung der Atherosklerose gilt, soll die Frage beantwortet werden, ob sie durch die PWV/PWA als einfacher und kostengünstiger durchführbare Untersuchung abgelöst werden kann. Dazu wird untersucht, in welchem Ausmaß die rohen Messwerte und die daraus abgeleiteten Gefäßalter miteinander korrelieren. Des Weiteren sollen die Determinanten der cIMT und der PWV, des Gefäßalters sowie der vaskulären Voralterung laut cIMT und der Diagnose eines Endorganschadens laut cIMT und PWV/PWA identifiziert werden.

3. Methode

3.1 Population

Das untersuchte Patientenkollektiv nahm im Zeitraum zwischen August 2012 und März 2013 in Würzburg an der EUROASPIRE IV-Studie teil. Bei den *EUROpean Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events* Studien handelt es sich um multizentrische Querschnittstudien, die seit 1995 in verschiedenen Ländern Europas durch die European Society of Cardiology und die European Society of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation durchgeführt werden [228]. Die 4. Welle untersucht, inwieweit die europäischen Leitlinien zur Sekundärprävention bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) im Vergleich zu EUORASPIRE I-III umgesetzt wurden [229]. Im Fokus steht dabei die Identifizierung wichtiger Komorbiditäten (Glukosestoffwechselstörung und chronische Niereninsuffizienz).

Im deutschen Studienzentrum in Würzburg kamen darüber hinaus zusätzliche Untersuchungsmodule zum Einsatz:

- Herzinsuffizienz- und Gefäßmodul
- Komorbiditäten der Herzinsuffizienz (z.B. Depression, Kognition)
- Nephrologisches Modul (z.B. Cystatin C-Bestimmung)
- Endokrinologisches Modul (z.B. Insulinbestimmung)
- Herz-Thoraxchirurgisches Modul (Euroscore II)

Insgesamt wurden 536 KHK-Patienten im Alter zwischen 31 und 83 Jahren untersucht. Die Einschlusskriterien waren dabei die Hospitalisierung aufgrund:

- Bypass-Operation
- Perkutaner Transluminaler Koronarangioplastie (PTCA) oder Stent-Implantation
- Myokardinfarkt
- Troponin-negativer Angina pectoris

in einer der drei teilnehmenden Kliniken:

- Medizinische Klinik I der Universitätsklinik Würzburg
- Klinik für Thorax-, Herz und Thorakale Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Würzburg
- Klinik Kitzinger Land.

Die Krankenhauseinweisung (Indexhospitalisierung) musste 6 bis 36 Monate vor dem Untersuchungstermin stattgefunden haben. Alle Probanden stimmten schriftlich der

Teilnahme an der Studie zu. Das Studienprotokoll und der Datenschutz wurden von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg (Votum 58/12) und von den Datenschutzbeauftragten der Universitätsklinik Würzburg und der Universität Würzburg (DS-117.605-15/12) vorab geprüft und für unbedenklich befunden.

3.2 Untersuchungsmodule

3.2.1 cIMT

Für die Messung der cIMT wurde das Ultraschallgerät Vivid Q mit einem M4S Schallkopf (Fa. GE, Fairfield, USA) verwendet. Der Untersucher wurde durch MeijerMedicalUltrasound für die Durchführung der cIMT zertifiziert. Dafür musste u.a. eine 3-tägige Grundausbildung durchlaufen werden. Im Verlauf der Studie wurden in einem 2-Monatsrhythmus Qualitätskontrollen durchgeführt, bei denen die Darstellung der Blutgefäße und die Richtigkeit der Messwerte bei mehreren Stichproben beurteilt wurden.

Die Messung begann mit der Untersuchung der rechten A. carotis, wofür der Kopf des Probanden in einem 45° Winkel nach links gedreht wurde. Der Ultraschallkopf wurde über der Klavikula aufgesetzt und anschließend der Verlauf der A. carotis in einem Transversalschnitt bis zum Kopf verfolgt. Dieser Schritt diente dazu, einen Überblick über die Anatomie des Gefäßes (Lokalisation der Bifurkation) und eventuell vorhandener Plaques zu gewinnen. Anschließend wurde der Schallkopf um 90° gedreht, um in longitudinaler Richtung die Hinterwand der ACC, des Bulbus und der ACI zu vermessen. Dabei wurden Verdickungen und Plaques in die Messung miteingeschlossen, ohne deren Vorhandensein separat zu dokumentieren.

Das beschriebene Vorgehen galt genauso für die cIMT der linken A. carotis, für die der Kopf um 45° nach rechts gedreht wurde.

Auf Folgendes wurde bei der Untersuchung der drei Gefäßabschnitte geachtet:

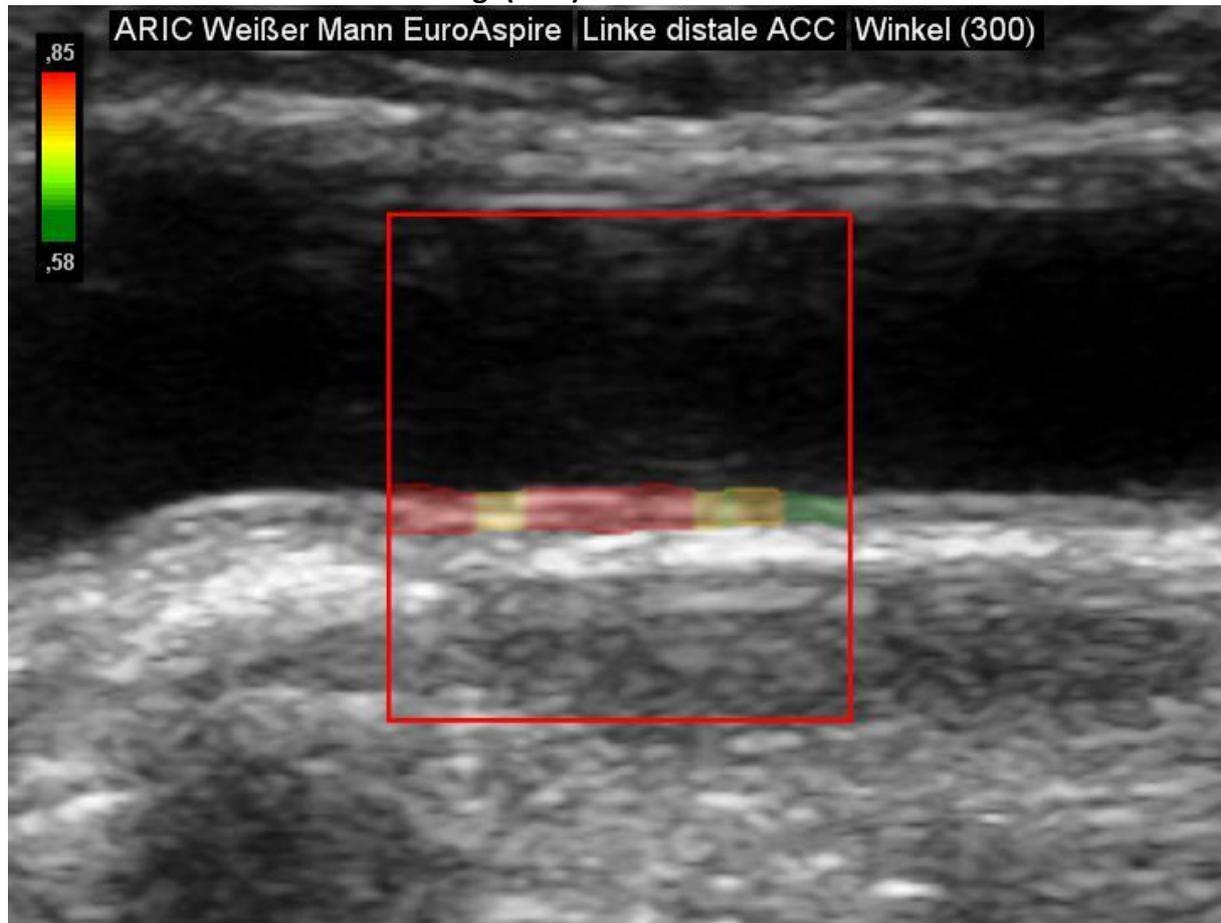
- Darstellung über eine Streckenlänge von mindestens 10 mm
- Winkel des Ultraschallkopfes so wählen, dass ein repräsentativer cIMT-Bereich des Gefäßes deutlich dargestellt wird
- Mit Hilfe des gleichzeitig aufgezeichneten EKGs ein Standbild in der enddiastolischen Phase (Spitze der R-Zacke) abspeichern

Für die cIMT der ACC sollte der Gefäßabschnitt kurz vor der Karotisbifurkation untersucht werden. Des Weiteren war darauf zu achten, die ACI anhand spezifischer Merkmale (Gefäßgröße/-richtung, Fehlen von Abzweigungen, etc.) von der ACE zu unterscheiden, um eine Verwechslung zu vermeiden.

Die Ultraschallbilder wurden im DICOM-Format auf einen PC übertragen, in das Programm Syngo US Workplace (Fa. Siemens, München, Deutschland) importiert und mittels der Anwendung Syngo AHP (Arterial Health Package) ausgewertet [230].

Zuerst mussten die zutreffenden Probandencharakteristika (Alter, Geschlecht und Ethnizität) und das zu untersuchende Gefäß ausgewählt werden. Es wurde mit der ACC begonnen und der relevante Abschnitt mit einem Kasten eingerahmt, wobei sich dieser zu 2/3 im Gefäßlumen befinden sollte. Das Programm markierte nun automatisch sowohl die Lumen-Intima-Grenze als auch die Media-Adventitia-Grenze (s. Abbildung 9). Diese Grenzlinien mussten evtl. manuell korrigiert werden (sog. halb-automatische Methode). Dieses Vorgehen hat sich als untersucherunabhängiger erwiesen als eine rein manuelle Messung [81].

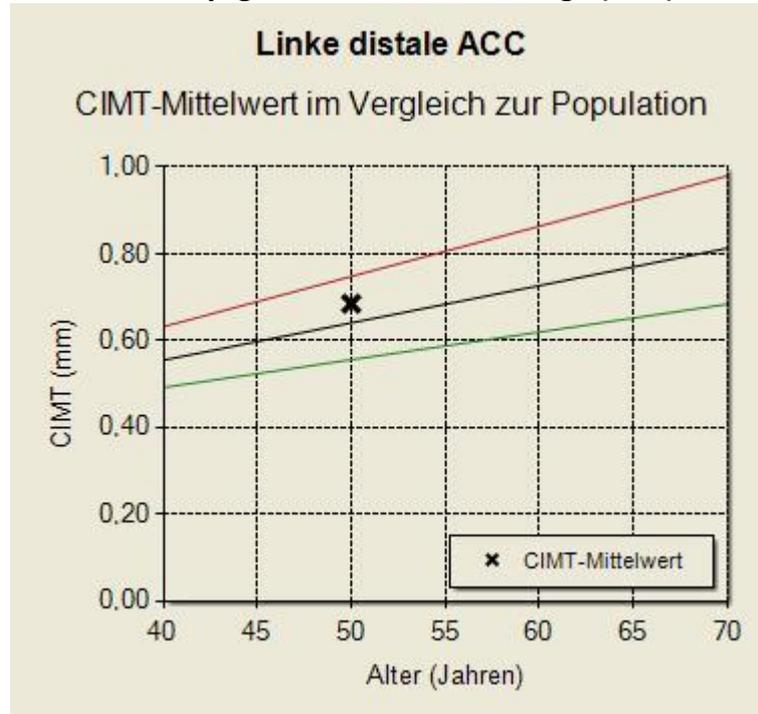
Abbildung 9:
Bestimmung der cIMT der linken A. carotis communis mit dem Syngo Arterial Health Package(AHP) in der EA-IV Studie



Der farbig markierte Bereich innerhalb des roten Kastens stellt die Intima-Media-Dicke dar. Grüne Bereiche repräsentieren dabei für das jeweilige Geschlecht, Alter und die Ethnizität eine niedrige (normale) Wanddicke, während gelb eine mittlere und rot eine erhöhte Wanddicke markiert.

Nachdem der Markierungsprozess abgeschlossen war, konnte die Messung abgespeichert werden. Bei den restlichen 5 Gefäßen wurde gleichermaßen vorgegangen. Zum Abschluss wurde ein Untersuchungsprotokoll angefertigt. Dieses enthielt neben den rohen Messwerten der einzelnen Gefäße (Minimal-/Maximal-/Mittelwert) und dem Mittelwert aller 6 Mittelwerte (Gesamt-IMT) auch eine Einordnung der Mittelwerte in Perzentile, das Gefäßalter der rechten und linken ACC (entsprechend des jeweiligen Mittelwerts; $GA_{re. ACC}$ und $GA_{li. ACC}$) und das zusammengesetzte Gefäßalter (entsprechend der Gesamt-IMT; $GA_{Gesamt-IMT}$) in Anlehnung an die Nomogramme aus der ARIC-Kohorte (s. Abbildung 10) [64].

Abbildung 10:
Einordnung des cIMT-Mittelwerts der linken A. carotis communis in das Nomogramm aus der ARIC-Studie mit dem Syngo Arterial Health Package (AHP) in der EA-IV Studie



50-jähriger männlicher Proband mit einem cIMT-Mittelwert von 0,685 mm. Der Schnittpunkt mit der Normkurve (graue Linie) liegt bei einem (Gefäß-)Alter von 56 Jahren.

Voraussetzung für die Gefäßaltersbestimmung war neben dem Vorliegen von 6 cIMT-Mittelwerten ein Alter zwischen 40 und 70 Jahren, da die ARIC-Studie lediglich für diesen Altersbereich Referenzwerte liefert. 163 Männer und 42 Frauen waren außerhalb dieser Altersgrenzen, 19 Männer und 5 Frauen wiesen eine unvollständige Anzahl an cIMT-Mittelwerten auf.

Falls auf Grund schwieriger anatomischer Verhältnisse (v.a. beim Bulbus und der ACI) nicht von jedem der 6 Gefäße Messwerte erhoben werden konnten, gab es weiterhin die Möglichkeit, ein „zusammengesetztes Gefäßalter“ zu erhalten. Dafür musste die rechte und linke ACC jeweils in 3 unterschiedlichen Winkeln (anterior, lateral und posterior) vermessen werden. Anschließend wurde beidseitig der Mittelwert der 3 Mittelwerte für die Gefäßaltersbestimmung der ACC benutzt. Für das zusammengesetzte Gefäßalter geschah dies dann mit Hilfe des Mittelwerts aller 6 Mittelwerte der beiden ACCs.

Das Gefäßalter wurde entweder als absoluter Zahlenwert zwischen 20 (Minimum) und 80 angegeben, oder, im Falle des Überschreitens der Obergrenze, als „>80“ (Maximum).

3.2.2 Vascular Explorer (VE)

Die Messung der PWV und die Durchführung der Pulswellenanalyse wurden mit dem Vascular Explorer (Fa. Enverdis, Jena, Deutschland) (s. Abbildung 11) durchgeführt. Dafür wurde am Oberarm über der A. brachialis und am Unterschenkel über der A. tibialis anterior jeweils eine Blutdruckmanschette angebracht. Diese war mit einem Sensor ausgestattet, der pulsatile Druckänderungen in der jeweiligen Arterie registriert (Oszillometrie). Neben der PWV (PWVba, PWVcf und PWVao) und dem AIX (AIXbr und AIXao) konnte damit auch der aortale Blutdruck bestimmt werden.

**Abbildung 11:
Der Vascular Explorer**



Nach: Gebrauchsanweisung des Vascular Explorers (Fa.Enverdis)

Die Vorbereitung der Probanden ist in Tabelle 9 dargestellt.

**Tabelle 9:
Untersuchungsbedingungen für den Vascular Explorer**

Vor der Untersuchung	Vorbereitung	Während der Untersuchung
<ul style="list-style-type: none">• Verzicht auf Alkohol und Heißgetränke (Kaffee, Tee, etc.)	<ul style="list-style-type: none">• Wohltemperierter Raum (ggf. benutzen einer Decke)• 5-minütige Liegephase	<ul style="list-style-type: none">• Möglichst nicht bewegen• Nicht sprechen• Nicht husten

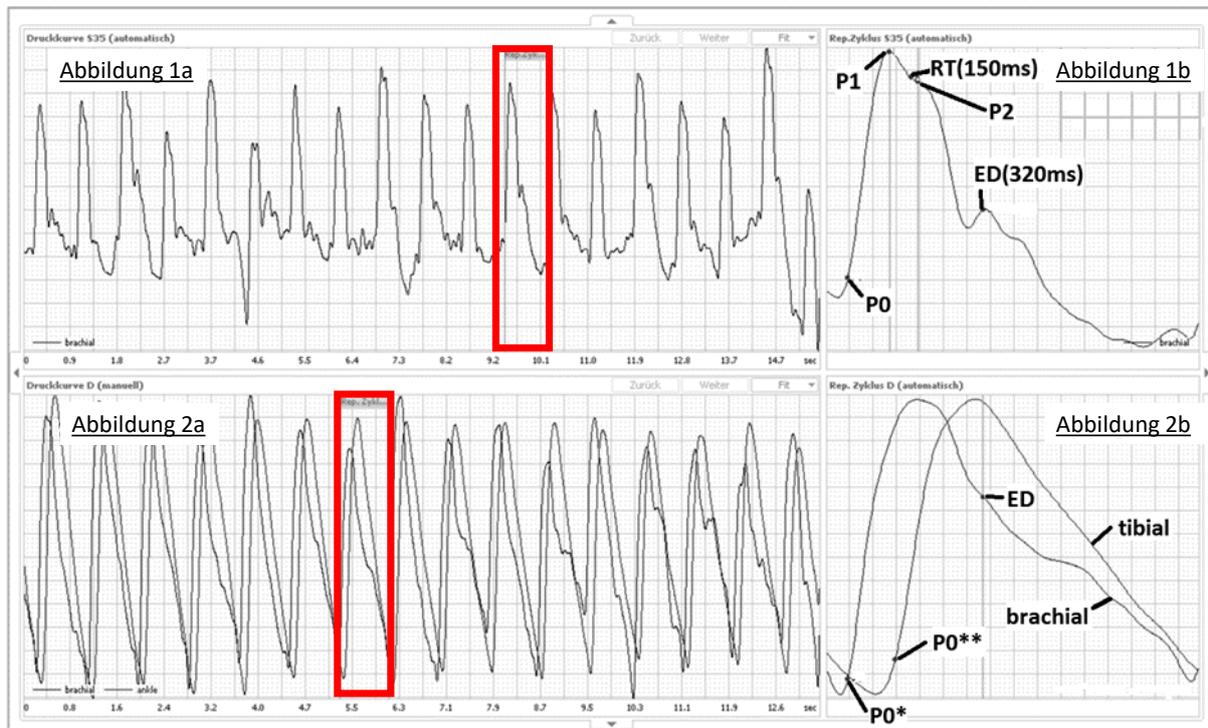
Beim Anlegen der Blutdruckmanschetten war darauf zu achten, dass die Unterseite der Manschette 2,5 cm oberhalb der Ellenbeuge (Armmanschette) bzw. knapp oberhalb des

Knöchels (Unterschenkelmanschette) positioniert wurde. Sie sollte moderat straff angelegt werden und der Manschettenschlauch freiliegend und knickfrei sein.

Der Ablauf der Messung sah wie folgt aus. In einem ersten Schritt bauten die beiden Manschetten den vorher bestimmten, lokal vorliegenden diastolischen Blutdruck über dem Messort auf. Dieser wurde für 15 Sekunden gehalten und dabei oszillometrisch die diastolische Druckkurve im Gefäß erfasst. Diese erste Aufzeichnung diente der Bestimmung des Zeitpunkts ED (s.u.) und der PWVba. Anschließend wurde brachial ein suprasystolischer Druck aufgebaut, der 35 mmHg über dem systolischen Blutdruck am Oberarm lag und erneut für 15 Sekunden gehalten wurde. Mit diesem 2. Schritt konnte man eine Signalverstärkung und somit eine bessere Abgrenzbarkeit der initialen Welle von der reflektierten Welle erreichen. Er diente der Berechnung aller weiteren Messwerte (s.u.). Die Software ordnete nun den Abschnitten der peripher aufgezeichneten Druckkurven definierte Zeitpunkte zu (s. Abbildung 12):

- P0: Zeitpunkt im frühen aufsteigenden Teil der initialen Pulswelle
- P1: Maximum der initialen Druckwelle
- RT (*return time*): Zeitpunkt des Eintreffens der reflektierten Druckwelle
- P2: Maximum der reflektierten Druckwelle
- ED (*ejection duration*): Beginn der diastolischen Druckwelle (Ende der Herzauswurfphase)

**Abbildung 12:
Aufzeichnung der Druckkurve von A. brachialis (Oberarm) und A. tibialis anterior (Knöchel)
bei suprasystolischem und diastolischem Druck**



Modifiziert nach: Bedienungsanleitung des Vascular Explorers, Stand: 10/2011

Abbildung 12 1a: Von den Sensoren der Oberarmmanschette erfasste suprasystolische Druckkurve in der A. brachialis. Rot umrandet ist die repräsentativste Pulswelle (s.u.) der 15-sekündigen Aufzeichnung; Abbildung 12 1b: Vergrößerung der repräsentativsten Pulswelle aus Abbildung 12 1a. Für die Erklärung von P0, P1, RT, P2 und ED s.o.; Abbildung 12 2a: Von den Sensoren der Oberarm- und Knöchelmanschette erfasste diastolische Druckkurve in der A. brachialis und der A. tibialis anterior. Letztere ist die leicht verzögert eintreffende Pulswelle. Rot umrandet ist die repräsentativste Pulswelle (s.u.) der 15-sekündigen Aufzeichnung; Abbildung 12 2b: Vergrößerung der repräsentativsten Pulswelle aus Abbildung 12 2a

Die Vascular Explorer Software wertet im Anschluss an die 15-sekündige Aufzeichnung alle erfassten Pulswellen aus und ermittelt davon diejenige, deren Messwerte dem Durchschnitt am Nächsten kommen. Diese repräsentativste Welle wird schlussendlich für die Auswertung herangezogen (s. Abbildung 12 1b und 12 2b).

Direkt im Anschluss an die Messung sollte die Aufnahmequalität überprüft und bei schlechter Signalqualität oder Bewegungsartefakten wiederholt werden. Eine gewisse Inhomogenität der einzelnen Pulswellen wurde jedoch akzeptiert. Es bestand zudem die Möglichkeit, bei fehlerhafter automatischer Detektion der oben genannten

Pulswellenabschnitte die Zuordnung über einen Editiermodus manuell zu korrigieren. Aus den Daten der Pulswellenaufzeichnung konnte nun die PWVba, die PWVao und die PWVcf berechnet werden. Die Bestimmung der PWVao erfolgte mit Hilfe eines Modells, welches beim Vergleich mit der invasiv bestimmten PWVao ein hohes Maß an Übereinstimmung gezeigt hatte [216]. Es nimmt vereinfachend an, dass sich die Einzelvektoren der Pulswellenreflexionen zu einem Summenvektor addieren, der sich auf die Aortenbifurkation projiziert. Die am Oberarm aufgezeichnete suprasystolische Druckkurve wird als Phänomen der unmittelbar vom Herzen in die A. brachialis laufenden Welle (P1) gewertet. Im Gegensatz dazu nimmt die reflektierte Welle (P2) dem Modell nach zuerst die Strecke vom Herzen bis zur Aortenbifurkation und wieder zurück, bevor sie ebenfalls in der A. brachialis ankommt. Die PWV in der Aorta entspricht demnach der doppelten Länge der Aorta, geteilt durch den Laufzeitunterschied der Wellen P1 und P2. Die Länge der Aorta wurde nun näherungsweise mit Hilfe der Distanz zwischen Schambein (Symphysis ossis pubis [lat.]; Sym) und Drosselgrube (Fossa jugularis bzw. Jugulum [lat.]; Jug) bestimmt. Dazu diente ein Maßband, mit dem die Strecke über der Körperoberfläche abgemessen wurde. Die Lage des Schambeins musste dabei vom Probanden eigenständig ertastet werden. Die PWVao wurde nun mit folgender Formel berechnet:

$$PWV_{ao} = \frac{2 * Jug - Sym}{RT}$$

Jug-Sym= Abstand zwischen Jugulum und Symphyse; RT= Zeitabstand zwischen dem Eintreffen der initialen und der reflektierten Welle in der A. brachialis

Die durch den Probanden durchgeführte Lokalisation des Schambeins hatte somit unmittelbaren Einfluss auf das Ergebnis der PWV-Berechnung.

Informationen zur genauen Berechnung der PWVcf sind leider nicht verfügbar. Laut Hersteller wurde die PWVcf jedoch anhand einer internen Studie mit dem Gerät SphygmoCor (Fa. AtCor Medical, Sydney, Australien) validiert und kalibriert, und errechnet sich unmittelbar aus der gemessenen PWVao.

Bei der Auswertung der Vascular Explorer Untersuchung fiel auf, dass in einigen Fällen der Wert für die Strecke jug-sym unrealistisch kurz war. Da die Fehlerquelle hierfür nicht sicher geklärt werden und nicht auf die tatsächlichen Werte geschlossen werden konnte, wurden

alle Fälle mit Werten <40cm ausgeschlossen. Dies betraf insgesamt 29 Patienten, für die somit keine PWVao bzw. PWVcf sowie kein Gefäßalter laut PWVao vorliegen.

Neben der aortalen PWV und der PWVcf wurde ebenfalls die PWVba berechnet. Dies erfolgte mit Hilfe der statistisch kalkulierten Abstände zwischen Jugulum und Mitte der Oberarmmanschette (OAM) sowie Jugulum und Mitte der Knöchelmanschette (KM), die aus der Körpergröße des Probanden abgeleitet wurden. Zudem diente die Zeitdifferenz zwischen der Pulswelle in der A. brachialis und der A. tibialis anterior (Pulstransitzeit; PTT) der Berechnung der PWVba, wobei sich letztere wie folgt berechnete:

$$PWVba = \frac{(Jug - KM) - (Jug - OAM)}{PTT}$$

Jug-KM=Abstand zwischen Jugulum und Knöchelmanschette; Jug-OAM=Abstand zwischen Jugulum und Oberarmmanschette; PTT=Pulstransitzeit

Der AIX wurde sowohl für die Arteria brachialis (AIXbr) als auch für die Aorta (AIXao) berechnet. Die Eignung der oszillometrischen Messmethode für die PWA konnte bereits gezeigt werden [231]. Für den AIXbr wurde die am Oberarm aufgezeichnete, suprasystolische Druckkurve hinsichtlich Augmentationsdruck (APbr) und Pulsdruck (PPbr) ausgewertet und anschließend folgende Formel angewendet:

$$AIXbr = \frac{APbr}{PPbr} * 100$$

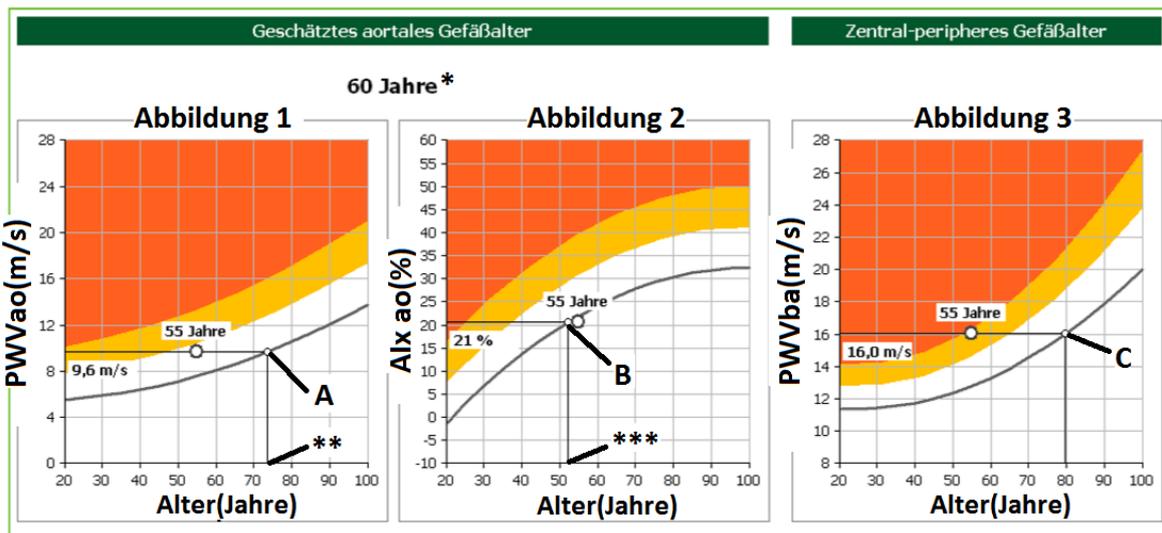
Der AIXao wurde per Transferfunktion aus dem AIXbr berechnet. Dieser wurde zusätzlich noch auf eine Herzfrequenz von 75 Schlägen/Minute normiert und als AIXao@75 ausgegeben.

Jeder der berechneten Gefäßsteifigkeitsparameter wurde mit alters- und geschlechtsadaptierten Normwerten verglichen und bei der Darstellung farblich hinterlegt (grün → normal, orange → erhöht, rot → pathologisch). Speziell für die PWVao, den AIXao und die PWVba wurden darüber hinaus Nomogramme aus der Studie von McEniery et al. (2005) angezeigt, mit deren Hilfe eine Zuordnung zu einem Gefäßalter erfolgte (s. Abbildung 13) [155]. Das Gefäßalter laut der PWVba (GA_{PWVba}) galt dabei als peripheres Gefäßalter. Aus den Gefäßaltern entsprechend der PWVao (GA_{PWVao}) und des AIXao (GA_{AIXao}) wurde zudem das geschätzte aortale Gefäßalter bestimmt. Da die

Veröffentlichung von McEniery zu dem Schluss kommt, dass der AIXao in jungen Jahren aussagekräftiger sei als die PWVao und sich dieses Verhältnis mit steigendem Alter umkehre, wurden die beiden Gefäßalter altersabhängig gewichtet. Die genaue Formel für die Berechnung des geschätzten-aortalen Gefäßalters liegt jedoch nicht vor. Es wurde daher in der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt.

Wie im Falle der cIMT-Untersuchung wurde das Gefäßalter als absoluter Wert angegeben. Der Minimalwert lag auch hier bei 20, der Maximalwert hingegen bei 100.

Abbildung 13:
Bestimmung des zentralen und peripheren Gefäßalters mit dem Vascular Explorer bei einem 55-jährigen Mann



Modifiziert nach: Bedienungsanleitung des Vascular Explorers, Stand: 10/2011

Abbildung 13 1: Nomogramm der PWVao; A=Schnittpunkt der gemessenen PWVao mit der Normkurve; **= GA_{PWVao} ; Die PWVao von 9,6 m/s entspricht dem Durchschnittswert von gesunden 74-jährigen Männern. Abbildung 13 2: Nomogramm des AIXao; B=Schnittpunkt des gemessenen AIXao mit der Normkurve; ***= GA_{AIXao} ; Der AIXao von 21% entspricht dem Durchschnittswert von gesunden 52-jährigen Männern. Abbildung 13 3: Nomogramm der PWVba; C=Schnittpunkt der gemessenen PWVba mit der Normkurve; Die PWVba von 16,0 m/s entspricht dem Durchschnittswert von gesunden 80jährigen Männern. *Geschätztes aortales Gefäßalter als Kombination aus ** und *** (jeweiliger Anteil altersabhängig, genaue Formel nicht bekannt)

3.3 Variablendefinitionen

Das Studienkollektiv wurde gemäß spezifischer Leitlinien auf das Vorhandensein pathologischer Befunde hin analysiert. Die jeweilige Leitlinie und die daraus entstammenden diagnostischen Kriterien sowie weitere Variablendefinitionen sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Tabelle 10:
Verwendete Variablendefinitionen

Diagnose/ Störung	Leitlinie/ Referenz	Kriterienkatalog
Hypertonus ¹	ESC/ESH [126]	<ul style="list-style-type: none"> • systolischer Blutdruck >140mmHg und/oder diastolischer Blutdruck >90mmHg
Glukosestoff- wechselstörung	WHO [232]	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus: Nüchternglukose $\geq 7,0$ mmol/l oder 2h-Plasmaglukose $\geq 11,1$ mmol/l • Gestörte Glukosetoleranz (IGT): Nüchternglukose <7,0 mmol/l und 2h-Plasmaglukose $\geq 7,8$ mmol/l u. <11,1 mmol/l • Gestörte Nüchternglukose (IFG): Nüchternglukose $\geq 6,1$ mmol/l u. <7,0 mmol/l und 2h-Plasmaglukose <7,8 mmol/l
Fettstoffwechsel- störung ²	ESC/EAS [233]	<ul style="list-style-type: none"> • LDL-Cholesterin >1,8 mmol/l
Nierenfunktions- störung	K/DOQI [234]	<ul style="list-style-type: none"> • Stadium I = eGFR ≥ 90 ml/min/1,73m² • Stadium II = 60 ml/min/1,73m² \leq eGFR <90 ml/min/1,73m² • Stadium III = 30 ml/min/1,73m² \leq eGFR <60 ml/min/1,73m² • Stadium IV = 15 ml/min/1,73m² \leq eGFR <30 ml/min/1,73m² • Stadium V = eGFR <15 ml/min/1,73m²
Ernährungsstatus	WHO [235]	<ul style="list-style-type: none"> • Untergewicht = BMI <18,5 kg/m² • Normalgewicht = 18,5 kg/m² \leq BMI <25,0kg/m² • Übergewicht = 25,0 kg/m² \leq BMI <30,0kg/m² • Adipositas = BMI $\geq 30,0$ kg/m²

Zentrale Adipositas	AHA/NHLBI [236]	<ul style="list-style-type: none"> Taillenumfang ≥ 88 cm (♀) bzw. ≥ 102 cm (♂)
Periphere Durchblutung	AHA [237]	<ul style="list-style-type: none"> Verdacht auf pAVK = $ABI \leq 0,9$ Normalbefund = $0,9 < ABI \leq 1,3$ Verdacht auf Mediasklerose = $ABI > 1,3$
Hs Troponin T	Labor des Universitätsklinikums Würzburg	<ul style="list-style-type: none"> unter der Nachweisgrenze = hs Troponin T $< 5,0$ pg/ml Normbereich = $5,0 \leq$ hs Troponin T $< 14,0$ pg/ml pathologisch = hs Troponin T $\geq 14,0$ pg/ml
Rauchstatus ³	-	<ul style="list-style-type: none"> Nicht-Raucher: Ex-Raucher und Nie-Raucher Raucher: aktuelle Raucher
Blutdruck-senkende Therapie ³	-	<ul style="list-style-type: none"> Einnahme von: β-Blockern, ACE-Hemmern, AT1-Rezeptor-Antagonisten, Renin-Inhibitoren, Kalzium-Kanal-Blockern, Nitraten, If-Inhibitoren oder Diuretika
Blutzucker-senkende Therapie ³	-	<ul style="list-style-type: none"> Einnahme von: Insulin, oralen Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Glitazonen, Gliniden oder α-Glukosidase-Hemmern
Behandlung einer Fettstoffwechselstörung ³	-	<ul style="list-style-type: none"> Einnahme von: Statinen, Fibraten, Nikotinsäure oder Cholesterinresorptionshemmern
Endorgan-schaden (1)	ESH/ESC [125]	<ul style="list-style-type: none"> Mittelwert der cIMT $> 0,9$ mm
Endorgan-schaden (2)	ESH/ESC [126]	<ul style="list-style-type: none"> PWVcf ≥ 10 m/s

¹Blutdruckwerte bezogen aus der Vascular Explorer-Untersuchung. Benutzt wurde der Mittelwert des systolischen bzw. diastolischen Blutdrucks an rechtem und linkem Arm; ²Kriterienkatalog für Hochrisikopatienten; ³Information bezogen aus dem Interview am Untersuchungstag; LDL=Low Density Lipoprotein; eGFR=berechnete glomeruläre Filtrationsrate; BMI=Body Mass Index ; pAVK=periphere arterielle Verschlusskrankheit

3.4 Datenanalyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM, Armonk, USA) und R (Foundation for Statistical Computing, Vienna, Österreich). Da sowohl normal- als auch nicht-normalverteilte Parameter vorlagen, sind in den Übersichtstabellen jeweils der Median und die 25. sowie 75. Perzentile angegeben. Für den Vergleich zwischen zwei Gruppen wurden sowohl der Mediantest bei unabhängigen Stichproben (falls nicht anderweitig ausgeschrieben) als auch die lineare, zensierte sowie binäre logistische Regression zur Altersadjustierung verwendet. Im Falle des Geschlechtervergleichs in Tabelle 17 und Tabelle 20 erfüllten die Variablen PWV_{ba}, GA_{PWV_{ao}}, GA_{PWV_{ba}}, GA_{AIX_{ao}}, sowie alle cIMT Variablen die statistischen Voraussetzungen für die o.g. Regressionsanalysen nicht. Eine Altersadjustierung konnte daher nicht erfolgen, weshalb auf die Angabe eines p-Wertes in diesen Fällen verzichtet wurde. P-Werte <0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen. Bei Unterschreiten des Signifikanzniveaus wurde der p-Wert bzw. im Falle der Korrelationsanalysen der Korrelationskoeffizient fett markiert. Letzterer wurde zusätzlich mit * (die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig)) bzw. mit ** (Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig)) versehen.

Die Streu- und Balkendiagramme zeigen die Verteilung relevanter Parameter jeweils für Männer (blau) und Frauen (rot). In den Streudiagrammen wurden Regressionsgeraden eingefügt und das R² angegeben, um die Stärke des Zusammenhangs und die Güte des jeweiligen linearen Regressionsmodells zu verdeutlichen. Ausgenommen davon sind Darstellungen, die das Gefäßalter beinhalten. Da dieses einen endlichen Zahlenwert annimmt (Minimum = 20 Jahre, Maximum = „>80“ (cIMT) bzw. 100 Jahre (PWV/AIX)), wäre die Erstellung von Regressionsgeraden in diesem Fall nicht sinnvoll. Der Ausdruck „>80“ für das maximale Gefäßalter in der cIMT-Untersuchung wurde für die Berechnungen in den Zahlenwert „81“ umgewandelt.

Im Rahmen der Korrelationsanalyse wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet. Auch hier wurde das Gefäßalter „>80“ bei der cIMT-Untersuchung in den Wert 81 umgewandelt. Für die Interpretation der Höhe des Korrelationskoeffizienten s. Tabelle 11.

Tabelle 11:
Interpretation des Korrelationskoeffizienten

Korrelationskoeffizient	Interpretation
• <0,2	• Sehr geringe Korrelation
• 0,2 - 0,49	• Geringe Korrelation
• 0,5 - 0,69	• Mittlere Korrelation
• 0,7 - 0,89	• Hohe Korrelation
• ≥0,9	• Sehr hohe Korrelation

Regressionsanalysen wurden für die Gesamt-IMT (lineare Regression), die PWVcf (lineare Regression), das $GA_{\text{Gesamt-IMT}}$ (zensierte lineare Regression), die Differenz $GA_{\text{Gesamt-IMT}} - \text{Alter}$ (lineare Regression) und für die Diagnose eines Endorganschadens laut Gesamt-IMT bzw. PWVcf (binäre logistische Regression) durchgeführt. Aufgrund der Skepsis gegenüber dem Gefäßalter laut PWVao wurde hier auf eine Regressionsanalyse verzichtet (s. 5.2.2). Das Maximum des $GA_{\text{Gesamt-IMT}}$ von „>80“ wurde für die Berechnungen in den Wert 81 umgewandelt (vgl. 3.2.1). Für die lineare und die zensierte lineare Regression wurde das R-Paket ‚censReg‘ verwendet [238]. Für alle Regressionsanalysen erfolgte eine Adjustierung für Alter und Geschlecht, wobei folgende Faktoren eingeschlossen wurden (vgl. 2.1.5.3 und 2.2.5.3):

- MAD/10 (Mittlerer arterieller Druck)
- Altersdekaden
- LDL-HDL-Quotient
- Taillenumfang/10
- Rauchen (aktuelle Raucher versus Ex-/Nichtraucher)
- Geschlecht
- DM (Diabetes mellitus)
- IFG (gestörte Nüchtern glukose)
- Statine (Statineinnahme)
- Log Hs-CRP
- KHK-Dauer/10 (Dauer seit Erstdiagnose)

4. Ergebnisse

4.1 Würzburger EA IV-Kollektiv

Für das gesamte Würzburger Patientenkollektiv der EA IV-Studie sind in Tabelle 12 vergleichend die männlichen und weiblichen Studienteilnehmer beschrieben.

Tabelle 12:
Beschreibung des Patientenkollektivs

		Geschlecht	
		männlich	weiblich
		n (%)	n (%)
Alter [Jahre]	Gesamt	441 (100,0)	95 (100,0)
	<40	3 (0,7)	0 (0,0)
	40-49	13 (2,9)	3 (3,2)
	50-59	72 (16,3)	14 (14,7)
	60-69	165 (37,4)	32 (33,7)
	70-79	169 (38,3)	36 (37,9)
	≥80	19 (4,3)	10 (10,5)
	Ethnizität	kaukasisch	435 (98,6)
arabisch		4 (0,9)	1 (1,1)
unbekannt		2 (0,5)	1 (1,1)
Indexereignis/Eingriff	CABG*	73 (16,6)	10 (10,5)
	PTCA*	310 (70,3)	60 (63,2)
	akuter MI	17 (3,9)	11 (11,6)
	akute MIs	41 (9,3)	14 (14,7)
KHK-Dauer [Jahre]	<10	324 (74,3)	78 (83,9)
	10-19	73 (16,7)	9 (9,7)
	≥20	39 (8,9)	6 (6,5)
Hypertonus [ja]		217 (52,2)	49 (57,6)
Glukosestoffwechselstörung	nein	100 (22,7)	20 (21,1)
	DM	174 (39,5)	33 (34,7)
	IGT	45 (10,2)	12 (12,6)
	IFG	83 (18,8)	16 (16,8)
	unbekannt	39 (8,8)	14 (14,7)
Fettstoffwechselstörung [ja]		370 (89,4)	81 (89,0)
Nierenfunktionsstörung	Stadium I	84 (19,3)	11 (11,7)
	Stadium II	253 (58,0)	52 (55,3)
	Stadium III	92 (21,1)	28 (29,8)
	Stadium IV	6 (1,4)	3 (3,2)
	Stadium V	1 (0,2)	0 (0,0)

Rauchstatus	Nie-Raucher	136 (30,8)	46 (48,4)
	Ex-Raucher	257 (58,3)	41 (43,2)
	Raucher	48 (10,9)	8 (8,4)
Ernährungsstatus	Untergewicht	2 (0,5)	0 (0,0)
	Normalgewicht	57 (13,0)	19 (20,2)
	Übergewicht	222 (50,7)	37 (39,4)
	Adipositas	157 (35,8)	38 (40,4)
Zentrale Adipositas [ja]		262 (60,1)	71 (76,3)
Periphere Durchblutung	Normalbefund	228 (57,3)	62 (74,7)
	V.a. pAVK	39 (9,8)	8 (9,6)
	V.a. Mediasklerose	131 (32,9)	13 (15,7)
Hs Troponin T	unter der NG	68 (16,7)	20 (23,3)
	Normbereich	262 (64,4)	55 (64,0)
	pathologisch	77 (18,9)	11 (12,8)

**=elektiv oder als Notfall; CABG (Coronary Artery Bypass Graft [engl.])=Koronararterienbypass; PTCA (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty [engl.])=Perkutane transluminale koronare Angioplastie; MI=Myokardinfarkt; MIs=Myokardischämie; DM=Diabetes mellitus; IGT (Impaired Glucose Tolerance [engl.])=gestörte Glukosetoleranz; IFG (Impaired Fasting Glucose [engl.])=gestörte Nüchtern glukose; V.a.=Verdacht auf; pAVK=periphere arterielle Verschlusskrankheit; NG=Nachweisgrenze*

Tabelle 13 zeigt, wie viele Studienteilnehmer sich auf aufgrund eines Hypertonus, einer Zucker- oder einer Fettstoffwechselstörung in Therapie befanden.

**Tabelle 13:
Medikation der Studienteilnehmer**

	Geschlecht	
	männlich n (%)	weiblich n (%)
Blutdrucksenkende Therapie [ja]	423 (95,9)	94 (98,9)
Blutzuckersenkende Therapie [ja]	77 (17,5)	12 (12,6)
Behandlung einer Fettstoffwechselstörung [ja]	376 (85,3)	82 (86,3)
- Behandlung mit Statinen [ja]	366 (83,8)	80 (84,2)

4.2 cIMT-Kollektiv

Wie auch später im Falle der VE-Untersuchung soll für die cIMT-Untersuchung das entsprechende Kollektiv eigens beschrieben werden (s. Tabelle 14 und Tabelle 15).

Tabelle 14:
Beschreibung der Patienten mit durchgeführter cIMT-Untersuchung (Teil 1)

		cIMT-Untersuchung			
		cIMT ohne GA		cIMT mit GA	
		Geschlecht		Geschlecht	
		männlich	weiblich	männlich	weiblich
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Alter [Jahre]	Gesamt	182 (100,0)	47 (100,0)	230 (100,0)	42 (100,0)
	<40	3 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	40-49	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (5,7)	3 (7,1)
	50-59	5 (2,7)	1 (2,1)	64 (27,8)	13 (31,0)
	60-69	14 (7,7)	4 (8,5)	140 (60,9)	26 (61,9)
	70-79	143 (78,6)	33 (70,2)	13 (5,7)	0 (0,0)
	≥80	17 (9,3)	9 (19,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ethnizität	kaukasisch	179 (98,4)	45 (95,7)	228 (99,1)	42 (100,0)
	arabisch	2 (1,1)	1 (2,1)	1 (0,4)	0 (0,0)
	unbekannt	1 (0,5)	1 (2,1)	1 (0,4)	0 (0,0)
Indexereignis/ Eingriff	CABG*	32 (17,6)	9 (19,1)	31 (13,5)	0 (0,0)
	PTCA*	128 (70,3)	25 (53,2)	168 (73,0)	30 (71,4)
	Akuter MI	7 (3,8)	4 (8,5)	8 (3,5)	7 (16,7)
	akute MIs	15 (8,2)	9 (19,1)	23 (10,0)	5 (11,9)
KHK-Dauer [Jahre]	<10	121 (66,9)	35 (77,8)	180 (79,6)	39 (92,9)
	10-19	33 (18,2)	6 (13,3)	36 (15,9)	3 (7,1)
	≥20	27 (14,9)	4 (8,9)	10 (4,4)	0 (0,0)
Hypertonus [ja]		87 (51,8)	29 (69,0)	120 (52,9)	18 (48,6)
Glukosestoff- wechselstörung	DM	80 (44,0)	22 (46,8)	81 (35,2)	11 (26,2)
	IGT	22 (12,1)	5 (10,6)	20 (8,7)	6 (14,3)
	IFG	27 (14,8)	6 (12,8)	50 (21,7)	7 (16,7)
	unbekannt	14 (7,7)	5 (10,6)	22 (9,6)	9 (21,4)
Fettstoffwech- selstörung [ja]		149 (87,1)	38 (86,4)	199 (91,7)	37 (90,2)
Nierenfunktions- störung	Stadium I	14 (7,7)	1 (2,2)	68 (30,0)	9 (21,4)
	Stadium II	102 (56,0)	25 (54,3)	135 (59,5)	24 (57,1)
	Stadium III	59 (32,4)	17 (37,0)	24 (10,6)	9 (21,4)
	Stadium IV	6 (3,3)	3 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Stadium V	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rauchstatus	Nie-Raucher	78 (42,9)	25 (53,2)	53 (23,0)	18 (42,9)
	Ex-Raucher	96 (52,7)	21 (44,7)	142 (61,7)	17 (40,5)
	Raucher	8 (4,4)	1 (2,1)	35 (15,2)	7 (16,7)

Ernährungsstatus	Untergewicht	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
	Normalgewicht	21 (11,6)	10 (21,7)	31 (13,5)	9 (21,4)
	Übergewicht	101 (55,8)	22 (47,8)	109 (47,6)	12 (28,6)
	Adipositas	58 (32,0)	14 (30,4)	88 (38,4)	21 (50,0)
Zentrale Adipositas [ja]		112 (62,2)	34 (73,9)	132 (57,6)	32 (78,0)
Periphere Durchblutung	Normalbefund	84 (53,8)	31 (75,6)	131 (59,0)	27 (73,0)
	V.a. pAVK	24 (15,4)	5 (12,2)	13 (5,9)	3 (8,1)
	V.a. MS	48 (30,8)	5 (12,2)	78 (35,1)	7 (18,9)
Hs Troponin T	unter der NG	8 (4,8)	5 (11,9)	55 (25,8)	15 (39,5)
	Normbereich	102 (60,7)	28 (66,7)	146 (68,5)	22 (57,9)
	pathologisch	58 (34,5)	9 (21,4)	12 (5,6)	1 (2,6)

**=elektiv oder als Notfall; cIMT ohne GA=Es liegen Messwerte zu mindestens einem der 6 Gefäße ohne Gefäßalter vor; cIMT mit GA=Es liegen mindestens 6 cIMT-Messwerte vor und jeweils ein Gefäßalter für die rechte und linke A. carotis communis sowie ein Gesamt-Gefäßalter; CABG (Coronary Artery Bypass Graft [engl.])=Koronararterienbypass; PTCA (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty [engl.])=Perkutane transluminale koronare Angioplastie; MI=Myokardinfarkt; MIs=Myokardischämie; DM=Diabetes mellitus; IGT (Impaired Glucose Tolerance [engl.])=gestörte Glukosetoleranz; IFG (Impaired Fasting Glucose [engl.])=gestörte Nüchtern glukose; V.a.=Verdacht auf; pAVK=periphere arterielle Verschlusskrankheit; MS=Media Sklerose; NG=Nachweisgrenze*

Tabelle 15:
Beschreibung der Patienten mit cIMT-Untersuchung (Teil 2)

	cIMT-Untersuchung				p
	cIMT ohne GA		cIMT mit GA		
	n	Median (25./75. Perzentil)	n	Median (25./75. Perzentil)	
Alter [Jahre]	229	74 (72/77)	272	62 (57/66)	<,001
Body-Mass-Index [kg/m ²]	227	28,2 (26,2/30,9)	271	28,9 (26,1/31,5)	,105
Gesamt-Cholesterin [mmol/l]	228	4,5 (3,8/5,1)	269	4,5 (4,0/5,2)	,744
HDL-Cholesterin [mmol/l]	228	1,2 (1,0/1,4)	269	1,1 (1,0/1,4)	,666
LDL-Cholesterin [mmol/l]	215	2,5 (2,0/3,0)	258	2,6 (2,2/3,2)	,124
Triglyzeride [mmol/l]	228	1,4 (1,0/2,0)	269	1,4 (1,1/2,1)	,302
Nüchternglukose [mmol/l]	226	6,4 (5,7/7,6)	270	6,4 (5,6/7,2)	,699
2h Plasmaglukose [mmol/l]	133	7,4 (6,3/8,8)	171	6,7 (5,5/7,9)	,013
HbA1c [%]	228	5,9 (5,6/6,4)	269	5,6 (5,4/6,1)	<,001
Kreatinin [µmol/l]	228	94 (82/110)	269	86 (77/97)	<,001
eGFR [mg/dl]	229	65,7 (51,8/78,5)	272	80,8 (69,8/91,3)	<,001
Hs CRP [mg/dl]	211	0,18 (0,07/0,39)	253	0,11 (0,06/0,28)	,005
Hämoglobin [g/dl]	223	14,0 (12,9/14,7)	264	14,4 (13,7/15,0)	,002
HsTroponin T [pg/ml]	229	9,6 (6,7/15,1)	272	6,1 (<5/8,5)	<,001

*cIMT ohne GA=Es liegen Messwerte zu mindestens einem der 6 Gefäße ohne Gefäßalter vor;
cIMT mit GA=Es liegen mindestens 6 cIMT-Messwerte vor und jeweils ein Gefäßalter für die rechte und linke A. carotis communis sowie ein Gesamt-Gefäßalter; HDL=High Density Lipoprotein; LDL=Low Density Lipoprotein; eGFR=berechnete glomeruläre Filtrationsrate, nach CKD-EPI-Formel für Weiße; Hs CRP=hochsensitiver C-reaktives Protein-Assay; Hs Troponin T=hochsensitiver Troponin T-Assay*

Tabelle 16 liefert einen Überblick über die Anzahl und den Prozentsatz vorhandener Messwerte und GA der cIMT-Untersuchung. Im Falle der rechten und linken ACC ist zusätzlich angegeben, aus wie vielen Winkeln die Messwerte erhoben wurden. Der Grund für die hohe Anzahl an Fällen mit durchgeführter cIMT-Messung, aber fehlender GA-Berechnung wird unter 3.2.1 näher erläutert. Zudem fällt ein Anstieg fehlender cIMT-Messwerte von proximal (ACC) nach distal (ACI) auf, dem der unterschiedliche Schweregrad der sonographischen Darstellung zu Grunde liegt.

Tabelle 16:
Vorhandene Messwerte der cIMT-Untersuchung

		Geschlecht	
		männlich n (%)	weiblich n (%)
cIMT-Untersuchung	Gesamt	441 (100,0)	95 (100,0)
	cIMT ohne GA	182 (41,3)	47 (49,5)
	cIMT mit GA	230 (52,2)	42 (44,2)
	fehlend	29 (6,6)	6 (6,3)
Re. ACC	1 Winkel	384 (87,1)	83 (87,4)
	3 Winkel	18 (4,1)	3 (3,2)
	4 Winkel	9 (2,0)	1 (1,1)
	fehlend	30 (6,8)	8 (8,4)
Li. ACC	1 Winkel	382 (86,6)	84 (88,4)
	3 Winkel	27 (6,1)	4 (4,2)
	4 Winkel	1 (0,2)	0 (0,0)
	fehlend	31 (7,0)	7 (7,4)
Re. Bulbus	durchgeführt	380 (86,2)	86 (90,5)
	fehlend	61 (13,8)	9 (9,5)
Li. Bulbus	durchgeführt	371 (84,1)	83 (87,4)
	fehlend	70 (15,9)	12 (12,6)
Re. ACI	durchgeführt	366 (83,0)	82 (86,3)
	fehlend	75 (17,0)	13 (13,7)
Li. ACI	durchgeführt	358 (81,2)	82 (86,3)
	fehlend	83 (18,8)	13 (13,7)

*cIMT ohne GA=Es liegen Messwerte zu mindestens einem der 6 Gefäße ohne Gefäßalter vor;
cIMT mit GA=Es liegen mindestens 6 cIMT-Messwerte vor und jeweils ein Gefäßalter für die rechte und linke A. carotis communis sowie ein Gesamt-Gefäßalter; Re=rechts; Li=links*

Der Median und die Perzentilen des Maximal- und Mittelwerts der cIMT-Untersuchung der einzelnen Gefäße sind in Tabelle 17 angegeben. Auf die Angabe von p-Werten wurde verzichtet (s. 3.4). Auffallend sind die deutlich höheren cIMT-Messwerte des rechten und linken Bulbus im Vergleich zu den anderen beiden Gefäßregionen. Folglich konnte bei beiden Geschlechtern die Diagnose eines Endorganschadens bei der cIMT-Untersuchung des Bulbus deutlich häufiger gestellt werden, was bei der ACI am seltensten der Fall war.

Tabelle 17:
Ergebnisse der cIMT-Untersuchung

		Geschlecht			
		männlich		weiblich	
		Median	%	Median	%
		(25./75.Perzentil)		(25./75.Perzentil)	
Re. ACC	Maximalwert	1,02 (0,87/1,20)		0,96 (0,86/1,16)	
	Mittelwert	0,82 (0,72/0,97)		0,81 (0,68/0,94)	
	- GA	68 (59/81)		67 (56/80)	
	- mit EOS		35,7		27,6
Li. ACC	Maximalwert	1,06 (0,87/1,28)		1,02 (0,86/1,16)	
	Mittelwert	0,84 (0,71/1,00)		0,82 (0,68/0,99)	
	- GA	69 (54/81)		71 (55/81)	
	- Mit EOS		41,1		33,0
Re. Bulbus	Maximalwert	1,55 (1,07/2,16)		1,35 (1,00/2,33)	
	Mittelwert	1,12 (0,83/1,55)		0,99 (0,80/1,55)	
	- Mit EOS		69,4		62,1
Li. Bulbus	Maximalwert	1,46 (1,06/2,22)		1,40 (1,09/2,05)	
	Mittelwert	1,07 (0,80/1,49)		1,07 (0,84/1,42)	
	- Mit EOS		65,1		70,5
Re. ACI	Maximalwert	0,98 (0,67/1,56)		0,88 (0,68/1,50)	
	Mittelwert	0,71 (0,47/1,10)		0,62 (0,48/0,98)	
	- Mit EOS		34,7		29,5
Li. ACI	Maximalwert	0,88 (0,67/1,36)		0,88 (0,67/1,17)	
	Mittelwert	0,67 (0,45/0,99)		0,60 (0,46/0,86)	
	- Mit EOS		35,2		23,2
Mittelwert der Mittelwerte		0,98 (0,83/1,22)		0,93 (0,79/1,17)	
	- GA	73 (61/81)		73 (63/81)	
	- mit EOS		67,2		52,8
Mittelwert der Maximalwerte		1,34 (1,12/1,68)		1,21 (1,04/1,64)	

Messwerte der cIMT in mm; Re.=rechts; Li.=links; GA=Gefäßalter (in Jahren); EOS=Endorganschaden

Die folgenden Abbildungen (s. Abbildung 14 bis Abbildung 20) dienen der Darstellung der Altersabhängigkeit der cIMT-Mittelwerte der/des rechten und linken ACC, Bulbus und ACI. Zwar deuten die eingefügten Regressionsgeraden für beide Geschlechter auf einen Anstieg der cIMT-Mittelwerte im Alter hin, das Bestimmtheitsmaß R^2 ist jedoch in allen Fällen gering. Weiterhin fällt auf, dass die cIMT-Messwerte des Bulbus und der ACI eine deutlich größere Streuung aufweisen als die der ACC. Dies ist bereits an dem niedrigeren IQR (Interquartilenabstand) der ACC in Tabelle 17 erkennbar.

Abbildung 14:
cIMT-Mittelwerte der re. ACC versus Alter

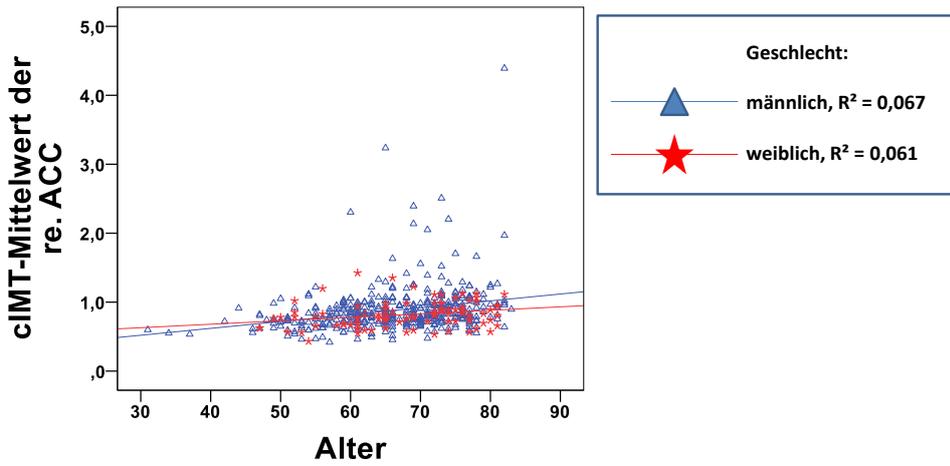


Abbildung 15:
cIMT-Mittelwerte der li. ACC versus Alter

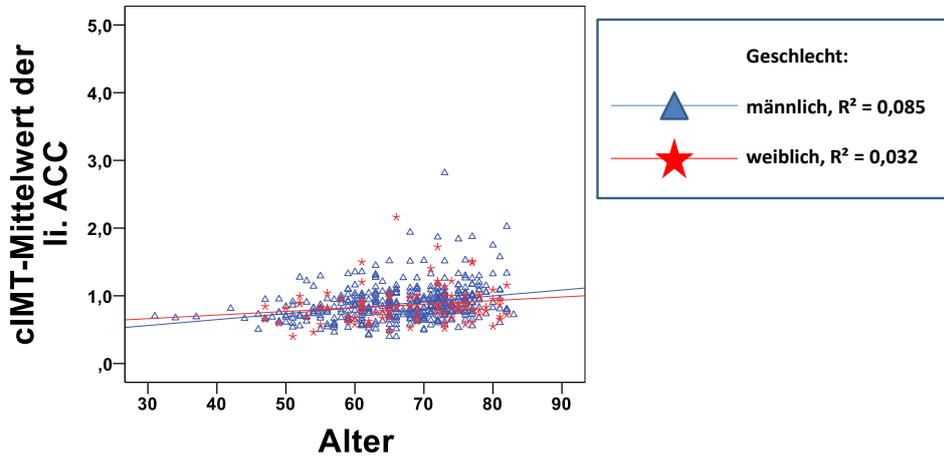


Abbildung 16:
cIMT-Mittelwerte des re. Bulbus versus Alter

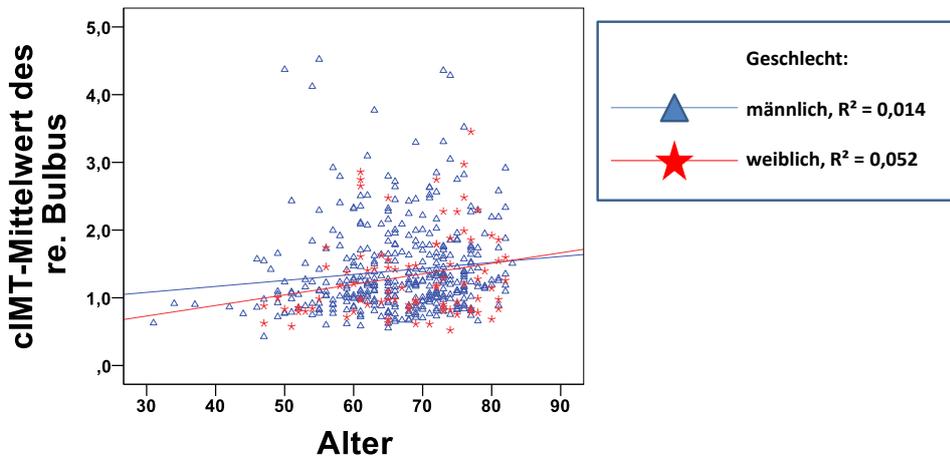


Abbildung 17:
cIMT-Mittelwerte des li. Bulbus versus Alter

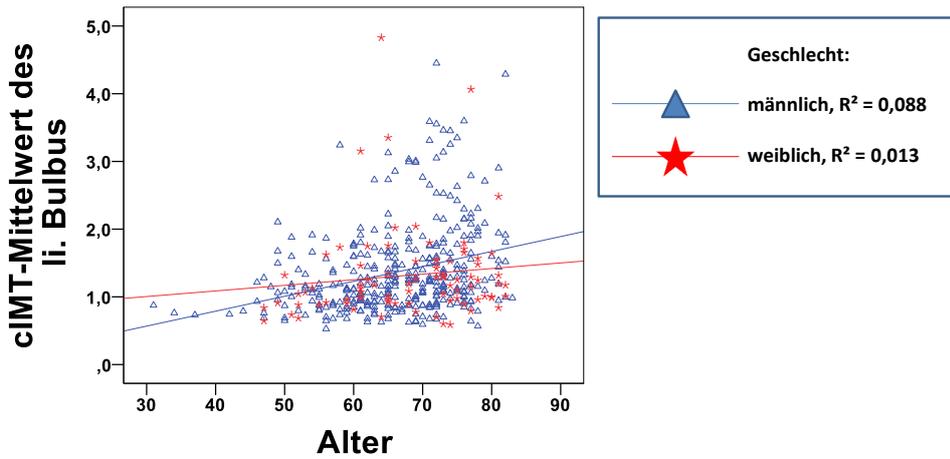


Abbildung 18:
cIMT-Mittelwerte der re. ACI versus Alter

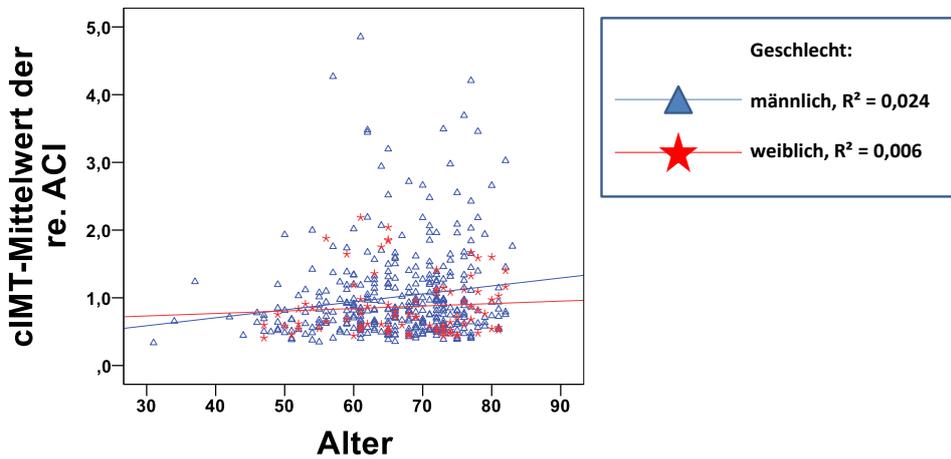


Abbildung 19:
cIMT-Mittelwerte der li. ACI versus Alter

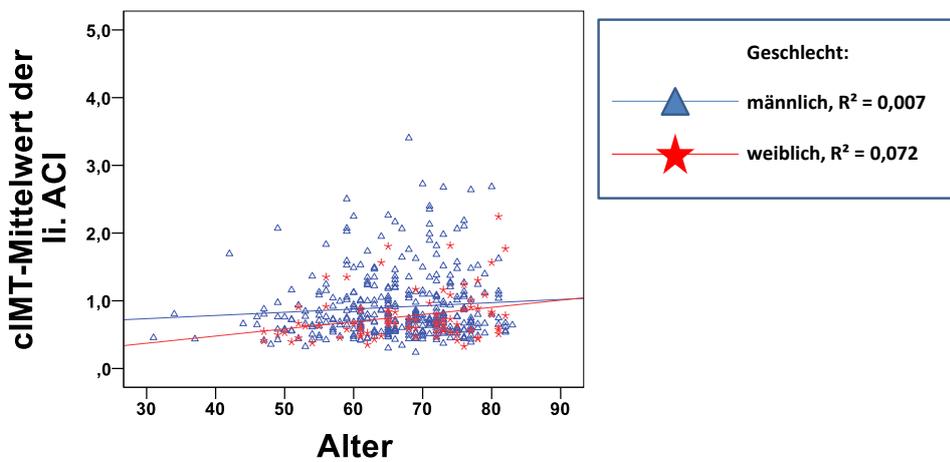
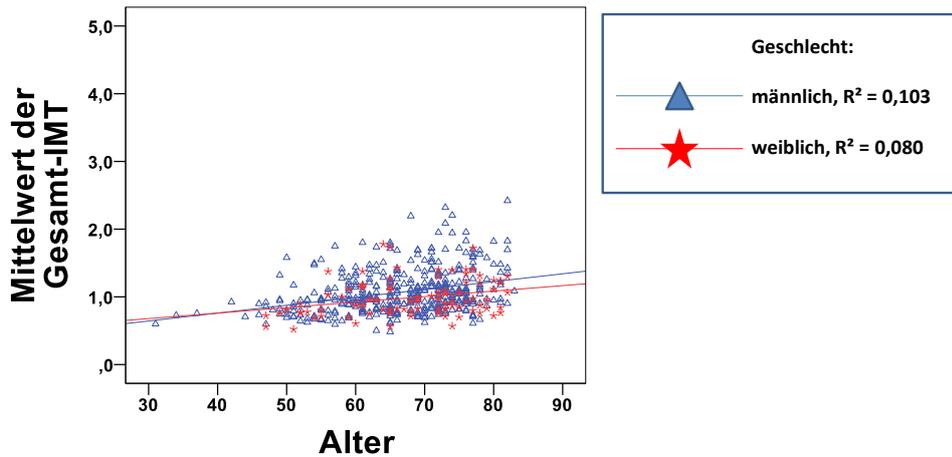
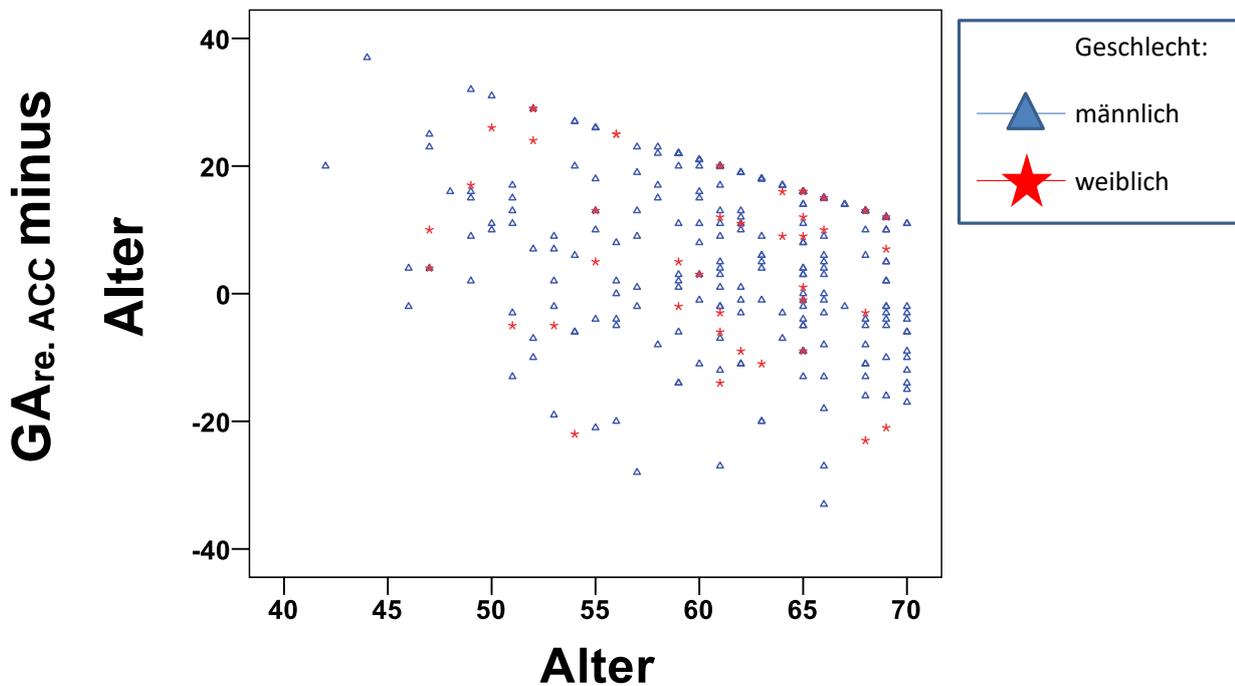


Abbildung 20:
cIMT-Mittelwerte der Gesamt-IMT versus Alter

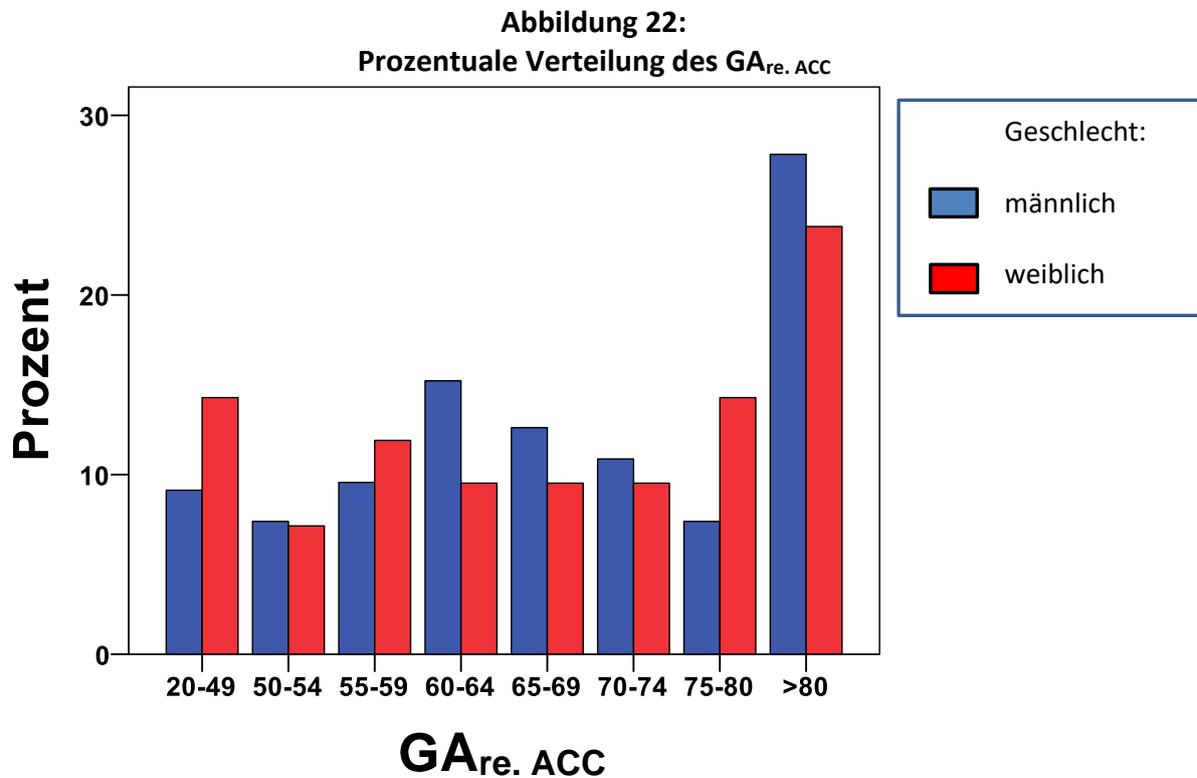


Um das Ausmaß der Gefäßwandalterung zu quantifizieren, wurde im Folgenden für jedes der 3 cIMT-GA die Differenz mit dem chronologischen Alter ermittelt (cIMT-GA minus Alter > 0 = Voralterung der Gefäße). Da das GA laut cIMT und somit auch die Differenz mit dem Alter ein Maximum besitzen, entsteht ein artifizielles Bild, wobei das Differenzmaximum anhand der Ansammlung von Fällen entlang einer abfallenden Linie in Abbildung 21 erkennbar ist (s. 3.4.).

Abbildung 21:
GA_{re. ACC} minus Alter versus Alter

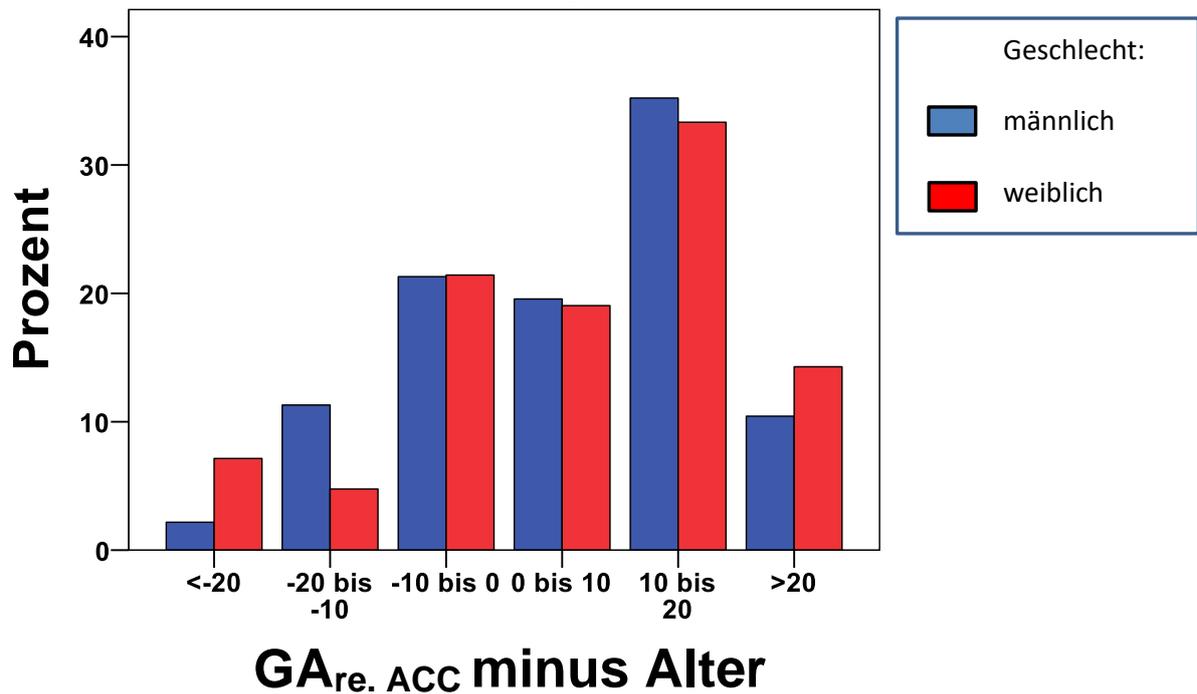


Das Balkendiagramm in Abbildung 22 verdeutlicht das häufige Vorkommen des $GA_{re. ACC}$ von „<80“ (23,8% bei Frauen, 27,8% bei Männern), während die restlichen GA recht ausgeglichen verteilt sind.

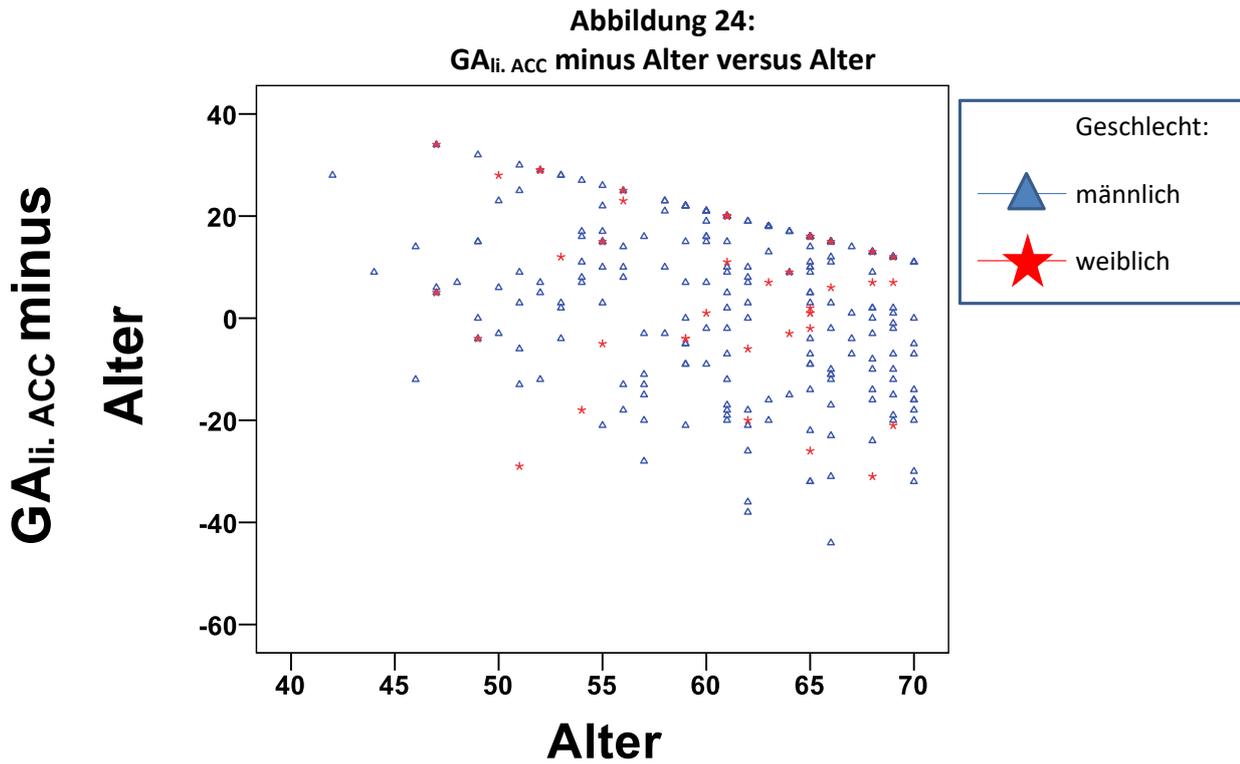


Der Vergleich mit dem Alter in Abbildung 23 zeigt schließlich, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten (65,2%) und Patientinnen (66,7%) laut cIMT-Mittelwert der rechten ACC vorgealterte Gefäße besitzen. An dieser Stelle sei nochmals erwähnt, dass das cIMT-GA von „>80“ auf „81“ gesetzt wurde. Somit können nur Teilnehmer mit einem Alter von unter 61 Jahren in die Kategorie „>20“ gelangen.

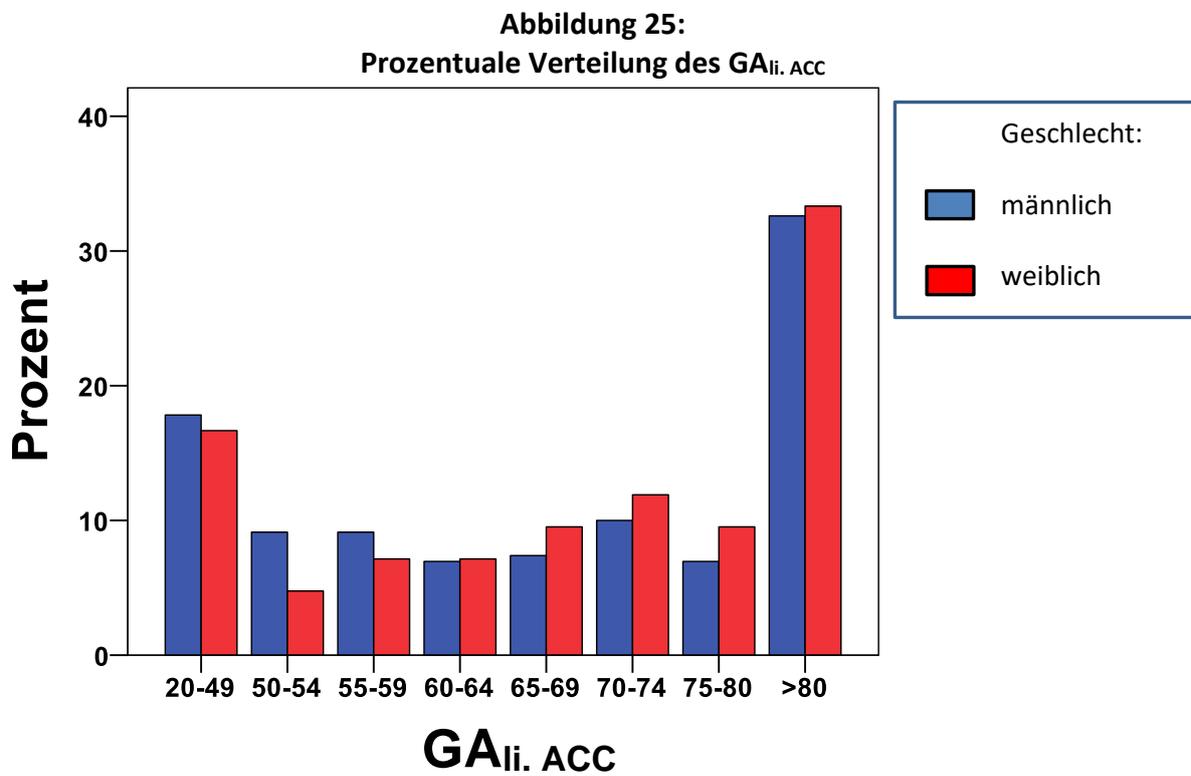
Abbildung 23:
Prozentuale Verteilung von $GA_{re. ACC}$ minus Alter



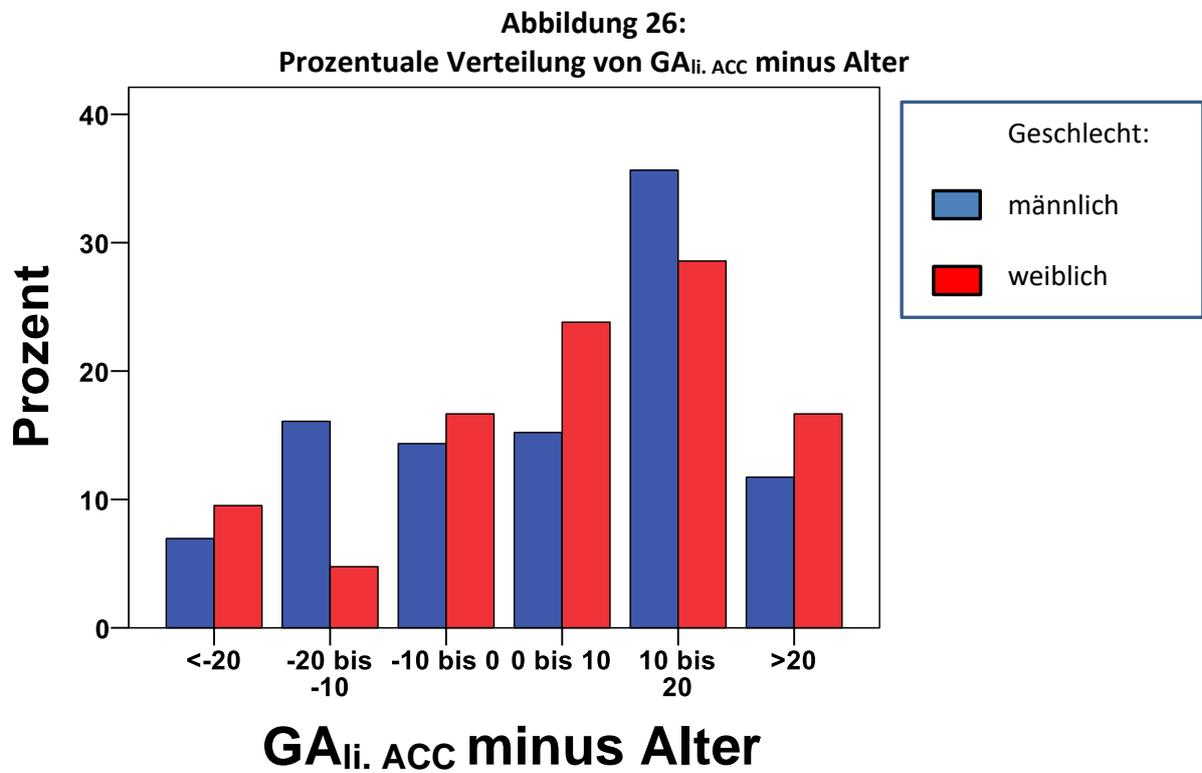
Bei der Analyse des GA der linken ACC zeigt sich ein sehr ähnliches Bild wie bei der Auswertung des GA der rechten ACC. So ist auch hier bei der Auftragung der Differenz von GA und Alter gegen das Alter eine Anhäufung von Fällen entlang der Linie des Differenzmaximums erkennbar (s. Abbildung 24).



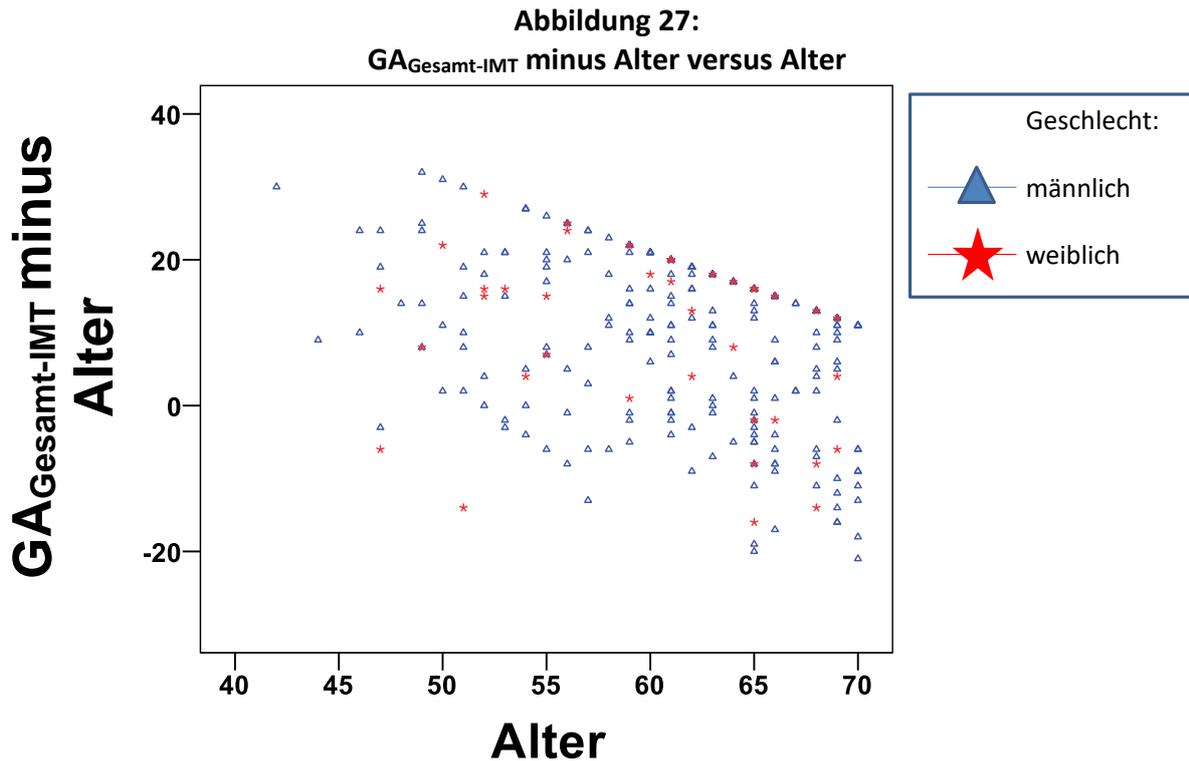
Im Vergleich zum GA der rechten ACC wurden beim GA der linken ACC mehr Patienten der Kategorie des Gefäßalterminimums (16,7% der Frauen; 17,8% der Männer) bzw. -maximums (33,3% der Frauen, 32,6% der Männer) zugeordnet (s. Abbildung 25).



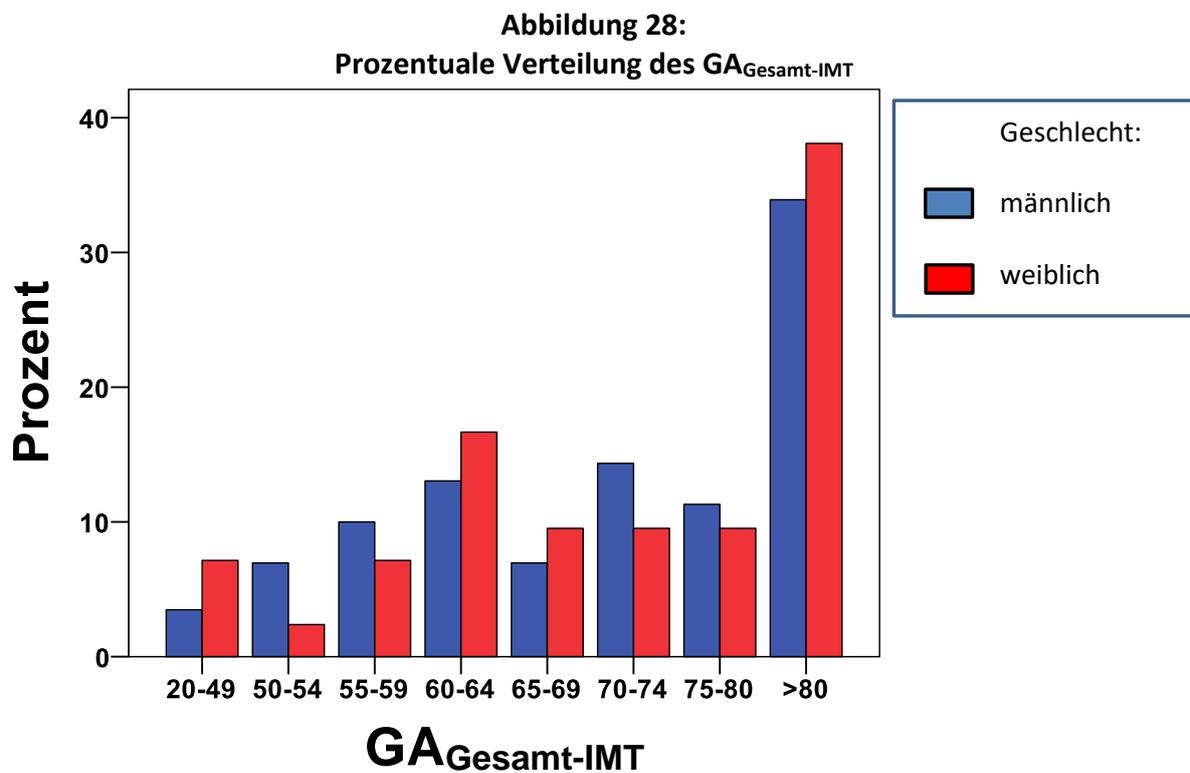
Der Vergleich mit dem Alter zeigt auch beim GA der linken ACC ein deutliches Überwiegen der Patienten mit vorgealterten Gefäßen (69,0% der Frauen; 62,6% der Männer) (s. Abbildung 26).



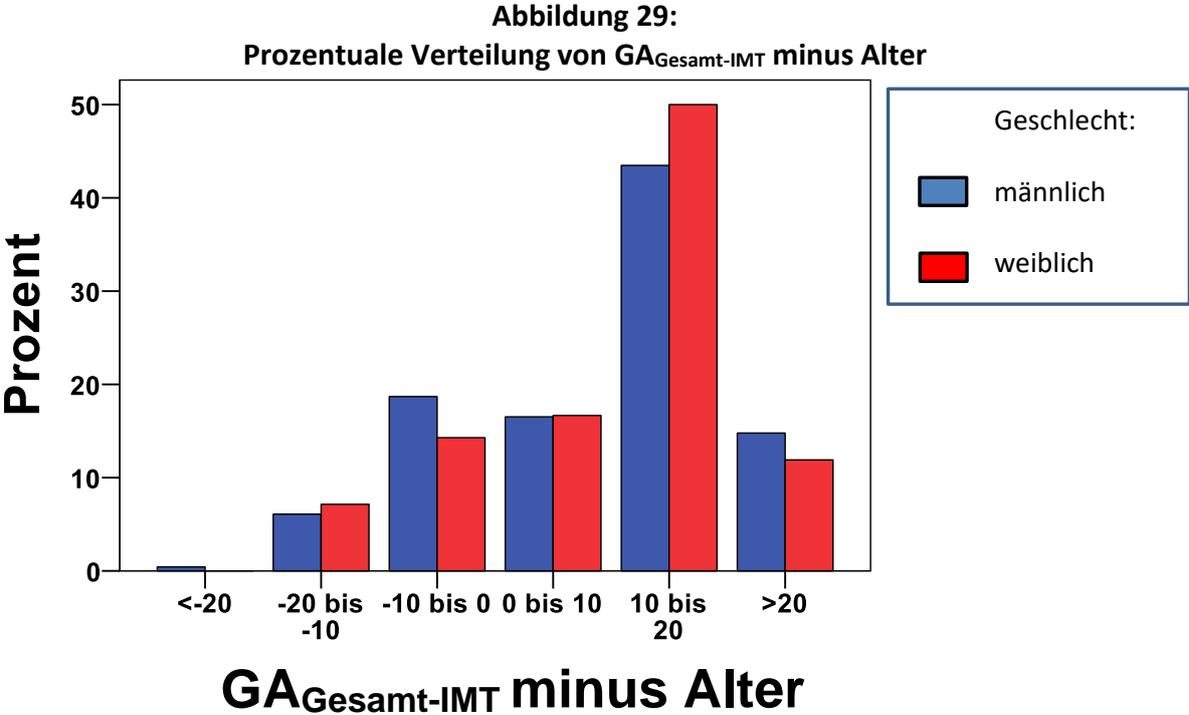
Wie bei den anderen beiden cIMT-GA zeigt sich auch beim GA der Gesamt-IMT eine Anhäufung von Fällen entlang der Linie des Gefäßaltermaximums (s. Abbildung 27).



Auffallend beim GA der Gesamt-IMT ist die noch stärkere Dominanz der Kategorie des Gefäßaltermaximums (38,1% der Frauen; 33,9% der Männer) im Vergleich zum GA der rechten bzw. linken ACC (s. Abbildung 28).



Im Vergleich zu den cIMT-Mittelwerten der rechten bzw. linken ACC ist der Gefäßstatus gemäß der Gesamt-IMT des cIMT-Kollektivs nochmals deutlich häufiger pathologisch ($GA_{\text{Gesamt-IMT}} \text{ minus Alter} > 0$) (s. Abbildung 29). So gehören 78,6% der Frauen und 74,8% der Männer zu den Kategorien mit vorgealterten Gefäßen.



4.3 VE-Kollektiv

Da auch die VE-Untersuchung nicht bei allen Studienteilnehmern durchgeführt wurde (93,7% der Männer; 88,4% der Frauen), beschreiben Tabelle 18 und Tabelle 19 separat das Kollektiv, welches sich der VE-Untersuchung unterzogen hat.

Tabelle 18:
Beschreibung der Patienten mit durchgeführter Vascular Explorer Untersuchung (Teil 1)

		Geschlecht	
		männlich	weiblich
		n (%)	n (%)
Alter [Jahre]	Gesamt	413 (100,0)	84 (100,0)
	<40	2 (0,5)	0 (0,0)
	40-49	13 (3,1)	3 (3,6)
	50-59	70 (16,9)	12 (14,3)
	60-69	157 (38,0)	28 (33,3)
	70-79	153 (37,0)	31 (36,9)
	≥80	18 (4,4)	10 (11,9)
Ethnizität	kaukasisch	408 (98,8)	82 (97,6)
	arabisch	3 (0,7)	1 (1,2)
	unbekannt	2 (0,5)	1 (1,2)
Indexereignis/Eingriff	CABG*	64 (15,5)	10 (11,9)
	PTCA*	294 (71,2)	54 (64,3)
	akuter MI	16 (3,9)	7 (8,3)
	akute MIs	39 (9,4)	13 (15,5)
KHK-Dauer [Jahre]	<10	304 (74,5)	69 (84,1)
	10-19	70 (17,2)	7 (8,5)
	≥20	34 (8,3)	6 (7,3)
Hypertonus [ja]		216 (52,3)	49 (58,3)
Glukosestoffwechselstörung	DM	163 (39,5)	30 (35,7)
	IGT	39 (9,4)	9 (10,7)
	IFG	80 (19,4)	15 (17,9)
	unbekannt	34 (8,2)	13 (15,5)
Fettstoffwechselstörung [ja]		345 (89,1)	72 (90,0)
Nierenfunktionsstörung	Stadium I	81 (19,8)	8 (9,6)
	Stadium II	241 (58,9)	46 (55,4)
	Stadium III	81 (19,8)	26 (31,3)
	Stadium IV	6 (1,5)	3 (3,6)
	Stadium V	0 (0,0)	0 (0,0)
Rauchstatus	Nie-Raucher	131 (31,7)	41 (48,8)
	Ex-Raucher	238 (57,6)	36 (42,9)
	Raucher	44 (10,7)	7 (8,3)

Ernährungsstatus	Untergewicht	2 (0,5)	0 (0,0)
	Normalgewicht	53 (12,9)	15 (18,1)
	Übergewicht	208 (50,6)	35 (42,2)
	Adipositas	148 (36,0)	33 (39,8)
Zentral Adipositas [ja]		244 (59,7)	64 (77,1)
Periphere Durchblutung	Normalbefund	226 (57,1)	61 (74,4)
	V.a. pAVK	39 (9,8)	8 (9,8)
	V.a.	131 (33,1)	13 (15,9)
	Mediasklerose		
Hs Troponin T	unter der NG	63 (16,4)	18 (23,7)
	Normbereich	250 (65,3)	48 (63,2)
	pathologisch	70 (18,3)	10 (13,2)

**=elektiv oder als Notfall; CABG (Coronary Artery Bypass Graft [engl.] = Koronararterienbypass; PTCA (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty [engl.] = Perkutane transluminale koronare Angioplastie; MI=Myokardinfarkt; MIs=Myokardischämie; SR=Sinusrhythmus; VHF=Vorhofflimmern; DM=Diabetes mellitus; IGT (Impaired Glucose Tolerance [engl.] = gestörte Glukosetoleranz; IFG (Impaired Fasting Glucose [engl.] = gestörte Nüchtern glukose; V.a.=Verdacht auf; pAVK=periphere arterielle Verschlusskrankheit; NG=Nachweisgrenze*

Tabelle 19:
Beschreibung der Patienten mit durchgeführter Vascular Explorer Untersuchung (Teil 2)

	Geschlecht				p
	männlich		weiblich		
	n	Median (25./75. Perzentil)	n	Median (25./75. Perzentil)	
Alter [Jahre]	413	68 (61/73)	84	69 (62/76)	,287
Body-Mass-Index [kg/m²]	411	28,6 (26,3/31,1)	83	28,9 (25,6/31,2)	,630
Gesamt-Cholesterin [mmol/l]	411	4,4 (3,9/5,1)	83	4,7 (4,2/5,4)	,002
HDL-Cholesterin [mmol/l]	256	1,1 (1,0/1,3)	83	1,3 (1,1/1,5)	,002
LDL-Cholesterin [mmol/l]	409	2,5 (2,1/3,1)	80	2,6 (2,3/3,3)	,134
Triglyzeride [mmol/l]	409	1,4 (1,0/2,0)	83	1,4 (1,1/2,1)	,470
Nüchtern glukose [mmol/l]	387	6,4 (5,7/7,5)	82	6,3 (5,7/7,2)	,762
2h Plasmaglukose [mmol/l]	409	6,9 (5,6/8,2)	47	7,3 (6,2/8,4)	,556
HbA1c [%]	409	5,7 (5,4/6,2)	83	5,8 (5,6/6,1)	,628
Kreatinin [µmol/l]	413	90 (81/104)	83	79 (68/90)	<,001
eGFR [mg/dl]	409	75,7 (62,2/86,6)	84	65,5 (53,6/81,1)	,013
Hs CRP [mg/dl]	384	0,12 (0,06/0,32)	76	0,23 (0,10/0,59)	,008
Hämoglobin [g/dl]	402	14,3 (13,7/15,0)	80	13,5 (12,6/14,1)	<,001
HsTroponin T [pg/ml]	413	7,7 (5,3/11,5)	84	6,2 (<5/10,7)	,024

HDL=High Density Lipoprotein; LDL=Low Density Lipoprotein; eGFR=berechnete glomeruläre Filtrationsrate, nach CKD-EPI-Formel für Weiße; Hs CRP=hochsensitiver C-reaktives Protein-Assay; Hs Troponin T=hochsensitiver Troponin T-Assay

Die Ergebnisse der VE-Untersuchung sind in Tabelle 20 dargestellt, wobei ebenfalls die p-Werte für den Vergleich zwischen Männern und Frauen sowie die altersadjustierten p-Werte (falls möglich, s. 3.4) angegeben sind. Die Tabelle enthält zusätzlich die Anzahl an Studienteilnehmern, die laut PWVcf einen Endorganschaden aufweisen. Für die Erklärung der geringeren Anzahl im Falle der PWVao, der PWVcf und dem GA_{PWVao} s. 3.2.2. Während sich im Falle der PWVao und PWVcf (nach Altersadjustierung) keine signifikanten Geschlechterunterschiede zeigten, war der AIX bei Frauen signifikant höher als bei Männern.

Tabelle 20:
Ergebnisse der VE-Untersuchung

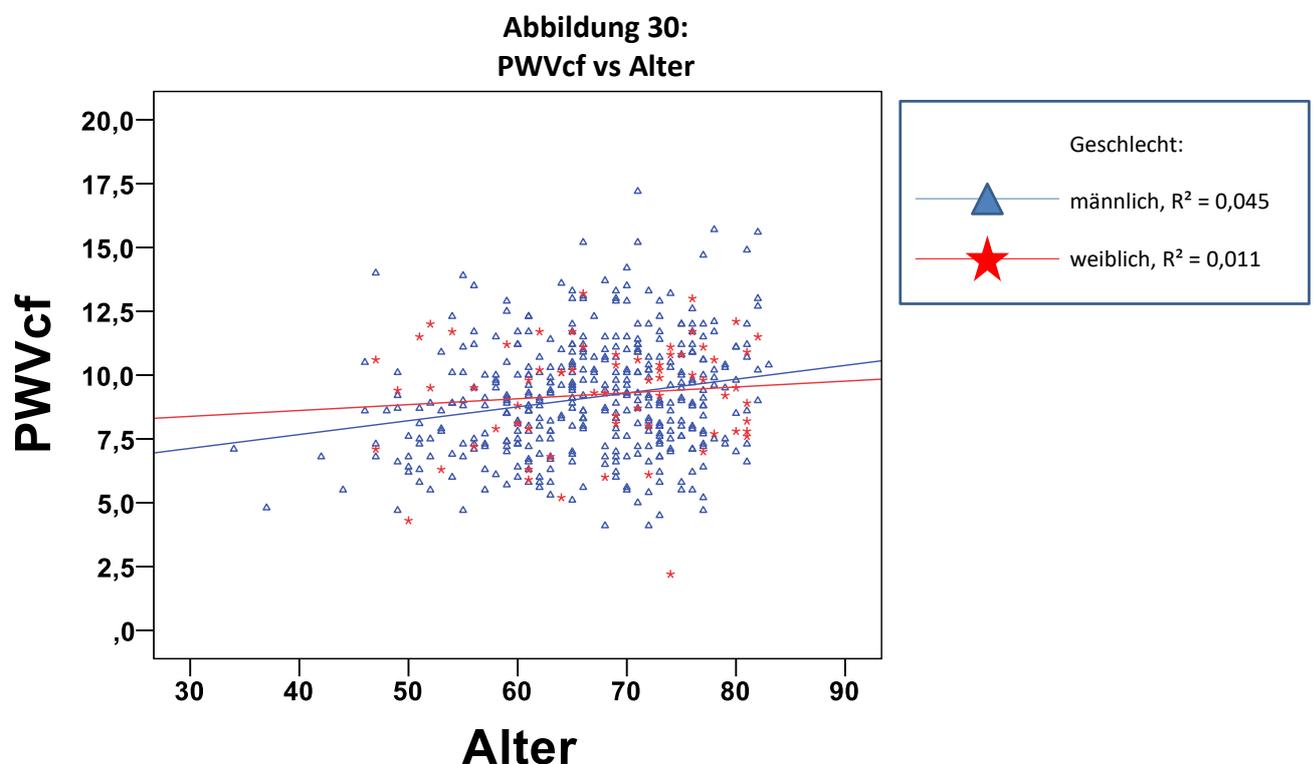
		Geschlecht				p	p*
		männlich		weiblich			
		n	Median (25./75. Perzentil)	n	Median (25./75. Perzentil)		
Re. Arm	SBD	416	138 (129/150)	85	139 (128/159)	,824	,164
	MAD	416	104 (94/114)	85	104 (94/115)	,786	,459
	DBD	416	81 (76/89)	85	79 (74/85)	,119	,117
	PD	416	56 (49/66)	85	61 (49/75)	,193	,002
Li. Arm	SBD	416	143 (132/155)	85	146 (132/165)	,591	,076
	MAD	416	105 (101/115)	85	113 (101/122)	,134	,169
	DBD	416	83 (78/90)	85	82 (76/89)	,930	,342
	PD	416	58 (50/69)	85	63 (52/79)	,013	,003
Re. US	SBD	398	182 (164/199)	85	178 (161/196)	,569	,249
	MAD	398	123 (111/135)	85	122 (111/135)	,729	,982
	DBD	397	88 (79/97)	85	85 (78/95)	,221	,690
	PD	397	91 (79/105)	85	93 (75/105)	,736	,286
Li. US	SBD	402	173 (158/191)	85	172 (158/190)	,740	,963
	MAD	402	120 (108/132)	85	119 (107/131)	,709	,929
	DBD	402	85 (77/93)	85	81 (73/89)	,012	,157
	PD	402	88 (75/102)	85	91 (78/102)	,405	,282
Aorta	SBD	413	134 (122/147)	84	137 (124/160)	,367	,032
	MAD	414	104 (94/114)	85	104 (94/115)	,815	,481
	DBD	414	81 (76/89)	85	79 (74/85)	,111	,108
	PD	413	51 (42/63)	84	61 (47/73)	,063	<,001
	AD	413	13 (9/21)	84	20 (13/27)	<,001	<,001
Herzfrequenz		414	60 (53/65)	85	60 (56/67)	,717	,083
AIX	AIXbr	413	6 (-17/31)	84	30 (2/45)	,001	<,001
	AIXao	413	27 (20/35)	84	34 (26/39)	,001	<,001
	- GA_{AIXao}	413	67 (51/100)	84	72 (52/95)	,412	
	AIXao75	413	28 (21/37)	84	36 (27/42)	,001	,002

PWV	PWVba	414	13,5 (11,8/15,3)	85	13,4 (11,7/15,7)	,915	
	- GA_{PWVba}	414	62 (41/75)	85	61 (38/78)	,984	
	PWVao	401	8,1 (7,2/9,2)	67	8,5 (7,5/9,4)	,050	,758
	- GA_{PWVao}	401	61 (50/70)	67	62 (53/66)	,762	
	PWVcf	401	9,0 (7,5/10,5)	67	9,5 (7,9/10,8)	,035	,770
	- Mit EOS	139		29		,173	,226
	- Ohne EOS	262		38			

*p**=altersadjustierter *p*-Wert

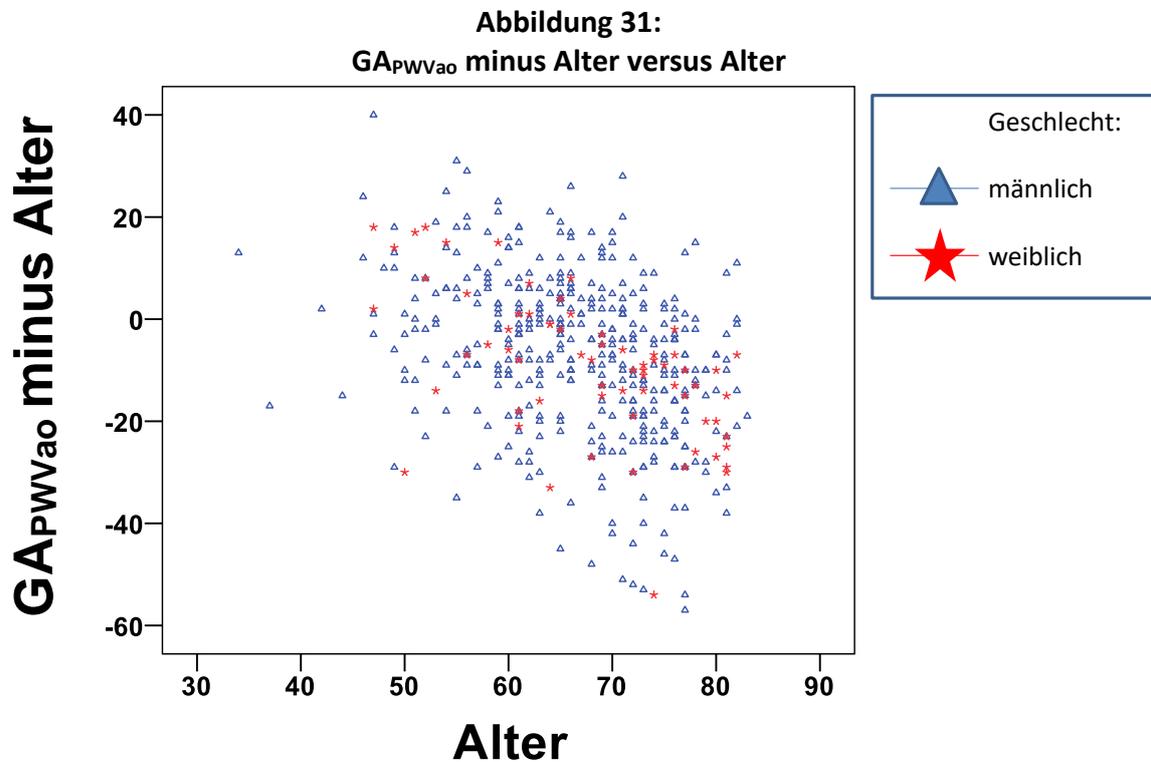
SBD=systolischer Blutdruck; *MAD*=mittlerer arterieller Druck; *DBD*=diastolischer Blutdruck Pulsdruck; *US*=Unterschenkel; *AD*=Augmentationsdruck; *AIXbr*=brachialer Augmentationsindex; *AIXao*=aortaler Augmentationsindex; *AIXao75*=aortaler Augmentationsindex normiert auf eine Herzfrequenz von 75 Schlägen/Minute; *PWVba*=brachiale Pulswellengeschwindigkeit; *PWVao*=aortale Pulswellengeschwindigkeit; *PWVcf*=carotis-femoralis Pulswellengeschwindigkeit; *EOS*=Endorganschaden

In Abbildung 30 ist die Verteilung der *PWVcf* über das Alter dargestellt. Zwar deuten die Regressionsgeraden für beide Geschlechter auf einen Anstieg der *PWVcf* im Alter hin, jedoch ist das Bestimmtheitsmaß R^2 in beiden Fällen gering.



Wie bereits für das cIMT-GA wurde auch für die VE-GA jeweils die Differenz mit dem Alter ermittelt (VE-GA minus Alter > 0 = Voralterung der Gefäße). Diese wurde in Abbildung 31 für die GA_{PWVao} gegen das Alter aufgetragen. Es ist für beide Geschlechter ein Abwärtstrend

erkennbar. Dabei zeigt die Mehrheit der Patienten/innen bis zu einem Alter von ca. 70 Jahren einen vorgealterten Gefäßstatus, während die über 70-jährigen mehrheitlich einen verjüngten Gefäßstatus aufweisen.



Die prozentuale Verteilung des $GA_{PWV_{ao}}$ ist in Abbildung 32 dargestellt. Dabei fällt auf, dass die hohen Gefäßalter („70-74“, „75-80“, „>80“) bei beiden Geschlechtern am geringsten vertreten sind. Dafür zeigte sich bei Frauen das Maximum bei einem mittleren Gefäßalter („60-64“) und bei Männern beim jüngsten Gefäßalter („20-49“).

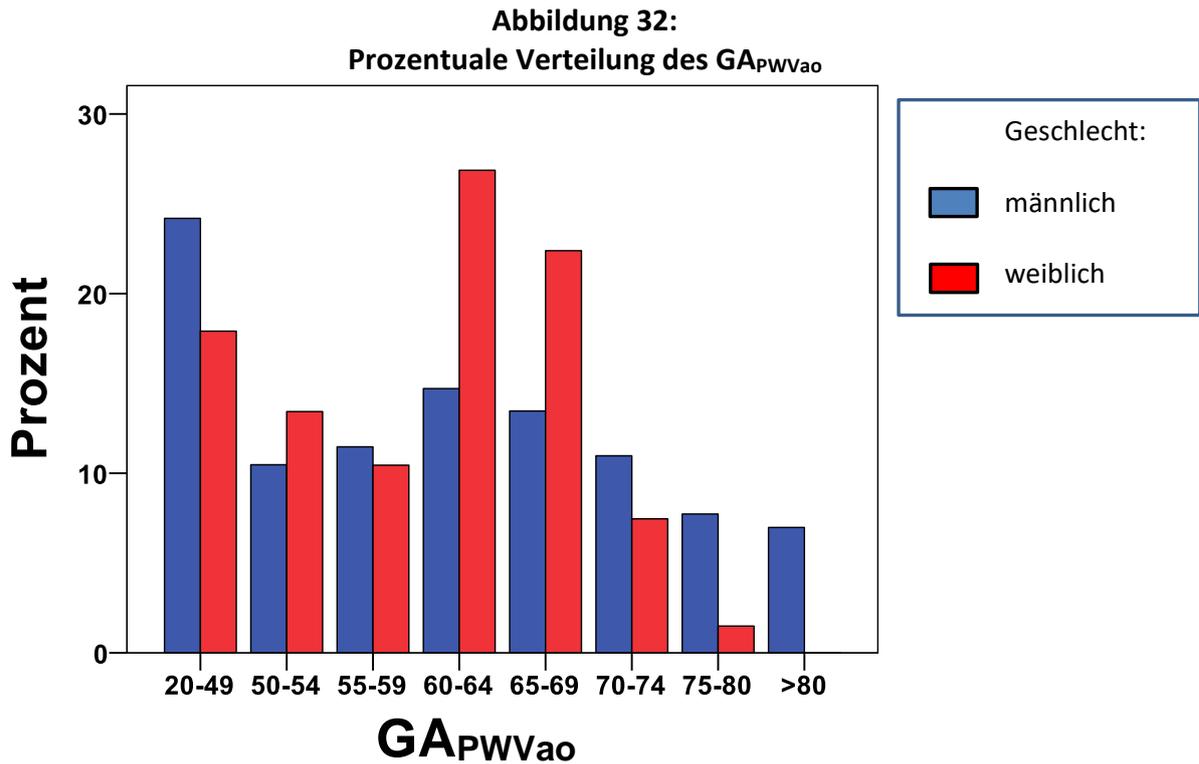
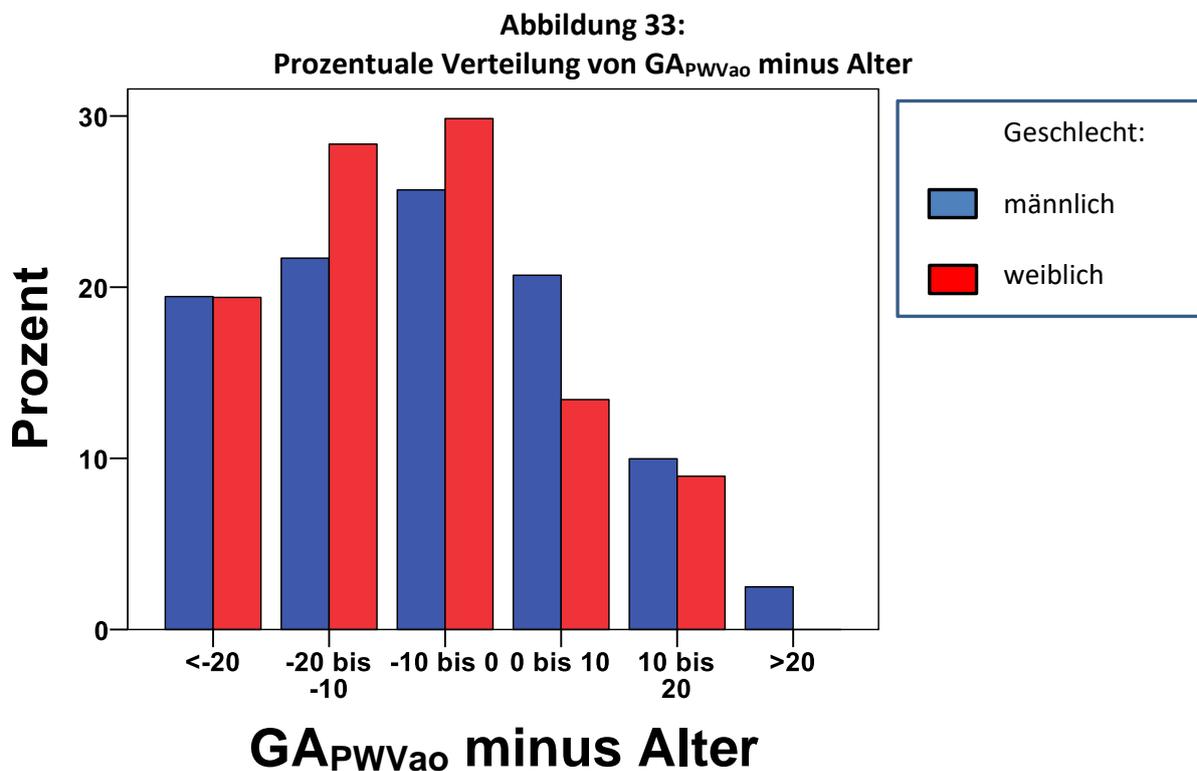
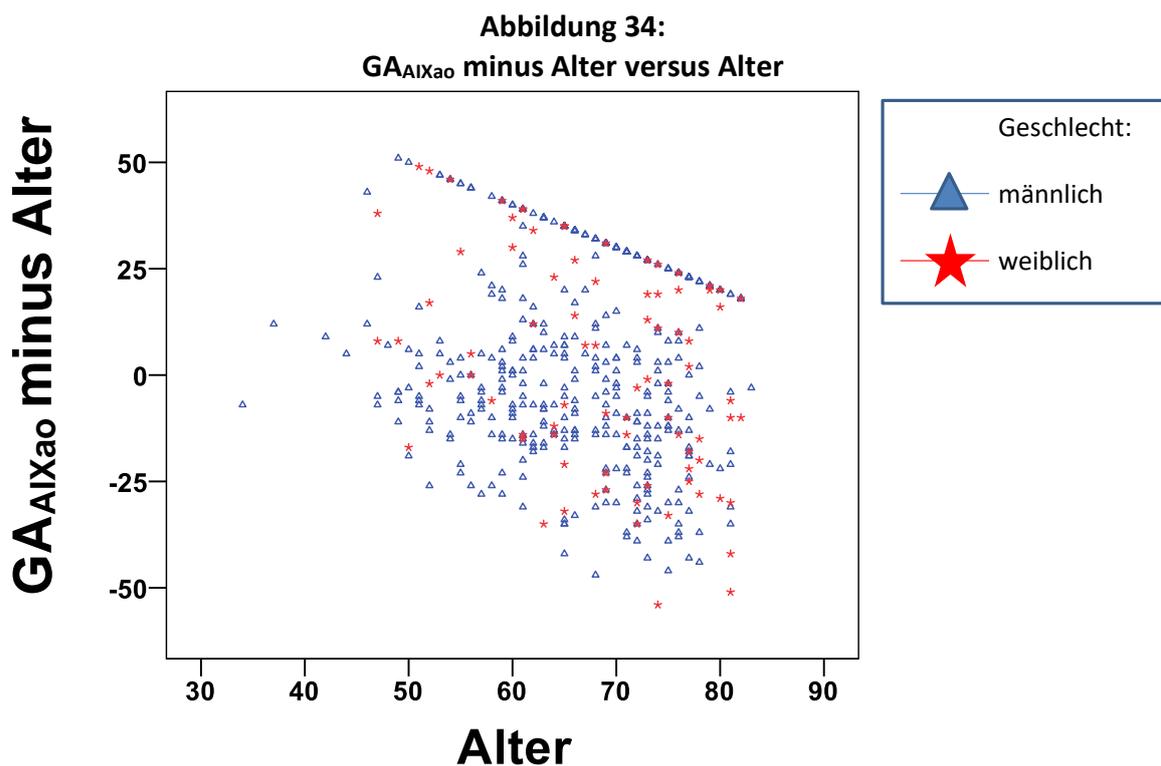


Abbildung 33 verdeutlicht, dass die Mehrheit der Patienten (66,8%) und Patientinnen (77,6%) laut der PWVao einen im altersvergleich verjüngten Gefäßstatus („<-20“, „-20 bis -10“, „-10 bis 0“) aufweisen.

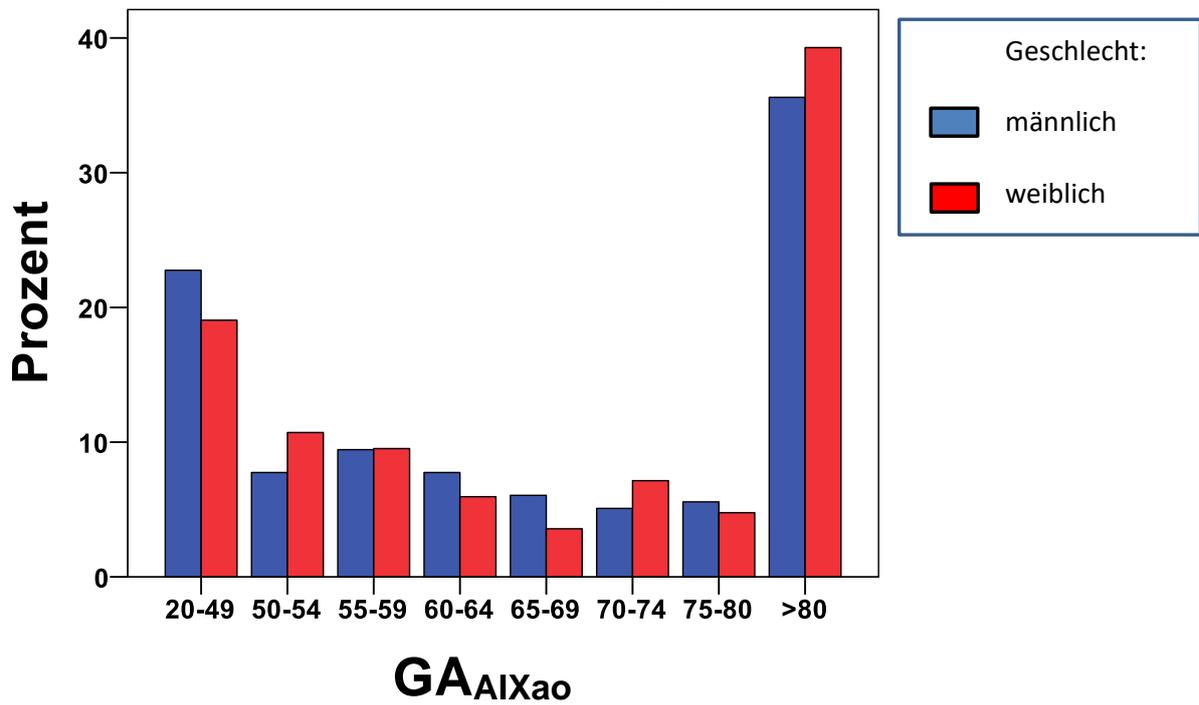


Da das Gefäßalter der VE-Untersuchung wie auch das der cIMT-Untersuchung einen Minimal- und Maximalwert besitzt, lässt sich das Streudiagramm in Abbildung 34 nur begrenzt interpretieren. Die Ansammlung von Fällen entlang einer Linie am oberen Bildrand kommt durch das Gefäßaltermaximum von 100 Jahren zustande. Im Vergleich zu den Streudiagrammen der anderen VE-GA ist diese Ansammlung besonders stark ausgeprägt. Der AIXao ist daher auffallend häufiger pathologisch als die anderen Gefäßsteifigkeitsparameter der VE-Untersuchung.



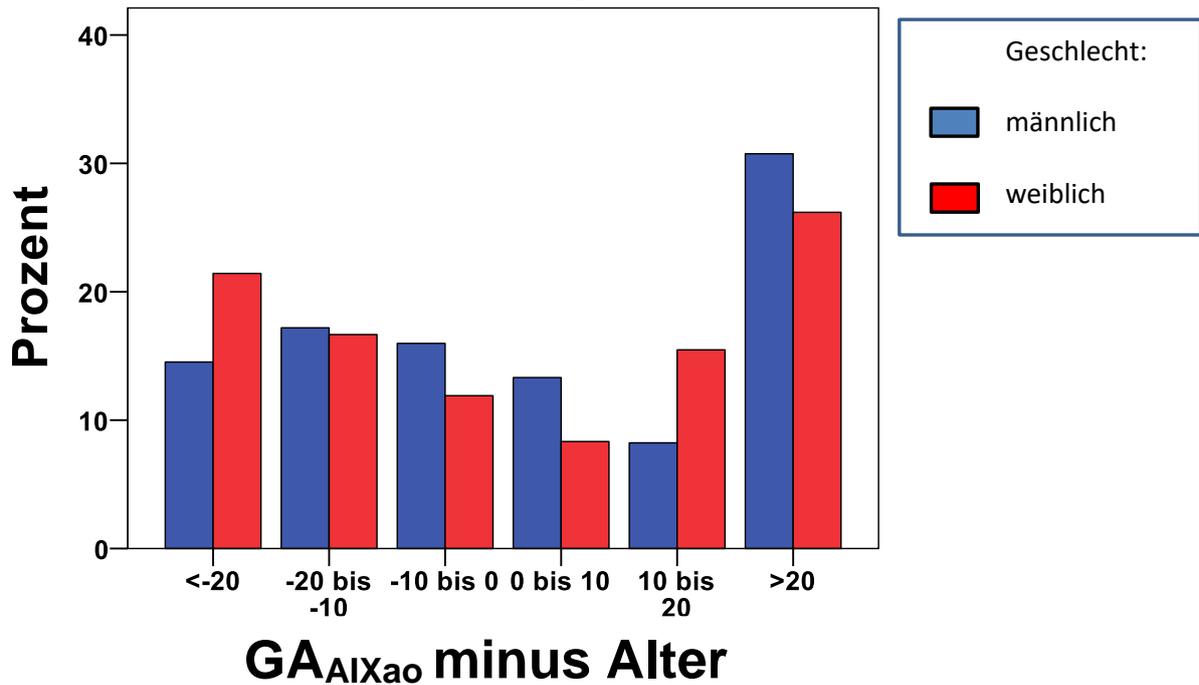
Die starke Häufung der Fälle mit einem hohen GA_{AIXao} („>80“) sowohl bei Männern als auch bei Frauen ist in Abbildung 35 erkennbar.

Abbildung 35:
Prozentuale Verteilung des GA_{AIXao}

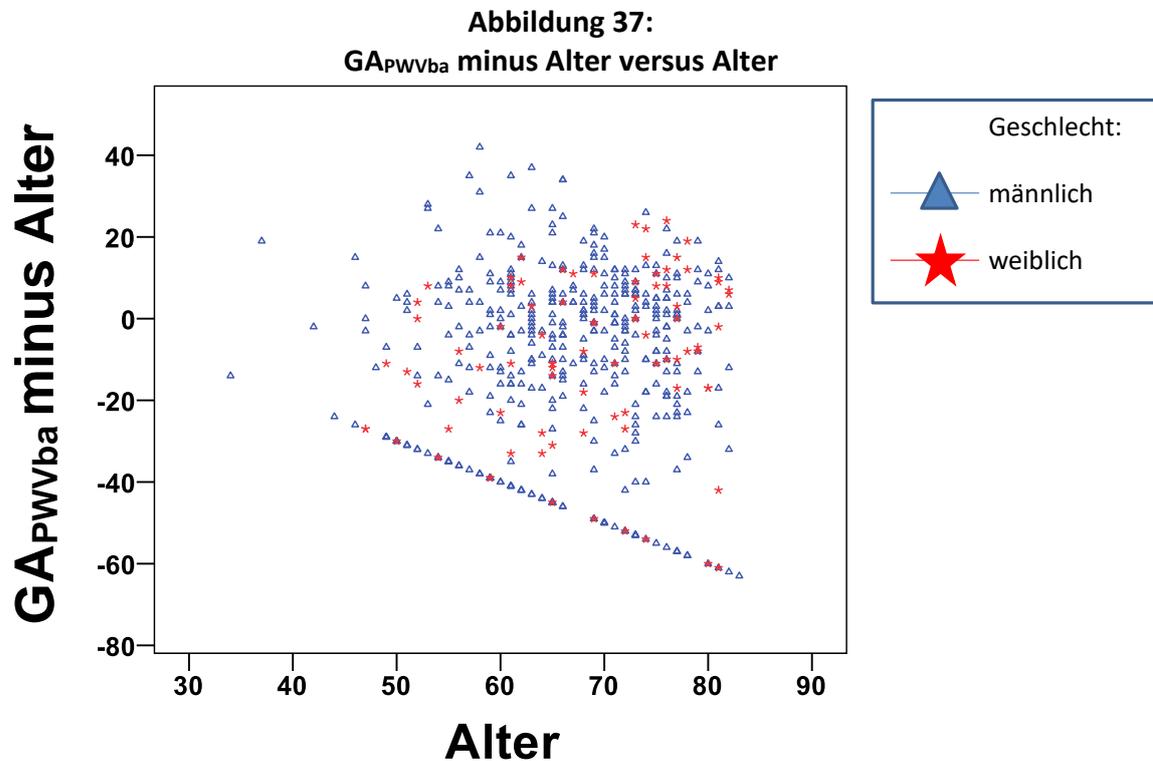


Der vermehrte Nachweis von Patienten/innen mit vorgealterten Gefäßen laut AIXao wird nochmals durch die Verteilung in Abbildung 36 verdeutlicht. Bei Frauen war das GA in 50,0% der Fälle höher als das Alter („0 bis 10“, „10 bis 20“, „>20“), bei Männern in 52,3% der Fälle.

Abbildung 36:
Prozentuale Verteilung von GA_{AIXao} minus Alter

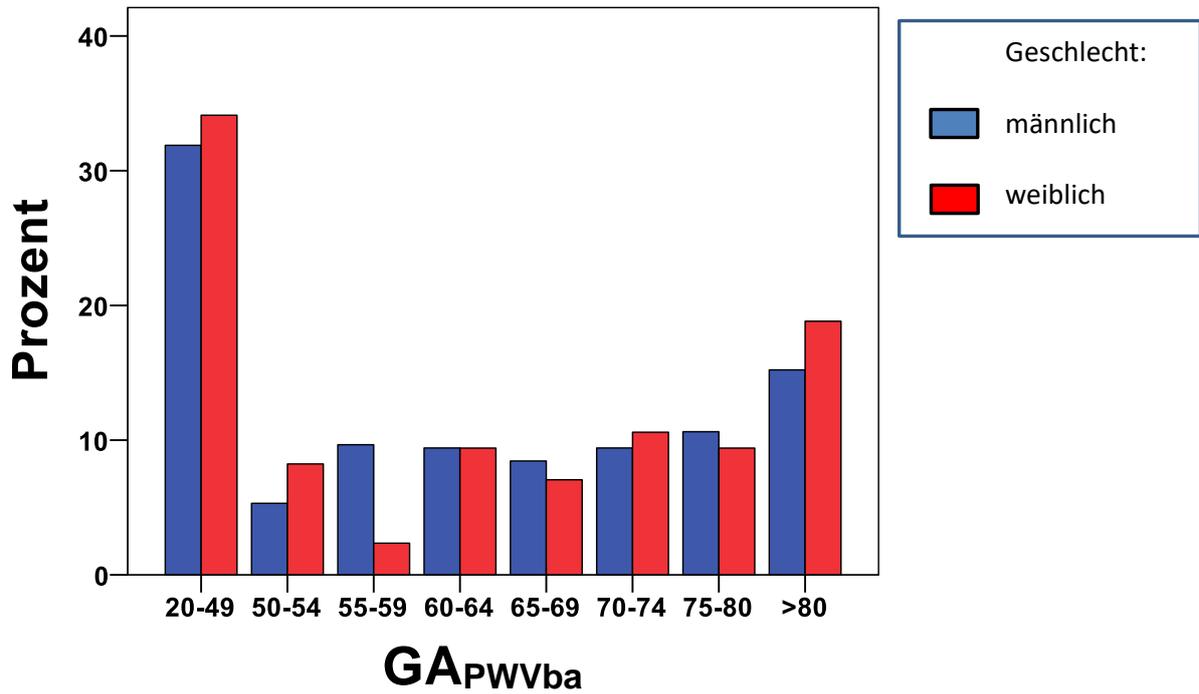


Im Gegensatz zu den vorigen beiden GA zeigt sich im Streudiagramm des GA_{PWVba} minus dem Alter gegen das Alter eine deutliche Ansammlung von Fällen entlang einer Linie, welche das Differenzminimum repräsentiert (s. Abbildung 37). Weiterhin lässt sich bei Betrachtung der Fälle außerhalb der genannten Linie kein Abwärtstrend erkennen.



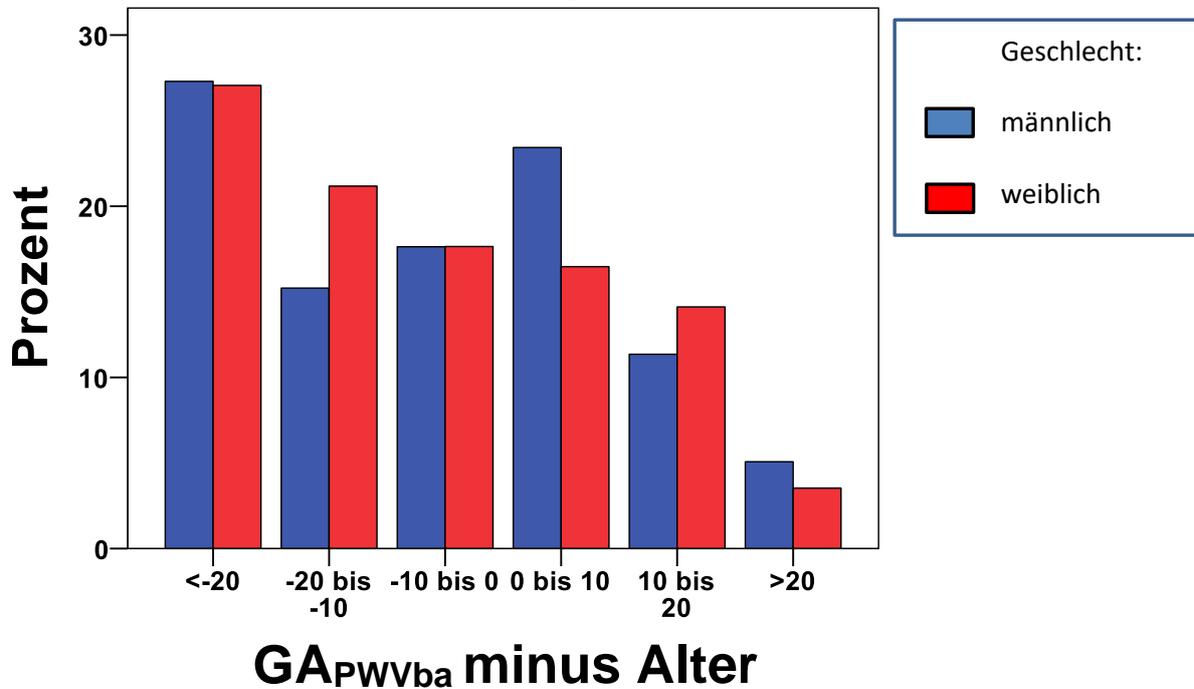
Der hohe Anteil an Fällen mit dem niedrigsten GA laut PWVba („20-49“) wird noch deutlicher in Abbildung 38 erkennbar. Zu dieser Kategorie zählen 34,1% der Frauen und 31,9% der Männer.

Abbildung 38:
Prozentuale Verteilung des GA_{PWVba}



Der Vergleich mit dem Alter zeigt in Abbildung 39, dass die Mehrheit der Patienten (60,1%) und Patientinnen (65,9%) laut GA_{PWVba} einen verjüngten Gefäßstatus aufweisen.

Abbildung 39:
Prozentuale Verteilung von GA_{PWVba} minus Alter



4.4 Korrelationsanalyse

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Korrelationsanalyse nach Spearman tabellarisch dargestellt. Die Analyse untersucht den Zusammenhang der Messergebnisse und GA-Berechnungen sowohl zwischen VE- und cIMT-Untersuchung als auch innerhalb der jeweiligen Untersuchung. Zunächst sind in Tabelle 21 die Korrelationskoeffizienten zwischen den cIMT-GA und den VE-GA zu sehen.

Insgesamt zeigten sich nur sehr geringe Korrelationen zwischen den Gefäßaltern der beiden Untersuchungen (vgl. Tabelle 11), auch wenn einige davon das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ erreichten.

Tabelle 21:
Spearman-Korrelationen der cIMT-GA mit den VE-GA

		GA _{re. ACC}	GA _{li. ACC}	GA _{Gesamt-IMT}
GA_{PWVao}	Rho	,075	,106	,087
	n	248	248	248
GA_{AIxao}	Rho	,079	,155*	,127*
	n	262	262	262
GA_{PWVba}	Rho	,056	,133*	,136*
	n	263	263	263

**=Korrelation auf dem 0,05 Niveau signifikant*

In Tabelle 22 und Tabelle 23 sind jeweils die Korrelationen der cIMT-GA und der VE-GA untereinander zu sehen. Diese waren in allen Fällen hochsignifikant ($p < 0,01$). Allerdings fällt auf, dass das Gefäßalter laut PWVba lediglich eine geringe Korrelation mit den anderen beiden Gefäßaltern der Vascular Explorer-Untersuchung besitzt. Im Gegensatz dazu zeigten sich zwischen den Gefäßaltern der cIMT-Untersuchung sehr ähnliche Korrelationskoeffizienten, die als gering einzustufen sind.

Tabelle 22:
Spearman-Korrelationen der VE-GA

		GA _{PWVao}	GA _{AIxao}	GA _{PWVba}
GA_{PWVao}	Rho	1,000	,569**	,221**
	N	468	468	468
GA_{AIxao}	Rho	,569**	1,000	,200**
	N	468	497	497
GA_{PWVba}	Rho	,221**	,200**	1,000
	n	468	497	499

***=Korrelation auf dem 0,01 Niveau signifikant*

Tabelle 23:
Spearman-Korrelationen der cIMT-GA

		GA_{re. ACC}	GA_{li. ACC}	GA_{Gesamt-IMT}
GA_{re. ACC}	Rho	1,000	,446**	,440**
	n	272	272	272
GA_{li. ACC}	Rho	,446**	1,000	,477**
	n	272	272	272
GA_{Gesamt-IMT}	Rho	,440**	,477**	1,000
	n	272	272	272

***=Korrelation auf dem 0,01 Niveau signifikant*

Im Folgenden sind die Korrelationen derjenigen cIMT- und VE-Messwerte dargestellt, mit denen eine GA-Berechnung erfolgte (s. Tabelle 24). Wie auch im Falle der Gefäßalter (s. Tabelle 21) fanden sich hier nur sehr niedrige Korrelationskoeffizienten zwischen den beiden Untersuchungen, die im Vergleich etwas häufiger signifikant waren.

Tabelle 24:
Spearman-Korrelationen der cIMT-Messwerte mit den VE-Messwerten

		Re. ACC Mittelwert	Li. ACC Mittelwert	Gesamt-IMT
PWVao	Rho	,085	,087	,153**
	n	443	442	444
AIxao	Rho	,084	,092*	,115*
	n	469	469	471
PWVba	Rho	,131**	,168**	,164**
	n	471	471	473

**=Korrelation auf dem 0,05 Niveau signifikant; **=Korrelation auf dem 0,01 Niveau signifikant*

Bei der Korrelationsanalyse der Mittelwerte der cIMT-Untersuchung fanden sich durchgehend hochsignifikante Korrelationen (s. Tabelle 25). Einzige Ausnahme davon stellte die Korrelation zwischen dem Mittelwert der rechten ACC und der linken ACI dar, die lediglich auf dem 0,05-Niveau signifikant war. Bemerkenswert ist, dass der Korrelationskoeffizient mit dem gleichseitigen Gefäß stets höher ist als der Koeffizient mit demselben Gefäß der gegenüberliegenden Seite. Zudem besitzen dieselben Gefäße beider Seiten stets die Korrelation mit dem höchsten Koeffizienten, mit Ausnahme des rechten Bulbus und der rechten ACI. Die hohen Korrelationskoeffizienten der Gesamt-IMT mit den übrigen cIMT-Messwerten erklären sich dadurch, dass ihr Wert aus den sechs anderen cIMT-Mittelwerten berechnet wird. Es lässt sich festhalten, dass sich die Korrelationskoeffizienten zwischen dem Gefäßalter (s. Tabelle 23) und zwischen den Messwerten (s. Tabelle 25) der cIMT-Untersuchung nicht bedeutend unterscheiden.

Tabelle 25:
Spearman-Korrelationen der cIMT-Messwerte

		Re. ACC MW	Li. ACC MW	Re. Bulbus MW	Li. Bulbus MW	Re. ACI MW	Li. ACI MW	Gesamt- IMT
Re. ACC	Rho	1,000	,463**	,341**	,201**	,234**	,099*	,483**
MW	n	499	497	464	453	446	439	499
Li. ACC	Rho	,463**	1,000	,217**	,324**	,122**	,141**	,473**
MW	n	497	499	464	453	447	440	499
Re. Bulbus	Rho	,341**	,217**	1,000	,363**	,389**	,231**	,741**
MW	n	464	464	466	453	446	439	466
Li. Bulbus	Rho	,201**	,324**	,363**	1,000	,246**	,246**	,686**
MW	n	453	453	453	454	438	440	454
Re. ACI	Rho	,234**	,122**	,389**	,246**	1,000	,289**	,623**
MW	n	446	447	446	438	448	432	448
Li. ACI	Rho	,099*	,141**	,231**	,246**	,289**	1,000	,505**
MW	n	439	440	439	440	432	440	440
Gesamt- IMT	Rho	,483**	,473**	,741**	,686**	,623**	,505**	1,000
	n	499	499	466	454	448	440	501

*=Korrelation auf dem 0,05 Niveau signifikant; **=Korrelation auf dem 0,01 Niveau signifikant

MW = Mittelwert

Zwischen den Messwerten der VE-Untersuchung waren ausnahmslos alle Korrelationen hochsignifikant (s. Tabelle 26). Die hohen Korrelationskoeffizienten zwischen der PWVao bzw. PWVcf und dem AIXao deuten auf den physiologischen Zusammenhang zwischen Pulswellengeschwindigkeit und Augmentation hin (s. 2.2.5.1). Der Korrelationskoeffizient von 1,0 zwischen der PWVao und der PWVcf liegt darin begründet, dass die VE-Software die PWVcf unmittelbar aus der gemessenen PWVao ableitet (s. 3.2.2). Wie schon im Falle der Gefäßalter, fällt auch bei den Messwerten auf, dass die PWVba deutlich geringere Korrelationskoeffizienten mit den anderen Parametern aufweist.

Tabelle 26:
Spearman-Korrelationen der VE-Messwerte

		PWVao	AIXao	PWVba	PWVcf
PWVao	Rho	1,000	,588**	,216**	1,000**
	n	468	468	468	468
AIXao	Rho	,588**	1,000	,191**	,590**
	n	468	497	497	468
PWVba	Rho	,216**	,191**	1,000	,219**
	n	468	497	499	468
PWVcf	Rho	1,000**	,590**	,219**	1,000
	n	468	468	468	468

***=Korrelation auf dem 0,01 Niveau signifikant*

Als letztes wurde untersucht, ob die Korrelation zwischen dem Messwert der einen Untersuchung und dem GA der anderen Untersuchung (s. Tabelle 27 und Tabelle 28) höher ist als die Korrelation zwischen den beiden GA (s. Tabelle 21). Dies würde bedeuten, dass die Übertragung des Messwerts in ein GA zu einem Verlust der Vorhersagekraft für das GA der anderen Untersuchung führt. Im Falle der VE-Untersuchung zeigte sich, dass die VE-Messwerte vergleichbare Korrelationskoeffizienten mit den cIMT-GA aufweisen wie die GA_{VE} (vgl. Tabelle 21 und Tabelle 27) und auch die Signifikanztestung zum selben Ergebnis kommt. Ähnliches ergab sich für die cIMT-Untersuchung (vgl. Tabelle 21 und Tabelle 28).

Tabelle 27:
Spearman-Korrelationen der VE-Messwerte mit den cIMT-GA

		$GA_{re. ACC}$	$GA_{li. ACC}$	$GA_{Gesamt-IMT}$
PWVao	Rho	,068	,102	,078
	n	248	248	248
AIXao	Rho	,090	,158*	,128*
	n	262	262	262
PWVba	Rho	,038	,132*	,124*
	n	263	263	263

***=Korrelation auf dem 0,01 Niveau signifikant*

Tabelle 28:
Spearman-Korrelationen der cIMT-Messwerte mit den VE-GA

		Re. ACC Mittelwert	Li. ACC Mittelwert	Gesamt-IMT
GA_{PWVao}	Rho	,087	,097	,096
	n	248	248	248
GA_{AIxao}	Rho	,095	,153*	,117
	n	262	262	262
GA_{PWVba}	Rho	,069	,139*	,152*
	n	263	263	263

**=Korrelation auf dem 0,05 Niveau signifikant*

4.5 Lineare Regressionsanalyse

Die folgenden Tabellen zeigen die Ergebnisse der alters- und geschlechtsadjustierten linearen Regressionsanalyse der Gesamt-IMT (s. Tabelle 29), der PWVcf (s. Tabelle 30) und der Differenz aus GA_{Gesamt-IMT} und Alter (s. Tabelle 31). Auf die Gesamt-IMT hatten sowohl das Alter als auch das Geschlecht einen signifikanten Einfluss. So erhöhte ein Anstieg um eine Altersdekade die Gesamt-IMT um 0,11 mm (95% KI 0,08 bis 0,14) während Frauen im Vergleich zu Männern eine um 0,10 mm (95% KI -0,16 bis -0,03) kleinere Gesamt-IMT aufwiesen.

Tabelle 29:
Lineare Regressionsanalyse für die Gesamt-IMT

	Schätzer (95%KI)	t-Wert	p
*MAD/10 [mmHg]	0,01 (0,00 bis 0,03)	1,53	,127
**Altersdekade	0,11 (0,08 bis 0,14)	7,38	<,001
*LDL-HDL-Quotient	0,00 (-0,04 bis 0,03)	-0,18	,856
*Taillenumfang/10 [cm]	0,13 (-0,09 bis 0,35)	1,13	,259
*Rauchen	0,06 (-0,03 bis 0,15)	1,26	,210
***Weibl. Geschlecht	-0,10 (-0,16 bis -0,03)	-2,78	,005
*DM	0,00 (-0,05 bis 0,06)	0,10	,924
*IFG	0,05 (-0,02 bis 0,12)	1,53	,126
*Statine	-0,05 (-0,13 bis 0,02)	-1,50	,134
*log Hs-CRP [mg/dl]	0,00 (-0,02 bis 0,03)	0,20	,840
*KHK-Dauer/10 [Jahre]	0,03 (-1,93 bis 0,07)	0,20	,050

Alters- und geschlechtsadjustiert; **Geschlechtsadjustiert; *Altersadjustiert*

Im Gegensatz dazu waren im Falle der PWVcf der mittlere arterielle Druck, das Alter, Rauchen und die KHK-Dauer signifikante Regressoren. Ein Anstieg des MAD um 10 mmHg erhöhte die PWVcf um 0,60 m/s (95% KI 0,47 bis 0,72) und eine um 1 höhere Altersdekade erhöhte sie um 0,49 m/s (95% KI 0,27 bis 0,71), während das aktive Rauchen eine Erhöhung

um 0,86 m/s (95% KI 0,20 bis 1,53) und eine um 10 Jahre längere KHK-Dauer eine Erhöhung um 0,27 m/s (95% KI 0,01 bis 0,54) bewirkten.

Tabelle 30:
Lineare Regressionsanalyse für die PWVcf

	Schätzer (95%KI)	t-Wert	p
*MAD/10 [mmHg]	0,60 (0,47 bis 0,72)	9,33	<,001
**Altersdekade	0,49 (0,27 bis 0,71)	4,32	<,001
*LDL-HDL-Quotient	0,05 (-0,21 bis 0,31)	0,38	,707
*Taillenumfang/10 [cm]	-1,20 (-2,88 bis 0,48)	-1,40	,161
*Rauchen	0,86 (0,20 bis 1,53)	2,55	,011
***Weibl. Geschlecht	0,08 (-0,48 bis 0,65)	0,29	,769
*DM	0,36 (-0,05 bis 0,76)	1,73	,083
*IFG	-0,09 (-0,60 bis 0,41)	-0,37	,712
*Statine	-0,20 (-0,74 bis 0,33)	-0,75	,455
*log Hs-CRP [mg/dl]	0,15 (-0,03 bis 0,33)	1,60	,109
*KHK-Dauer/10 [Jahre]	0,27 (0,01 bis 0,54)	2,04	,041

*Alters- und geschlechtsadjustiert; **Geschlechtsadjustiert; ***Altersadjustiert

In der Regressionsanalyse für die Differenz aus $GA_{\text{Gesamt-IMT}}$ und Alter (als Maß der Voralterung) erwies sich lediglich das Alter als signifikanter Regressor. Der Anstieg um eine Altersdekade reduzierte die Differenz aus $GA_{\text{Gesamt-IMT}}$ und Alter um 6,67 Jahre (95% KI -8,33 bis -5,00). Dies bedeutet, dass die vaskuläre Voralterung mit steigendem Alter der EUROASPIRE IV-Patienten nachlässt.

Tabelle 31:
Lineare Regressionsanalyse für die Differenz aus $GA_{\text{Gesamt-IMT}}$ und Alter

	Schätzer (95%KI)	t-Wert	p
*MAD/10 [mmHg]	0,14 (-0,75 bis 1,02)	0,31	,760
**Altersdekade	-6,67 (-8,33 bis -5,00)	-7,85	<,001
*LDL-HDL-Quotient	1,10 (-0,49 bis 2,68)	1,36	,174
*Taillenumfang/10 [cm]	-0,99 (-10,77 bis 8,79)	-0,20	,843
*Rauchen	2,74 (-0,70 bis 6,17)	1,56	,119
***Weibl. Geschlecht	0,37 (-2,92 bis 3,67)	0,22	,825
*DM	-0,68 (-3,18 bis 1,82)	-0,53	,593
*IFG	1,32 (-1,61 bis 4,25)	0,88	,378
*Statine	-1,46 (-4,72 bis 1,79)	-0,88	,378
*log Hs-CRP [mg/dl]	-0,34 (-1,47 bis 0,79)	-0,59	,558
*KHK-Dauer/10 [Jahre]	1,74 (-0,13 bis 3,61)	1,82	,069

*Alters- und geschlechtsadjustiert; **Geschlechtsadjustiert; ***Altersadjustiert

4.6 Zensierte lineare Regressionsanalyse

Da das Gefäßalter laut Gesamt-IMT ein unteres und oberes Maximum besitzt, wurde in diesem Fall eine zensierte lineare Regressionsanalyse durchgeführt (s. Tabelle 32). Dabei zeigte lediglich das Alter einen signifikanten Zusammenhang mit dem $GA_{\text{Gesamt-IMT}}$. So erhöhte ein Anstieg um eine Altersdekade das Gefäßalter um 5,19 Jahre (95% KI 2,67 bis 7,71). Folglich lässt die vaskuläre Voralterung laut $GA_{\text{Gesamt-IMT}}$ mit steigendem Alter nach.

Tabelle 32:
Zensierte lineare Regressionsanalyse für das $GA_{\text{Gesamt-IMT}}$

	Schätzer (95%KI)	t-Wert	p
*MAD/10 [mmHg]	-0,29 (-1,64 bis 1,05)	-0,43	0,669
**Altersdekade	5,19 (2,67 bis 7,71)	4,04	<,001
*LDL-HDL-Quotient	1,19 (-1,27 bis 3,64)	0,95	,343
*Taillenumfang/10 [cm]	-0,77 (-15,57 bis 14,04)	-0,10	,919
*Rauchen	3,59 (-1,65 bis 8,82)	1,34	,179
***Weibl. Geschlecht	1,07 (-3,96 bis 6,11)	0,42	,676
*DM	-1,46 (-5,26 bis 2,35)	-0,75	,453
*IFG	1,85 (-2,62 bis 6,32)	0,81	,417
*Statine	-2,31 (-7,36 bis 2,75)	-0,90	0,371
*log Hs-CRP [mg/dl]	-0,48 (-2,22 bis 1,27)	-0,54	0,592
*KHK-Dauer/10 [Jahre]	2,66 (-0,29 bis 5,60)	1,77	0,077

*Alters- und geschlechtsadjustiert; **Geschlechtsadjustiert; ***Altersadjustiert

4.7 Binäre logistische Regression

Für die Diagnose eines Endorganschadens laut Gesamt-IMT und laut PWVcf wurde eine Kreuztabelle angefertigt (s. Tabelle 33) und jeweils eine binäre logistische Regression durchgeführt. Die Ergebnisse der Regressionsanalysen sind in Tabelle 34 und Tabelle 35 dargestellt. In der Kreuztabelle ist besonders der hohe Anteil von 42,1% der Probanden auffallend, die zwar laut der cIMT einen Endorganschaden aufweisen, jedoch nicht laut PWVcf. Zum gleichen Ergebnis kamen beide Untersuchungen hingegen in 47,7% der Fälle.

Tabelle 33:
Kreuztabelle zur Diagnose eines Endorganschadens laut cIMT und PWVcf (Anzahl (%))

		Endorganschaden laut cIMT	
Endorganschaden laut PWVcf		ja	nein
Ja		105 (23,6)	45 (10,1)
Nein		187 (42,1)	107 (24,1)

Die Regressionsanalyse für die Diagnose eines Endorganschadens laut Gesamt-IMT ergab für das Alter und das Geschlecht einen signifikanten Zusammenhang (s. Tabelle 34). So erhöhte ein Anstieg um eine Altersdekade das relative Risiko um das 2,06-fache [95% KI 1,65 bis 2,60]. Das weibliche Geschlecht zeigte im Vergleich zum männlichen Geschlecht ein etwa halb so hohes Risiko (0,47 [95% KI 0,29 bis 0,77]).

Tabelle 34:
Binäre logistische Regression für die Diagnose eines Endorganschadens
laut Gesamt-IMT (n=501)

	OR (95%KI)	z-Wert	p
*MAD/10 [mmHg]	1,06 (0,92 bis 1,22)	0,84	,403
**Altersdekade	2,06 (1,65 bis 2,60)	6,27	<,001
*LDL-HDL-Quotient	1,22 (0,94 bis 1,61)	1,46	,143
*Taillenumfang/10 [cm]	2,42 (0,48 bis 12,54)	1,06	,287
*Rauchen	1,76 (0,92 bis 3,48)	1,67	,095
***Weibl. Geschlecht	0,47 (0,29 bis 0,77)	-3,02	,003
*DM	0,99 (0,66 bis 1,47)	-0,06	,951
*IFG	1,12 (0,68 bis 1,86)	0,43	,670
*Statine	0,82 (0,47 bis 1,40)	-0,72	,475
*log Hs-CRP [mg/dl]	0,99 (0,83 bis 1,19)	-0,13	,900
*KHK-Dauer/10 [Jahre]	1,14 (0,87 bis 1,53)	0,92	,359

*Alters- und geschlechtsadjustiert; **Geschlechtsadjustiert; ***Altersadjustiert

Im Gegensatz zur Gesamt-IMT zeigte sich für die Diagnose eines Endorganschadens laut PWVcf für den MAD, für das Alter und für die KHK-Dauer ein signifikanter Zusammenhang (s. Tabelle 35). So erhöhte ein Anstieg des MAD um 10 mmHg das Risiko um das 1,56-fache [95% KI 1,35 bis 1,82], ein Anstieg um eine Altersdekade das Risiko um das 1,49-fache [95% KI 1,19 bis 1,88] und eine um 10 Jahre längere KHK-Dauer das Risiko um das 1,29-fache [95% KI 1,00 bis 1,66].

Tabelle 35:
Binäre logistische Regression für die Diagnose eines Endorganschadens
laut PWVcf (n=468)

	OR (95%KI)	z-Wert	p
*MAD/10 [mmHg]	1,56 (1,35 bis 1,82)	5,84	<,001
**Altersdekade	1,49 (1,19 bis 1,88)	3,41	<,001
*LDL-HDL-Quotient	0,96 (0,74 bis 1,24)	-0,30	,767
*Taillenumfang/10 [cm]	0,29 (0,05 bis 1,59)	-1,41	,159
*Rauchen	1,48 (0,76 bis 2,85)	1,17	,241
***Weibl. Geschlecht	1,41 (0,82 bis 2,40)	1,24	,214
*DM	1,34 (0,90 bis 1,99)	1,45	,149
*IFG	1,10 (0,67 bis 1,80)	0,39	,698
*Statine	0,65 (0,39 bis 1,09)	-1,66	,097
*log Hs-CRP [mg/dl]	1,15 (0,97 bis 1,38)	1,58	,115
*KHK-Dauer/10 [Jahre]	1,29 (1,00 bis 1,66)	1,97	,048

Alters- und geschlechtsadjustiert; **Geschlechtsadjustiert; *Altersadjustiert*

5. Diskussion

5.1 Studienpopulation

5.1.1 Herkunft

Die 501 Studienteilnehmer, die sich der cIMT-Untersuchung unterzogen haben, waren überwiegend europäischer Herkunft (98,8% der Männer, 97,8% der Frauen). Nur ein kleiner Teil war asiatischer Herkunft (0,7% der Männer, 1,1% der Frauen). Bei insgesamt 3 Probanden (0,5% der Männer, 1,1 % der Frauen) lagen hierzu keine Angaben vor (s. Tabelle 14). Ähnliches gilt für die Teilnehmer der VE-Untersuchung (s. Tabelle 18). Da bereits viele Studien ethnische Differenzen in den Gefäßsteifigkeitsparametern nachweisen konnten [239, 240], ist ein starkes Übergewicht einer einzelnen Ethnie in der Studienpopulation jedoch vorteilhaft für die Aussagekraft der Studienergebnisse.

5.1.2 Geschlechter- und Altersverteilung

Die KHK bzw. der Herzinfarkt als Haupteinschlusskriterium für die EUROASPIRE-IV-Studie zeigt in der deutschen Bevölkerung eine Geschlechter- und Altersverteilung, die sich in vergleichbarer Weise auch in unserer Studienpopulation widerspiegelt. So waren unter den Studienteilnehmern der EUROASPIRE-IV-Studie Männer mit 82,3% deutlich stärker vertreten als Frauen. Die Regressionsanalysen für die Gesamt-IMT und die Diagnose eines Endorganschadens haben gezeigt, dass das männliche Geschlecht jeweils einen unabhängigen Risikofaktor darstellt (s. Tabelle 29 und Tabelle 34). Hinsichtlich der PWV und der cIMT kam die Recherche unter 2.1.5.3 und 2.2.5.3 zu demselben Ergebnis. Somit war bereits aufgrund der zahlenmäßigen Dominanz der Männer innerhalb der Studienpopulation eine Tendenz zu pathologischen Gefäßsteifigkeitsparametern zu erwarten.

Des Weiteren konzentrierte sich die Studienpopulation mit 75,7% der Männer und 71,6 % der Frauen auf den Altersbereich zwischen 60 und 79 Jahren (s. Tabelle 12). In diesem Altersbereich liegt auch das Maximum der Lebenszeitprävalenz für eine KHK bzw. einen Herzinfarkt [241]. Folglich ließen bereits die Alters- und Geschlechterverteilung der Studienpopulation einen schlechten Gefäßstatus erwarten.

5.1.3 Medizinische Vorgeschichte

Bei jedem der Studienteilnehmer wurde vor Aufnahme in die Studie eine KHK bzw. ein Herzinfarkt nachgewiesen. Da bei einer Atherosklerose der Koronargefäße häufig noch weitere Gefäßregionen betroffen sind [242], erwarteten wir, wie in 5.1.2 bereits beschrieben, mehrheitlich einen im Vergleich zur Norm vorgealterten Gefäßstatus. Demgegenüber steht allerdings die Tatsache, dass die Untersuchten bei einer medianen KHK-Dauer von 2,8 Jahren unter medikamentöser Behandlung waren. So nahmen 83,8% der Männer und 84,2% der Frauen Statine ein. Im Falle der Statine verbesserte sich beispielsweise in einer Studie mit 153 Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie unter 2-jähriger Simvastatintherapie mit 80mg/Tag die kombinierte Carotis-Femoralis-IMT im Mittel um 0,081 mm (KI 95% -0,109 bis -0,053); $p < 0,001$) [243]. In unserer Analyse zeigte sich hingegen kein signifikanter Einfluss der Einnahme von Statinen sowohl auf den cIMT-Messwert (s. Tabelle 29) als auch auf die PWVcf (Tabelle 30). Für letztere konnte jedoch in einem Review gezeigt werden, dass ACE-Hemmer und Calciumkanal-Antagonisten als Kurzzeittherapie und ACE-Hemmer, Calciumkanal-Antagonisten, β -Blocker und Diuretika als Langzeittherapie zu einer signifikanten Reduktion im Vergleich zum Placebo führen [244]. Folglich ließe sich auch eine Erklärung für altersentsprechende Gefäßsteifigkeitsparameter der Studienteilnehmer finden. Nebenbefundlich zeigte sich, dass nur 17,5% der Männer und 12,6% der Frauen unter antidiabetischer Therapie waren, obwohl bei 39,5% der Männer und 34,7% der Frauen laut oralem Glukosetoleranztest ein Diabetes mellitus vorlag.

5.2 Vascular Explorer

5.2.1 Untersuchungsablauf und Messmethode

Die größte Bedeutung für eine korrekt durchgeführte Untersuchung mit dem Vascular Explorer wurde der Einhaltung der mindestens 5-minütigen Ruhezeit auf der Untersuchungsliege und der regelrechten Anlage der Blutdruckmanschetten beigemessen (s. 3.2.2). Mit Hilfe der Ruhezeit sollten die Probanden ein möglichst einheitliches Stressniveau, unabhängig von den zuvor durchgeführten Untersuchungen, erlangen. Speziell der Blutdruck und die Herzfrequenz sollten repräsentative Werte erreichen, da sie Einfluss auf die Untersuchungsergebnisse haben (s. Tabelle 7). Des Weiteren wurde darauf geachtet, die Zimmertemperatur zwischen 22°C und 25°C konstant zu halten. Jedoch konnte besonders in den Wintermonaten, gerade bei Frauen, eine Auskühlung der Extremitäten beobachtet

werden. Dieser sollte mit Hilfe einer Decke entgegengewirkt werden. Der Einfluss der Raumtemperatur auf Parameter der Gefäßsteifigkeit wurde bereits in Studien untersucht. So konnten King et al. (2013) zeigen, dass der AIX signifikant sinkt, wenn die Untersuchung abwechselnd bei 12°C und 21°C durchgeführt wird, während die PWVao und die PWVba davon unbeeinflusst bleiben [245]. Auch wenn Studien dazu noch ausstehen, ist auch ein Zusammenhang zwischen peripherer Körpertemperatur und der Gefäßsteifigkeit zu erwarten. Einen weiteren Störfaktor stellt der Konsum von Kaffee dar. Dieser kann für mindestens 3 Stunden zu falsch hohen PWV-Werten führen [246]. Zwar sollten die Probanden nüchtern erscheinen, jedoch wurden die Untersuchungen zur Gefäßsteifigkeit auch unter nicht nüchternen Bedingungen durchgeführt, weshalb ein vorheriger Kaffeekonsum nicht ausgeschlossen war. Ähnlich verhält es sich mit dem Rauchen von Zigaretten. So wurden die Probanden dazu angehalten, während ihres Aufenthalts in der Untersuchungsstraße nicht zu rauchen. Die Einhaltung dieser Vorgabe wurde jedoch nicht kontrolliert, weshalb falsch-hohe Werte entstanden sein können [247].

Dem Vascular Explorer liegt bei der Bestimmung von PWV und AIX die oszillometrische Messung mittels Oberarmmanschette zugrunde (s. 3.2.2). Dieses Verfahren ist im Vergleich zu den weit verbreiteten Methoden der Piezoelektronik (z.B. Complior, Artech Medical, Pantin, France) und der Tonometrie (z.B. SphygmoCor, AtCor Medical, Sydney, Australia) (s. 2.2.4) besonders einfach durchführbar. Der Oszillometrie bedient sich ebenfalls der Arteriograph (TensioMed, Budapest, Hungary), der bereits in weit mehr Studien Anwendung fand als der Vascluar Explorer. So konnte in der Studie von Baulmann et al. (2007) gezeigt werden, dass die PWV-Werte der drei Messmethoden eine mittlere bis hohe Korrelation untereinander aufweisen (Arteriograph vs SphygmoCor $r=0,67$; Arteriograph vs Complior $r=0,69$; SphygmoCor vs Complior $r=0,87$, jeweils $p<0,001$) [217]. Ähnliche Ergebnisse fanden sich in der Studie von Rajzer et al. (2008) [248]. Allerdings offenbarte die Bland-Altman-Analyse von Baulmann et al. mit einfachen Standardabweichungen von jeweils ca. 1,5 m/s, dass die verschiedenen Techniken nicht untereinander austauschbar sind und somit auch die allgemeine Angabe von Grenzwerten kritisch zu sehen ist. Gleichzeitig zeigten sich eine geringere Varianz und eine bessere Reproduzierbarkeit der Messwerte im Falle der oszillometrischen Messung mit dem Arteriograph.

Eine bedeutende Schwäche dieser oszillometrischen im Vergleich zur tonometrischen Messung liegt jedoch darin, dass genau genommen nicht die PWVcf, sondern die PWVao gemessen wird (s. 3.2.2). Dies erlaubt zwar eine präzisere Aussage über die Windkesselfunktion der Aorta und somit der Nachlast des Herzens. Allerdings beziehen sich die aktuellen Leitlinien bei der Angabe des Grenzwerts für die Diagnose eines Endorganschadens streng genommen auf die tonometrisch bestimmte PWVcf [126]. Diese liegt physiologischer Weise höher als die aortale PWV [176]. Der Vascular Explorer berechnet zwar auch die PWVcf, diese wird jedoch mit Hilfe einer unbekannt Transferfunktion bestimmt. Zudem stellt die für die aortale PWV-Messung nötige Längenmessung von Sternum zu Symphyse lediglich eine nicht-validierte Annäherung an die tatsächliche Aortenlänge dar. Im Gegensatz dazu gibt es für die Längenmessung zwischen A. carotis und A. femoralis bei der tonometrischen Messung der PWVcf bereits eine allgemeine Empfehlung [207]. In der EA IV-Studie wurde für die Längenmessung ein Maßband benutzt, welches auf die Körperoberfläche aufgelegt wurde. Daher wurden bei zentraler Adipositas falsch hohe Werte gemessen, auch wenn der Taillenumfang in unserer Analyse keinen signifikanten Einfluss auf die PWV hatte. Durch die Verwendung eines Messzirkels hätte dieser systematische Messfehler vermieden werden können. Darüber hinaus wurde der Oberrand der Symphyse durch den Probanden selbst ertastet, was eine gewisse Fehleranfälligkeit mit sich brachte. Schließlich fanden sich bei 29 Probanden unrealistisch kurze Längenangaben für den Jugulum-Symphysen-Abstand, die daher von der Auswertung ausgeschlossen wurden.

5.2.2 Ergebnisse der PWV-Messung und PWV-Gefäßalter-Bestimmung

Die Pulswellengeschwindigkeit gilt seit einigen Jahren als „Referenzstandard“ für die nicht-invasive Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit. Speziell für die PWVcf konnte bereits in zahlreichen prospektiven Studien der unabhängige Vorhersagewert für tödliche und nicht-tödliche Herz-Kreislauferkrankungen sowie für das Gesamtüberleben gezeigt werden (s. Tabelle 8).

Die Auswertung der PWV-Messungen ergab dennoch überraschende Ergebnisse. Obwohl wir es mit einer Hochrisikogruppe für Herz-Kreislauferkrankungen zu tun hatten, befanden sich sowohl die Messwerte als auch die daraus abgeleiteten Gefäßalter der Studienteilnehmer in einem unerwartet gesunden Bereich. So lag etwa das durchschnittliche Gefäßalter laut

PWVao und PWVba sowohl bei Frauen als auch bei Männern unter dem durchschnittlichen Alter (vgl. Tabelle 19 und Tabelle 20). Dies könnte mit der grundsätzlichen Problematik der PWV-Messung erklärt werden, dass jedes Gerät seine eigenen Normwerte benötigt. So konnten beispielsweise Teren et al. (2016) zeigen, dass die PWVcf des Vascular Explorers nur sehr gering mit derjenigen des Vicorders (Skidmore Medical, UK) korreliert ($r=0,196$; $p=0,04$) [249]. Leider greift der Vascular Explorer bei der Übertragung der Messwerte in Gefäßalter nicht auf eigene Normwerte zurück, sondern bezieht diese aus einer Studie, die mit dem Gerät Sphygmocor durchgeführt wurde [155]. Im Gegensatz zum Vascular Explorer ermittelt dieses Gerät die PWV mit Hilfe von EKG-Aufzeichnungen an der A. carotis und der A. femoralis und der Berechnung von Laufzeitunterschieden. Derzeit gibt es jedoch nur die Studie von Nürnberger et al. (2011), die den Zusammenhang zwischen der PWV (bzw. AIX) des Vascular Explorers und des Sphygmocors an einer sehr kleinen Studienpopulation ($n=44$) untersucht hat [250]. Zwar ergab sich hier eine mittlere Korrelation zwischen den Messwerten beider Geräte ($r=0,57$, $p=0,0002$). Die Bland-Altman-Analyse offenbarte allerdings eine systematische Verzerrung von Seiten des Vascular Explorers mit einer Überschätzung niedriger PWV-Werte und einer Unterschätzung hoher PWV-Werte. Da sich in letzterem Bereich die Mehrheit unserer Studienteilnehmer befindet (s. Tabelle 20), stellt dies eine mögliche Erklärung für die auffallend guten PWV-Werte unseres Studienkollektivs dar.

Weitere Studien, die mit dem Vascular Explorer gearbeitet haben, stehen noch aus. Daher lässt sich lediglich sagen, dass unsere Messungen mit dem Vascular Explorer deutlich niedrigere PWV-Werte ergaben als andere Studien mit vergleichbarem Patientenkollektiv. So lag in der Studie von Prskalo et. al (2016) mit 160 medikamentös behandelten KHK-Patienten (mittleres Alter 61,5 Jahre; 71,7% Männer) die mit dem Arteriograph gemessene durchschnittliche PWVao bei 12,24 m/s, während sie bei uns 8,16 m/s betrug [251].

Deckungsgleich mit anderen Studien (s. 2.2.5.3) waren die ermittelten Determinanten der durch den Vascular Explorer gemessenen PWV (PWVao bzw. PWVcf). So zeigte sich jeweils für den Blutdruck und das Alter ein signifikanter Zusammenhang, während sich dieser für das Rauchen nur in unserer Auswertung ergab. Zusätzlich war die KHK-Dauer eine signifikante Determinante der PWV, die jedoch in den anderen Studien nicht untersucht wurde.

Schließlich ergab die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen PWVao bzw. PWVcf und PWVba eine nur geringe Korrelation ($r=0,216$ bzw. $r=0,219$, jeweils $p<0,001$). Dies könnte zum einen physiologisch sein, da die PWVba eine deutlich größere Gefäßregion erfasst und die peripheren Gefäße einen anderen Gefäßaufbau und einen weniger deutlichen Alterungsprozess aufweisen (s. 2.2.1). Auch ein regional unterschiedlicher Effekt der Medikation der Studienteilnehmer ist denkbar. Zum anderen könnte dies daran liegen, dass für die PWVao/PWVcf-Bestimmung die nötigen Längen selbst gemessen wurden, während die Berechnung der PWVba mit dem Vascular Explorer auf statistisch erhobenen Längen anhand der Körpergröße des Probanden basiert (s. 3.2.2).

5.2.3 Ergebnisse der AIX-Messung und der AIX-Gefäßalter-Bestimmung

Auch wenn der AIX in den aktuellen Leitlinien (noch) keine Rolle spielt, konnten Vlachopoulos et al. (2010) in ihrer Meta-Analyse von 11 prospektiven Studien mit Gesunden, Menschen mit erhöhtem Herz-Kreislaufisiko und kranken Patienten den unabhängigen prädiktiven Wert des AIX für Herz-Kreislaufereignisse und die Gesamtmortalität bereits zeigen [225]. Speziell hinsichtlich des mittels Vascular Explorer bestimmten AIX wurde in einer Pilotstudie die gute Eignung in der Früherkennung von Gefäßversteifung geäußert [252]. Diskutiert werden kann jedoch, ob nicht Surrogate für die Pulswellenreflexion, wie etwa dem Reflexionsausmaß, noch besser geeignet sind, Herz-Kreislaufkrankungen vorherzusagen [253]. Nichtsdestotrotz erwarteten wir bei der Untersuchung unserer KHK-Patienten mehrheitlich erhöhte AIX-Werte bzw. eine vaskuläre Voralterung laut AIX.

Die Auswertung konnte die Erwartungen allerdings nicht bestätigen. So lag das AIX-Gefäßalter für Frauen lediglich 3 Jahre über dem tatsächlichen Alter und für Männer im Schnitt sogar 1 Jahr unter dem tatsächlichen Alter (vgl. Tabelle 19 und Tabelle 20). Die Problematik der fehlenden Normwerte für den Vascular Explorer könnte auch hier die Erklärung für das überraschende Resultat sein. Die Studie von Nürnberger et al. (2010) untersuchte ebenfalls für den AIX den Zusammenhang zwischen der Messung durch den Vascular Explorer und dem Sphygmocor, wobei mit Letzterem bekanntlich die Normwerte für die Gefäßalterbestimmung mit dem Vascular Explorer erhoben wurden [250]. Hier zeigte sich zwar eine Korrelation von $r=0,89$ ($p<0,01$), allerdings lag das 95% Konfidenzintervall im Bland-Altman-Plot bei -16% und +18%. Dies stellt für den AIX eine sehr große Spannbreite dar, wenn man beachtet, dass sich der AIX in der Referenzstudie des Vascular Explorers bei

den Männern zwischen 40-49 Jahre und 50-59 Jahre im Schnitt lediglich um 5% unterscheidet. Fraglich scheint daher die Zulässigkeit der Übertragung von Vascular Explorer Messwerten in Nomogramme zu sein, die durch Messungen mit dem Sphygmocor erstellt wurden. Weitere Studien, die den Vascular Explorer zur AIX-Messung benutzten bzw. dessen Ergebnisse mit denen des Sphygmocor verglichen, liegen aktuell leider nicht vor. Somit lässt sich, wie schon für die PWV, auch für den AIX lediglich der Vergleich zu den Studienergebnissen mit anderen Messgeräten ziehen. So ergaben sich in der bereits unter 5.2.2 erwähnten Studie von Prskalo et al. (2016) trotz eines vergleichbaren Studienkollektivs auch hier deutlich höhere Durchschnittswerte des Gefäßsteifigkeitsparameters (durchschnittlicher AIX 38,4% vs 28,2%) [251].

5.2.4 Diagnose eines Endorganschadens

Wie auch im Falle der PWVao und dem AIXao war in unserer Studienpopulation die durchschnittliche PWVcf unerwartet niedrig bzw. die Häufigkeit der daraus abgeleiteten Diagnose eines Endorganschadens (9,0 m/s bzw. 34,7% für Männer und 9,5 m/s bzw. 43,3% für Frauen). Da die PWVcf beim Vascular Explorer unmittelbar aus der PWVao abgeleitet wird, ist dies schlussendlich nicht verwunderlich. Die Formel dafür wurde vom Hersteller jedoch nicht veröffentlicht. Wie bereits unter 5.2.1 beschrieben, ist die Anwendung des offiziellen Grenzwerts der PWVcf von 10 m/s für die Diagnose eines Endorganschadens im Falle des Vascular Explorers aus methodischen Gründen kritisch zu betrachten. Bedeutende Ergebnisunterschiede in Abhängigkeit von der Messmethode konnten bereits gezeigt werden [214]. Zudem wurde speziell für den Vascular Explorer bereits die Vermutung einer systematischen Überschätzung niedriger und Unterschätzung hoher PWV-Werte geäußert [250], was das seltene Auftreten pathologischer PWVcf-Werte erklären würde. Ein geräteeigener Grenzwert scheint daher dringend erforderlich zu sein.

5.3 cIMT

5.3.1 Untersuchungsablauf

Während sich viele Studien bei der Erhebung von cIMT-Messwerten auf die rechte und linke ACC beschränken, bezogen wir auch die Messung des jeweiligen Bulbus und ACI mit ein. Ziel war eine ausführlichere Beurteilung des Gefäßstatus unserer Patienten. Zudem gibt es Hinweise, dass sich die Geschwindigkeit der Plaqueentstehung in diesen Gefäßen unterscheidet [66], weshalb wir die jeweiligen Intima-Media-Dicken miteinander vergleichen

wollten. Ein Schwachpunkt in unserem Vorgehen lag allerdings darin, das Vorhandensein von Plaque nicht separat zu dokumentieren, obwohl eine allgemein gültige Definition von Plaque vorliegt und dessen unabhängiger Vorhersagewert für die Entstehung von Herz-Kreislaufkrankungen bereits gezeigt werden konnte [79].

Für die Bestimmung der Intima-Media-Dicke anhand der angefertigten Ultraschallbilder verwendeten wir die sog. halb-automatische Methode. Dabei markiert das Auswertungsprogramm zunächst automatisch sowohl die Lumen-Intima-, als auch die Media-Adventitia-Grenze. Die Grenzlinien konnten anschließend bei Bedarf manuell korrigiert werden. Diese Vorgehensweise scheint im Vergleich zur rein manuellen Messung weniger vom Untersucher abhängig zu sein [81].

5.3.2 Ergebnisse der cIMT-Messung und der cIMT-Gefäßalterbestimmung

Die Bestimmung der cIMT ist seit vielen Jahren eine etablierte Methode zur nicht-invasiven Messung von Atherosklerose und gilt als unabhängiger Prädiktor sowohl der koronaren Herzkrankheit als auch des Schlaganfalls [85, 120].

Die cIMT-Messung im Rahmen der EA IV-Studie lieferte sowohl den Mittelwert als auch den Minimal- und den Maximalwert der analysierten Gefäßregion. Da der Mittelwert in einem Review von Kanters et al. (1997) die beste Reproduzierbarkeit gezeigt hat [81], entschieden wir uns dazu, die anderen beiden Messgrößen nicht in der Auswertung zu berücksichtigen. Welchen der drei Messgrößen andere Studien in die Auswertung aufnahmen ist in Tabelle 2 aufgeführt.

Beim Vergleich der durchschnittlichen cIMT-Mittelwerte der drei Gefäße war eine klare Reihenfolge erkennbar (s. Tabelle 17). So wies der rechte und linke Bulbus geschlechterübergreifend die höchsten cIMT-Werte auf (durchschnittlicher cIMT-Mittelwert (Frauen vs. Männer) rechts: 0,99 mm versus 1,12 mm; links: jeweils 1,07 mm), gefolgt von der rechten und linken ACC (rechts: 0,81 mm versus 0,82 mm; links: 0,82 mm versus 0,84 mm) und schließlich der rechten und linken ACI (rechts: 0,62 mm versus 0,71 mm; links: 0,60 mm versus 0,67 mm). Zu einem vergleichbaren Ergebnis kamen auch weitere Studien [64, 254].

Hinsichtlich der Ergebnisse der Gefäßalterberechnung anhand der cIMT ergaben sich wenige Überraschungen. So zeigten laut Gesamt-IMT 78,6% der Frauen und 74,8% der Männer eine

vaskuläre Voralterung. Doch wie bereits beim Vascular Explorer stellte sich auch hier die Frage nach der Zuverlässigkeit der Referenzstudie, welche die Normwerte für die Gefäßalterberechnung lieferte. Schließlich ist die ARIC-Studie bereits etwa 30 Jahre alt, arbeitete daher mit deutlich schlechter auflösenden Ultraschallgeräten, und unterschied sich darüber hinaus deutlich von unserem Patientenkollektiv hinsichtlich der ethnischen Zugehörigkeit der Studienteilnehmer. Als Alternative ließe sich die Gutenberg-Herz-Studie heranziehen, die im Westen Deutschlands zwischen 2007 und 2008 von Sinning et al. durchgeführt wurde [255]. Dort untersuchte man eine Subgruppe von 1025 Probanden, die weder klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren noch eine bekannte Herz-Kreislaufkrankung aufwiesen, um Nomogramme für die cIMT der ACC zu erstellen.

Schließlich bestimmten wir die Determinanten der cIMT. Beim Vergleich mit der unter 2.1.5.3 durchgeführten systematischen Auswertung anderer Studien zu diesem Thema zeigte sich, dass viele der etablierten Determinanten in unserer linearen Regressionsanalyse keinen signifikanten Zusammenhang mit der cIMT aufwiesen. Ausnahmen davon waren lediglich das Alter und das Geschlecht.

5.3.3 Diagnose eines Endorganschadens

Die Ergebnisse hinsichtlich der Diagnose eines Endorganschadens laut cIMT sind äquivalent zu denen des cIMT-Mittelwerts. So wurde die Diagnose zum einen bei Männern häufiger gestellt als bei Frauen. Zum anderen wurde ein Endorganschaden am häufigsten anhand des Bulbus diagnostiziert, gefolgt von der ACC und der ACI. Der Prozentsatz an Studienteilnehmern mit einem Endorganschaden laut cIMT ist jedoch im Falle der ACC und der ACI mit etwa 40% der Männer und etwa 30% der Frauen niedrig. Im Gegensatz dazu zeigt sich beim Bulbus ein Anteil von knapp 70% für beide Geschlechter. Durch diese örtliche Diskrepanz stellt sich, wie im Falle der PWVcf, auch hier grundsätzlich die Frage nach der Zuverlässigkeit des aktuell propagierten Grenzwertes für die Diagnose eines Endorganschadens, der für alle Bereiche der A. carotis gilt. So wurde der Wert von 0,9 mm in den ESC/ESH-Leitlinien von 2013 bereits als eher willkürlich beschrieben und auf Studien verwiesen, die als Grenzwert für ein hohes kardiovaskuläres Risiko für mittelalte bzw. alte Patienten eine cIMT von 1,16 mm bzw. 1,06 mm deklarieren [87, 126, 256]. Darüber hinaus lässt sich auch die Verallgemeinerbarkeit eines cIMT-Grenzwertes für alle drei Anteile der A. carotis diskutieren, wenn sich die cIMT sowohl bei Gesunden als auch bei den von uns

untersuchten KHK-Patienten grundsätzlich regional unterscheidet [64]. Ein weiterer Schwachpunkt des Grenzwertes ist, dass nicht festgelegt ist, ob er sich auf den Mittelwert oder den Maximalwert der cIMT-Messung bezieht. Daher existiert bislang kein einheitliches Studienprotokoll zur Messung der cIMT (vgl. Tabelle 2). Hier besteht der dringende Bedarf nach einer klaren Definition.

5.4 Vascular Explorer und cIMT

Abschließend soll auf den Zusammenhang zwischen der Vascular Explorer-Untersuchung und der cIMT-Untersuchung eingegangen werden. Während letztere das Ausmaß der Atherosklerose in Form einer morphologischen Beurteilung der Gefäße erfasst, bezieht sich die Messung von Gefäßsteifigkeitsparametern auf die funktionellen Eigenschaften der Blutgefäße. Klar ist, dass die Atherosklerose und die Gefäßsteifigkeit in ihrer Pathophysiologie ähnliche Entzündungskaskaden und Umbauvorgänge aufweisen. Allerdings ist der altersbedingte Anstieg der PWV als Korrelat der Gefäßsteifigkeit auch in Bevölkerungen mit niedriger Prävalenz der Atherosklerose nachweisbar, was wiederum für die Unabhängigkeit der beiden Krankheitsprozesse spricht [154]. Diese Aussage wird unterstützt durch die Studie von Zureik et al. (2002), in der bei 564 Hypertonikern und Normotonikern nach Adjustierung für Alter und Blutdruck keine Assoziation zwischen PWV und IMT gefunden wurde [257]. Allerdings korrelierte in dieser Studie die cfPWV mit dem Vorhandensein von Plaque in der A. carotis. Dieser Zusammenhang konnte auch bei der Untersuchung desselben Gefäßbetts nachgewiesen werden [258]. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass dies nicht für jedes Plaque-Stadium gleichermaßen zutrifft. So ergab die Studie von Cecelja et al. (2011), dass lediglich das Vorhandensein von verkalkter Plaque in der Aorta mit der cfPWV (die ja vor allem durch die aortale Steifigkeit bestimmt wird) assoziiert ist, nicht jedoch von unverkalkter Plaque und auch nicht die cIMT selber [259]. Zu demselben Ergebnis kamen Zureik et al. (2003), auch wenn sie sich auf die cfPWV und Plaque in der A. carotis bezogen [260]. Somit liegt die Vermutung nahe, dass die arterielle Gefäßsteifigkeit bzw. PWV lediglich mit dem späten Stadium der Atherosklerose (kalzifizierte Plaque) in Verbindung steht. Da die cIMT jedoch nicht einheitlich definiert ist und in manchen Studien Plaque in die Messung mit einbezogen wird (s. 2.1.5.2), lässt sich nach aktueller Literatur schlussendlich keine sichere Aussage über die Assoziation der beiden Gefäßparameter treffen.

Unsere eigene Auswertung beinhaltet daher eine Korrelationsanalyse für den Zusammenhang zwischen den Messwerten (ohne Information über Plaques) und Gefäßaltern beider Untersuchungen. Hierbei zeigte sich durchweg eine nur sehr geringe Korrelation. Diese lag für die PWVba und den cIMT-Mittelwert beispielsweise bei $r=0,164$ ($p<0,001$). Eine stärkere Korrelation fanden Kasliwal et al. (2004) bei der Untersuchung von 64 KHK-Patienten ($r= 0,47$, $p<0,001$) [261]. Des Weiteren kamen in der EUROASPIRE IV-Studie beide Untersuchungen bei der Beurteilung des Gefäßstatus incl. Gefäßalterbestimmung zu unterschiedlichen Ergebnissen. Eine mögliche Rolle könnte dabei, neben den genannten Schwächen der beiden Untersuchungen, ein ungleicher Effekt der medikamentösen Therapie unserer Studienteilnehmer auf die cIMT bzw. PWV/AIX spielen, auch wenn im Falle der Statine die interne Auswertung keinen signifikanten Einfluss auf die Gefäßparameter ergab [262-265].

5.5 Ausblick

Unterstützt durch den demographischen Wandel werden Herz-Kreislaufkrankungen auch in den kommenden Jahrzehnten von enormer medizinischer und volkswirtschaftlicher Bedeutung sein. Die Medizin wird daher gefordert sein, nicht nur die Therapie- und Rehabilitationskonzepte, sondern auch Präventionsmaßnahmen kontinuierlich weiterzuentwickeln und zu standardisieren. Grundsätzlich ist es bereits heute möglich, mit Hilfe von Gefäßparametern, wie der cIMT, der PWV und dem AIX, das individuelle Herz-Kreislaufisiko anhand der Berechnung eines Gefäßalters grob abzubilden. Es bestehen jedoch noch deutliche Defizite hinsichtlich der Standardisierung dieser Messverfahren, der Vergleichbarkeit der Messergebnisse unterschiedlicher Messgeräte und der Validität der verwendeten Normwerte. So ist etwa im Falle der cIMT unklar, welcher Messwert (Maximalwert vs Mittelwert) und welcher Gefäßabschnitt der A. carotis (ACC vs Bulbus vs ACI) bevorzugt werden sollte. In Bezug auf die PWV/AIX-Messung bedarf es einheitlicher Untersuchungsbedingungen (Liegezeit vor der Untersuchung, Körpertemperatur der Probanden) und Messmethoden (oszillometrisch vs plethysmographisch vs tonometrisch.). Zudem werden weitere Vergleichsstudien zwischen den verschiedenen Geräten für die PWV/AIX-Messung, besonders im Falle neuerer Produkte wie dem in dieser Arbeit untersuchten Vascular Explorer, benötigt. Um die Zuverlässigkeit des abgeleiteten Gefäßalters zu erhöhen, sollte sowohl bei der Berechnung anhand PWV/AIX als auch anhand

der cIMT darauf geachtet werden, dass die Normwerte aus Studien stammen, die mit demselben Messgerät und mit einem vergleichbaren Kollektiv gearbeitet haben.

Auch die momentan geltenden Grenzwerte zur Diagnose eines Endorganschadens der Blutgefäße anhand PWV und cIMT sind kritisch zu hinterfragen. In den aktuellen Leitlinien der ESH/ESC wird bereits diskutiert, ob der bisher geltende cIMT-Grenzwert höher liegen müsste. Aufgrund des bereits weit verbreiteten Einsatzes der cIMT sollte dies in Zukunft weiter untersucht werden. In diesem Zusammenhang wäre der Vergleich des prognostischen Werts von cIMT und PWV/AIX erstrebenswert. Dies würde bei der Klärung der Frage helfen, ob die Messung von Gefäßsteifigkeitsparametern die Ultraschalluntersuchung der A. carotis in der Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen ablösen kann.

6. Zusammenfassung

Die nicht-invasive Gefäßdiagnostik stellt einen wichtigen Pfeiler in der Prävention von Herz-Kreislaufkrankungen dar. Während lange Zeit die sonographische Messung der cIMT, als morphologisches Korrelat der Gefäßalterung, als Goldstandard galt, ist in den letzten Jahren in Gestalt der Pulswellenanalyse/PWV-Messung eine Technik weiterentwickelt worden, die, als funktionelles Korrelat der Gefäßalterung, aufgrund der leichteren Durchführbarkeit und geringerer Untersucherabhängigkeit und Kosten vielversprechend ist. So erlaubt die Messung der Pulswelle mittels gewöhnlicher Blutdruckmanschetten, genau wie die cIMT, die Berechnung des individuellen Gefäßalters und die Diagnostik für das Vorliegen eines Endorganschadens der Blutgefäße.

Um die Messergebnisse der beiden Untersuchungen miteinander zu vergleichen, wurden beide in der EUROASPIRE-IV Studie an Patienten mit koronarer Herzkrankheit durchgeführt. Die Auswertung der Messergebnisse der mit dem Vascular Explorer durchgeführten Pulswellenanalyse/PWV-Messung ergab überraschenderweise, dass die Mehrheit der herzkranken Patienten weder eine vaskuläre Voralterung noch einen Endorganschaden der Blutgefäße aufweisen. Im Falle der cIMT-Messung war Gegenteiliges der Fall, was trotz der medikamentösen Therapie der Patienten so zu erwarten war. Weiterhin zeigte sich lediglich eine geringe Korrelation zwischen den Messergebnissen beider Untersuchungen. Die Determinanten der einzelnen Messwerte aus cIMT und Pulswellenanalyse/PWV-Messung waren deckungsgleich mit den in der Literatur beschriebenen Faktoren, wenn auch viele der sonst signifikanten Regressoren das Signifikanzniveau in unserer Auswertung nicht unterschritten.

Eine Limitation der funktionellen Gefäßdiagnostik liegt derzeit darin, dass die Messergebnisse stark von dem verwendeten Messgerät abhängen. Es liegen noch zu wenig Vergleichsstudien vor, um die Messergebnisse, speziell von neueren Geräten wie dem Vascular Explorer, auf andere zu übertragen. Bei der Berechnung des Gefäßalters sollten daher optimalerweise gerätespezifische Normwerte vorliegen, was beim Vascular Explorer nicht der Fall ist. Gleiches gilt für die Verwendung des PWVcf-Grenzwerts für die Diagnose eines Endorganschadens der Blutgefäße.

Analog hat auch die Messung der cIMT gewisse Einschränkungen. So wäre eine weitere Standardisierung der Messorte (A. carotis communis vs Bulbus vs A. carotis interna),

zwischen denen sich die durchschnittliche cIMT erheblich unterscheidet, sowie der Messparameter (Minimal- vs Maximal- vs Mittelwert) wünschenswert. Die universelle Anwendung eines cIMT-Grenzwerts zur Diagnose eines Endorganschadens der Blutgefäße ist daher kritisch zu sehen. Dies zeigt sich auch darin, dass in den neuesten Leitlinien der bislang geltende Grenzwert angezweifelt und kein aktuell gültiger Grenzwert mehr genannt wird.

Wir interpretieren unsere Ergebnisse dahingehend, dass unsere Messung der cIMT die zu erwartende pathologische Gefäßalterung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit besser widerspiegelt als die Messung der Pulswelle mit dem Vascular Explorer. Welche der beiden Untersuchungen hinsichtlich der prognostischen Wertigkeit überlegen ist, muss im Rahmen von Längsschnittstudien geklärt werden.

7. Summary

Non-invasive vascular diagnostics play an important role in the prevention of cardiovascular diseases. For a long time, sonographic measurement of the cIMT was considered the gold standard. Yet, by continually developing the PWA/PWV measurement, a promising technique is available, that is easy to handle and has better inter-examiner reproducibility at lower costs. Just like the cIMT examination, recording and analysing the pulse wave via blood pressure cuffs allows the determination of the individual vascular age and to diagnose end organ damage of the arteries.

In order to compare the results of both examinations, they were performed during the EUROASPIRE IV-study in patients with coronary artery disease. Despite being under medication, we expected to find early vascular aging in most patients. Surprisingly, according to the results of the PWA/PWV measurement with the Vascular Explorer device, most of the study population neither showed early vascular aging nor met the criteria for end organ damage of the arteries. cIMT measurements delivered the opposite results. Moreover, we found only poor correlation between the measured values of both examinations. Regression analysis yielded determinants of cIMT and PWA/PWV measurement, which were largely congruent with those described in literature.

The most apparent weakness of evaluating the vascular status by means of PWA/PWV measurement lies in the poor inter-device comparability. Due to a lack of comparative studies with large sample sizes, measured values of different devices are currently not transferable. Nonetheless, reference values used for vascular age determination with the Vascular Explorer are available in a study using a different device. Furthermore, the PWV threshold for diagnosing end organ damage is applied regardless of the technique/device used for measurement, although an adjustment is urgently needed.

Similarly, the cIMT measurement has certain limitations as efforts can still be made to better standardise examination protocols (e.g. sites of measurement (Common Carotid Artery vs Bulb vs Internal Carotid artery), obtained values (minimum vs maximum vs mean)). The formerly valid cIMT threshold is currently being called into question by the latest guidelines, as there is evidence of its underestimation.

Ultimately, cIMT measurement better reflects the expected early vascular aging in patients with coronary artery disease than PWA/PWV measurement with the Vascular Explorer. However, longitudinal studies are necessary to further evaluate the prognostic value of both examinations.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zusammenfassung der wesentlichen Charakteristika und der Abfolge der einzelnen atherosklerotischen Läsionen	4
Abbildung 2: Sammlung von Studien zu den Determinanten der cIMT	13
Abbildung 3: Messung der carotis-femoralis PWV (PWVcf) nach der Fußpunkt-zu-Fußpunkt-Methode.....	26
Abbildung 4: Schematische Darstellung der arteriellen Pulskontur in der Aorta.....	27
Abbildung 5: Pulswellencharakteristika der aortalen Druckkurve.....	28
Abbildung 6: Schematischer Vergleich der aortalen Blutdruckkonfiguration zwischen jungen und alten Menschen	29
Abbildung 7: Darstellung der erfassten Gefäßregionen der einzelnen PWV-Messwerte	30
Abbildung 8: Sammlung von Studien* zu den Determinanten der PWV**	32
Abbildung 9: Bestimmung der cIMT der linken A. carotis communis mit dem Syngo Arterial Health Package(AHP) in der EA-IV Studie.....	40
Abbildung 10: Einordnung des cIMT-Mittelwerts der linken A. carotis communis in das Nomogramm aus der ARIC-Studie mit dem Syngo Arterial Health Package (AHP) in der EA-IV Studie.....	41
Abbildung 11: Der Vascular Explorer	42
Abbildung 12: Aufzeichnung der Druckkurve von A. brachialis (Oberarm) und A. tibialis anterior (Knöchel) bei suprasystolischem und diastolischem Druck	44
Abbildung 13: Bestimmung des zentralen und peripheren Gefäßalters mit dem Vascular Explorer bei einem 55-jährigen Mann.....	47
Abbildung 14: cIMT-Mittelwerte der re. ACC versus Alter	59
Abbildung 15: cIMT-Mittelwerte der li. ACC versus Alter	59
Abbildung 16: cIMT-Mittelwerte des re. Bulbus versus Alter.....	59
Abbildung 17: cIMT-Mittelwerte des li. Bulbus versus Alter	60
Abbildung 18: cIMT-Mittelwerte der re. ACI versus Alter	60
Abbildung 19: cIMT-Mittelwerte der li. ACI versus Alter	60
Abbildung 20: cIMT-Mittelwerte der Gesamt-IMT versus Alter	61
Abbildung 21: $GA_{re. ACC}$ minus Alter versus Alter	61
Abbildung 22: Prozentuale Verteilung des $GA_{re. ACC}$	62
Abbildung 23: Prozentuale Verteilung von $GA_{re. ACC}$ minus Alter	63

Abbildung 24: $GA_{li, ACC}$ minus Alter versus Alter	64
Abbildung 25: Prozentuale Verteilung des $GA_{li, ACC}$	64
Abbildung 26: Prozentuale Verteilung von $GA_{li, ACC}$ minus Alter	65
Abbildung 27: $GA_{Gesamt-IMT}$ minus Alter versus Alter	66
Abbildung 28: Prozentuale Verteilung des $GA_{Gesamt-IMT}$	66
Abbildung 29: Prozentuale Verteilung von $GA_{Gesamt-IMT}$ minus Alter	67
Abbildung 30: PWVcf vs Alter	71
Abbildung 31: GA_{PWVao} minus Alter versus Alter	72
Abbildung 32: Prozentuale Verteilung des GA_{PWVao}	73
Abbildung 33: Prozentuale Verteilung von GA_{PWVao} minus Alter	73
Abbildung 34: GA_{AIXao} minus Alter versus Alter	74
Abbildung 35: Prozentuale Verteilung des GA_{AIXao}	75
Abbildung 36: Prozentuale Verteilung von GA_{AIXao} minus Alter	75
Abbildung 37: GA_{PWVba} minus Alter versus Alter	76
Abbildung 38: Prozentuale Verteilung des GA_{PWVba}	77
Abbildung 39: Prozentuale Verteilung von GA_{PWVba} minus Alter	77

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung von Risikofaktoren der Atherosklerose	6
Tabelle 2: cIMT-Protokolle großer prospektiver Studien zu Herz-Kreislaufkrankungen.....	12
Tabelle 3: Einsatzmöglichkeiten der cIMT laut ausgewählter Fachgesellschaften	16
Tabelle 4: Vor- und Nachteile der cIMT	17
Tabelle 5: Etablierte und potenzielle Risikofaktoren der arteriellen Gefäßsteifigkeit	21
Tabelle 6: Messgrößen und Messtechniken der arteriellen Gefäßsteifigkeit.....	24
Tabelle 7: Determinanten des AIX.....	33
Tabelle 8: Prospektive Studien, die den unabhängigen Vorhersagewert der PWVcf nachgewiesen haben	34
Tabelle 9: Untersuchungsbedingungen für den Vascular Explorer.....	42
Tabelle 10: Verwendete Variablendefinitionen	48
Tabelle 11: Interpretation des Korrelationskoeffizienten.....	51
Tabelle 12: Beschreibung des Patientenkollektivs.....	52
Tabelle 13: Medikation der Studienteilnehmer	53
Tabelle 14: Beschreibung der Patienten mit durchgeführter cIMT-Untersuchung (Teil 1).....	54
Tabelle 15: Beschreibung der Patienten mit cIMT-Untersuchung (Teil 2).....	56
Tabelle 16: Vorhandene Messwerte der cIMT-Untersuchung.....	57
Tabelle 17: Ergebnisse der cIMT-Untersuchung	58
Tabelle 18: Beschreibung der Patienten mit durchgeführter Vascular Explorer Untersuchung (Teil 1).....	68
Tabelle 19: Beschreibung der Patienten mit durchgeführter Vascular Explorer Untersuchung (Teil 2).....	69
Tabelle 20: Ergebnisse der VE-Untersuchung	70
Tabelle 21: Spearman-Korrelationen der cIMT-GA mit den VE-GA.....	78
Tabelle 22: Spearman-Korrelationen der VE-GA.....	78
Tabelle 23: Spearman-Korrelationen der cIMT-GA.....	79
Tabelle 24: Spearman-Korrelationen der cIMT-Messwerte mit den VE-Messwerten	79
Tabelle 25: Spearman-Korrelationen der cIMT-Messwerte	80
Tabelle 26: Spearman-Korrelationen der VE-Messwerte	81
Tabelle 27: Spearman-Korrelationen der VE-Messwerte mit den cIMT-GA.....	81
Tabelle 28: Spearman-Korrelationen der cIMT-Messwerte mit den VE-GA.....	82

Tabelle 29: Lineare Regressionsanalyse für die Gesamt-IMT	82
Tabelle 30: Lineare Regressionsanalyse für die PWVcf.....	83
Tabelle 31: Lineare Regressionsanalyse für die Differenz aus $GA_{\text{Gesamt-IMT}}$ und Alter	83
Tabelle 32: Zensierte lineare Regressionsanalyse für das $GA_{\text{Gesamt-IMT}}$	84
Tabelle 33: Kreuztabelle zur Diagnose eines Endorganschadens laut cIMT und PWVcf (Anzahl (%)).....	84
Tabelle 34: Binäre logistische Regression für die Diagnose eines Endorganschadens laut Gesamt-IMT (n=501)	85
Tabelle 35: Binäre logistische Regression für die Diagnose eines Endorganschadens laut PWVcf (n=468).....	86

10. Abkürzungsverzeichnis

A.	<i>Arteria</i>
ACC	<i>Arteria Carotis Communis</i>
ACE-Hemmer	<i>Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer</i>
ACI	<i>Arteria Carotis Interna</i>
AGE	<i>Advanced Glycation Endproducts</i>
AIX	Augmentationsindex
AIXao	Aortaler Augmentationsindex
AIXao@75	Aortaler Augmentationsindex, normiert auf eine Herzfrequenz von 75 Schlägen/min
AIXbr	Brachialer Augmentationsindex
AP	Augmentationsdruck (<i>Augmentation pressure</i>)
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
cIMT	Carotis Intima-Media Dicke
cIMT-GA	Gefäßalter laut Carotis Intima-Media Dicke
CRP	C-reaktives Protein
EA-IV-Studie	<i>Euroaspire IV-Studie</i>
ED	Auswurfdauer (<i>Ejection duration</i>)
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
ESH	<i>European Society of Hypertension</i>
EZM	Extrazellulärmatrix
GA	Gefäßalter
GA _{AIXao}	Gefäßalter laut aortalem Augmentationsindex
GA _{Gesamt-IMT}	Gefäßalter laut Gesamt-Intima-Media Dicke
GA _{li. ACC}	Gefäßalter laut linker <i>Arteria Carotis Communis</i>
GA _{PWVao}	Gefäßalter laut aortaler Pulswellengeschwindigkeit
GA _{PWVba}	Gefäßalter laut Oberarm-Knöchel-Pulswellengeschwindigkeit
GA _{re. ACC}	Gefäßalter laut rechter <i>Arteria Carotis Communis</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
Hs-CRP	Hochsensitives C-reaktives Protein

IL-6	Interleukin-6
IMT	Intima-Media Dicke
Jug-sym	Jugulum-Symphysen-Abstand
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LDL	<i>Low-density Lipoprotein</i>
MAD	Mittlerer arterieller Druck
NO	Stickstoffmonoxid (<i>nitric oxide</i>)
OR	<i>Odds ratio</i>
P1	Initiale Pulswelle
P2	Reflektierte Pulswelle
pAVK	Periphere-arterielle Verschlusskrankheit
PWA	Pulswellenanalyse
PWV	Pulswellengeschwindigkeit (<i>Pulse Wave Velocity</i>)
PWVao	Aortale Pulswellengeschwindigkeit
PWVba	Oberarm-Knöchel-Pulswellengeschwindigkeit
PWVcf	Carotis-Femoralis-Pulswellengeschwindigkeit
VE	Vascular Explorer
VE-GA	Gefäßalter laut Vascular Explorer

11. Literatur

1. Rabson, S.M., *Arteriosclerosis: definitions*. Am J Clin Pathol, 1954. **24**:472: p. 472-473.
2. Micheletti, R.G., et al., *Monckeberg sclerosis revisited: a clarification of the histologic definition of Monckeberg sclerosis*. Arch Pathol Lab Med, 2008. **132**(1): p. 43-7.
3. Gavornik, P. and S. Galbavy, *Clinical picture of arteriolosclerosis*. Bratisl Lek Listy, 2001. **102**(7): p. 326-31.
4. Mathers, C.D., T. Boerma, and D. Ma Fat, *Global and regional causes of death*. Br Med Bull, 2009. **92**: p. 7-32.
5. Nunez, F., et al., *Carotid artery stiffness as an early marker of vascular lesions in children and adolescents with cardiovascular risk factors*. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2010. **63**(11): p. 1253-60.
6. Mitchell, G.F., et al., *Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study*. Hypertension, 2004. **43**(6): p. 1239-45.
7. Ross, R. and J.A. Glomset, *The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts)*. N Engl J Med, 1976. **295**(7): p. 369-77.
8. Ross, R. and J.A. Glomset, *The pathogenesis of atherosclerosis (second of two parts)*. N Engl J Med, 1976. **295**(8): p. 420-5.
9. Witztum, J.L., *The oxidation hypothesis of atherosclerosis*. Lancet, 1994. **344**(8925): p. 793-5.
10. Haverich, A., *A Surgeon's View on the Pathogenesis of Atherosclerosis*. Circulation, 2017. **135**(3): p. 205-207.
11. Ross, R., *The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s*. Nature, 1993. **362**(6423): p. 801-9.
12. Mandal, K., M. Jahangiri, and Q. Xu, *Autoimmune mechanisms of atherosclerosis*. Handb Exp Pharmacol, 2005(170): p. 723-43.
13. Stary, H.C., et al., *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.
14. Vanhoutte, P.M., *Endothelial dysfunction and atherosclerosis*. Arch Mal Coeur Vaiss, 1997. **90 Spec No 6**: p. 9-19.
15. Vanhoutte, P.M., et al., *Endothelial dysfunction and vascular disease*. Acta Physiol (Oxf), 2009. **196**(2): p. 193-222.
16. Lei, J., et al., *Nitric oxide, a protective molecule in the cardiovascular system*. Nitric Oxide, 2013. **35**: p. 175-85.
17. Reddy, K.G., et al., *Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis*. J Am Coll Cardiol, 1994. **23**(4): p. 833-43.
18. Harrison, D.G., *Endothelial dysfunction in atherosclerosis*. Basic Res Cardiol, 1994. **89 Suppl 1**: p. 87-102.
19. Brown, M.S. and J.L. Goldstein, *How LDL receptors influence cholesterol and atherosclerosis*. Sci Am, 1984. **251**(5): p. 58-66.
20. Chuang, M.L., et al., *Risk factor differences in calcified and noncalcified aortic plaque: the Framingham Heart Study*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014. **34**(7): p. 1580-6.
21. Kozakova, M., et al., *Gender-specific differences in carotid intima-media thickness and its progression over three years: a multicenter European study*. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2013. **23**(2): p. 151-8.
22. Solini, A., et al., *Family history of hypertension, anthropometric parameters and markers of early atherosclerosis in young healthy individuals*. J Hum Hypertens, 2009. **23**(12): p. 801-7.
23. Heiss, G., et al., *Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study*. Am J Epidemiol, 1991. **134**(3): p. 250-6.

24. Knopp, R.H., *Risk factors for coronary artery disease in women*. Am J Cardiol, 2002. **89**(12a): p. 28E-34E; discussion 34E-35E.
25. Baldassarre, D., et al., *Effects of timing and extent of smoking, type of cigarettes, and concomitant risk factors on the association between smoking and subclinical atherosclerosis*. Stroke, 2009. **40**(6): p. 1991-8.
26. Meigs, J.B., et al., *Coronary artery calcification in type 2 diabetes and insulin resistance: the framingham offspring study*. Diabetes Care, 2002. **25**(8): p. 1313-9.
27. Hayase, T., et al., *Impact of low-and high-density lipoprotein cholesterol levels on carotid intima-media thickness differs by smoking status in middle-aged men*. J Atheroscler Thromb, 2012. **19**(7): p. 664-72.
28. Folsom, A.R., et al., *Relation of carotid artery wall thickness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size, and physical activity*. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Stroke, 1994. **25**(1): p. 66-73.
29. Chang, P.P., et al., *Anger in young men and subsequent premature cardiovascular disease: the precursors study*. Arch Intern Med, 2002. **162**(8): p. 901-6.
30. Bostom, A.G., et al., *Nonfasting plasma total homocysteine levels and all-cause and cardiovascular disease mortality in elderly Framingham men and women*. Arch Intern Med, 1999. **159**(10): p. 1077-80.
31. Gur, M., et al., *Uric acid and high sensitive C-reactive protein are associated with subclinical thoracic aortic atherosclerosis*. J Cardiol, 2013. **61**(2): p. 144-8.
32. Momiyama, Y., et al., *Associations between serum lipoprotein(a) levels and the severity of coronary and aortic atherosclerosis*. Atherosclerosis, 2012. **222**(1): p. 241-4.
33. Blake, G.J. and P.M. Ridker, *Novel clinical markers of vascular wall inflammation*. Circ Res, 2001. **89**(9): p. 763-71.
34. Folsom, A.R., et al., *An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: the atherosclerosis risk in communities study*. Arch Intern Med, 2006. **166**(13): p. 1368-73.
35. Okazaki, S., et al., *Association of interleukin-6 with the progression of carotid atherosclerosis: a 9-year follow-up study*. Stroke, 2014. **45**(10): p. 2924-9.
36. Lorenz, M.W., et al., *High-sensitivity C-reactive protein is not associated with carotid intima-media progression: the carotid atherosclerosis progression study*. Stroke, 2007. **38**(6): p. 1774-9.
37. Bian, F., et al., *C-reactive protein promotes atherosclerosis by increasing LDL transcytosis across endothelial cells*. Br J Pharmacol, 2014. **171**(10): p. 2671-84.
38. Lee, W.Y., et al., *Association of interleukin-6 and C-reactive protein with subclinical carotid atherosclerosis (the Rancho Bernardo Study)*. Am J Cardiol, 2007. **99**(1): p. 99-102.
39. Corrado, E., et al., *An update on the role of markers of inflammation in atherosclerosis*. J Atheroscler Thromb, 2010. **17**(1): p. 1-11.
40. Kaptoge, S., et al., *C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis*. Lancet, 2010. **375**(9709): p. 132-40.
41. Greenland, P., et al., *2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. Circulation, 2010. **122**(25): p. e584-636.
42. *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 J Prev Cardiol, 2012. **19**(4): p. 585-667.
43. Pannacciulli, N., et al., *Effect of family history of type 2 diabetes on the intima-media thickness of the common carotid artery in normal-weight, overweight, and obese glucose-tolerant young adults*. Diabetes Care, 2003. **26**(4): p. 1230-4.
44. Singh, K.K., et al., *BRCA1 is a novel target to improve endothelial dysfunction and retard atherosclerosis*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2013. **146**(4): p. 949-960.e4.

45. Kawamoto, R., et al., *An interaction between systolic blood pressure and angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on carotid atherosclerosis*. *Hypertens Res*, 2002. **25**(6): p. 875-80.
46. Austin, G.L., L.G. Ogden, and J.O. Hill, *Trends in carbohydrate, fat, and protein intakes and association with energy intake in normal-weight, overweight, and obese individuals: 1971-2006*. *Am J Clin Nutr*, 2011. **93**(4): p. 836-43.
47. Salas-Salvado, J., et al., *The role of diet in the prevention of type 2 diabetes*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2011. **21 Suppl 2**: p. B32-48.
48. Ferreira, N.L., et al., *Nutritional factors associated with dyslipidemia in users of service in primary health care*. *Acta Med Port*, 2011. **24 Suppl 2**: p. 457-66.
49. Kotchen, T.A. and J.M. Kotchen, *Dietary sodium and blood pressure: interactions with other nutrients*. *Am J Clin Nutr*, 1997. **65**(2 Suppl): p. 708s-711s.
50. Brown, I.J., et al., *Sugar-sweetened beverage, sugar intake of individuals, and their blood pressure: international study of macro/micronutrients and blood pressure*. *Hypertension*, 2011. **57**(4): p. 695-701.
51. Vesely, J.M. and L.G. DeMattia, *Obesity: Dietary and Lifestyle Management*. *FP Essent*, 2014. **425**: p. 11-15.
52. Levy, L.B., *Dietary strategies, policy and cardiovascular disease risk reduction in England*. *Proc Nutr Soc*, 2013. **72**(4): p. 386-9.
53. Maeda, S., et al., *Lifestyle modification decreases arterial stiffness and plasma asymmetric dimethylarginine level in overweight and obese men*. *Coron Artery Dis*, 2013. **24**(7): p. 583-8.
54. Li, X., et al., *Shear Stress in Atherosclerotic Plaque Determination*. *DNA Cell Biol*, 2014.
55. Lyaker, M.R., et al., *Arterial embolism*. *Int J Crit Illn Inj Sci*, 2013. **3**(1): p. 77-87.
56. Rooke, T.W., et al., *2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery*. *J Vasc Surg*, 2011. **54**(5): p. e32-58.
57. Zheng, Z.J., et al., *Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*. *Atherosclerosis*, 1997. **131**(1): p. 115-25.
58. Holewijn, S., et al., *Non-invasive measurements of atherosclerosis (NIMA): current evidence and future perspectives*. *Neth J Med*, 2010. **68**(12): p. 388-99.
59. Hennerici, M. and D. Neuerburg-Heusler, *Vascular Diagnosis with Ultrasound*. Stuttgart & New York: Thieme, 1998.
60. Blankenhorn, D.H. and H.N. Hodis, *George Lyman Duff Memorial Lecture. Arterial imaging and atherosclerosis reversal*. *Arterioscler Thromb*, 1994. **14**(2): p. 177-92.
61. Crouse, J.R., 3rd, et al., *Association of coronary disease with segment-specific intimal-medial thickening of the extracranial carotid artery*. *Circulation*, 1995. **92**(5): p. 1141-7.
62. Stensland-Bugge, E., K.H. Bonna, and O. Joakimsen, *Reproducibility of ultrasonographically determined intima-media thickness is dependent on arterial wall thickness. The Tromso Study*. *Stroke*, 1997. **28**(10): p. 1972-80.
63. O'Leary, D.H., et al., *Use of sonography to evaluate carotid atherosclerosis in the elderly. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group*. *Stroke*, 1991. **22**(9): p. 1155-63.
64. Howard, G., et al., *Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators*. *Stroke*, 1993. **24**(9): p. 1297-304.
65. Nambi, V., et al., *Common carotid artery intima-media thickness is as good as carotid intima-media thickness of all carotid artery segments in improving prediction of coronary heart disease risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study*. *Eur Heart J*, 2012. **33**(2): p. 183-90.

66. SOLBERG, L.A. and D.A. EGGEN, *Localization and Sequence of Development of Atherosclerotic Lesions in the Carotid and Vertebral Arteries*. *Circulation*, 1971. **43**(5): p. 711-724.
67. Howard, G., et al., *Relations of intimal-medial thickness among sites within the carotid artery as evaluated by B-mode ultrasound*. *ARIC Investigators. Atherosclerosis Risk in Communities*. *Stroke*, 1994. **25**(8): p. 1581-7.
68. Pujia, A., et al., *Common carotid arterial wall thickness in NIDDM subjects*. *Diabetes Care*, 1994. **17**(11): p. 1330-6.
69. Persson, J., et al., *Noninvasive quantification of atherosclerotic lesions. Reproducibility of ultrasonographic measurement of arterial wall thickness and plaque size*. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 1992. **12**(2): p. 261-6.
70. Ebrahim, S., et al., *Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study*. *Stroke*, 1999. **30**(4): p. 841-50.
71. Zureik, M., et al., *Common carotid intima-media thickness predicts occurrence of carotid atherosclerotic plaques: longitudinal results from the Aging Vascular Study (EVA) study*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000. **20**(6): p. 1622-9.
72. von Sarnowski, B., et al., *Common Carotid Intima-Media Thickness and Framingham Risk Score Predict Incident Carotid Atherosclerotic Plaque Formation: Longitudinal Results From the Study of Health in Pomerania*. *Stroke*, 2010. **41**(10): p. 2375-2377.
73. Wyman, R.A., et al., *Ultrasound-detected carotid plaque as a predictor of cardiovascular events*. *Vascular Medicine*, 2006. **11**(2): p. 123-130.
74. Salonen, J.T. and R. Salonen, *Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease*. *Arterioscler Thromb*, 1991. **11**(5): p. 1245-9.
75. van der Meer, I.M., et al., *Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study*. *Circulation*, 2004. **109**(9): p. 1089-94.
76. Stork, S., et al., *Carotid artery plaque burden, stiffness, and mortality risk in elderly men: a prospective, population-based cohort study*. *Circulation*, 2004. **110**(3): p. 344-8.
77. Hunt, K.J., et al., *Acoustic shadowing on B-mode ultrasound of the carotid artery predicts ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study*. *Stroke*, 2001. **32**(5): p. 1120-6.
78. Wattanakit, K., et al., *Risk factors for cardiovascular event recurrence in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study*. *Am Heart J*, 2005. **149**(4): p. 606-12.
79. Touboul, P.J., et al., *Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011*. *Cerebrovasc Dis*, 2012. **34**(4): p. 290-6.
80. Dogan, S., et al., *Ultrasound protocols to measure carotid intima-media thickness in trials; comparison of reproducibility, rate of progression, and effect of intervention in subjects with familial hypercholesterolemia and subjects with mixed dyslipidemia*. *Ann Med*, 2010. **42**(6): p. 447-64.
81. Kanters, S.D., et al., *Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements: a review*. *Stroke*, 1997. **28**(3): p. 665-71.
82. Wendelhag, I., et al., *Ultrasound measurement of wall thickness in the carotid artery: fundamental principles and description of a computerized analysing system*. *Clin Physiol*, 1991. **11**(6): p. 565-77.
83. Polak, J.F., et al., *Associations of Carotid Artery Intima-Media Thickness (IMT) With Risk Factors and Prevalent Cardiovascular Disease: Comparison of Mean Common Carotid Artery IMT With Maximum Internal Carotid Artery IMT*. *J Ultrasound Med*, 2010. **29**(12): p. 1759-68.
84. Riley, W.A., et al., *Reproducibility of noninvasive ultrasonic measurement of carotid atherosclerosis. The Asymptomatic Carotid Artery Plaque Study*. *Stroke*, 1992. **23**(8): p. 1062-8.

85. Chambless, L.E., et al., *Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993*. Am J Epidemiol, 1997. **146**(6): p. 483-94.
86. Lorenz, M.W., et al., *Carotid Intima-Media Thickening Indicates a Higher Vascular Risk Across a Wide Age Range: Prospective Data From the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS)*. Stroke, 2006. **37**(1): p. 87-92.
87. O'Leary, D.H., et al., *Carotid-Artery Intima and Media Thickness as a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke in Older Adults*. New England Journal of Medicine, 1999. **340**(1): p. 14-22.
88. Salonen, J.T. and R. Salonen, *Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression*. Circulation, 1993. **87**(3 Suppl): p. Ii56-65.
89. Rosvall, M., et al., *Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness*. Journal of Internal Medicine, 2005. **257**(5): p. 430-437.
90. van der Meer, I.M., et al., *Predictive Value of Noninvasive Measures of Atherosclerosis for Incident Myocardial Infarction: The Rotterdam Study*. Circulation, 2004. **109**(9): p. 1089-1094.
91. Andreozzi, F., et al., *Increased carotid intima-media thickness in the physiologic range is associated with impaired postprandial glucose metabolism, insulin resistance and beta cell dysfunction*. Atherosclerosis, 2013. **229**(2): p. 277-81.
92. Bartman, W. and K. Pierzchala, *Clinical determinants of carotid intima-media thickness in patients with diabetes mellitus type 2*. Neurol Neurochir Pol, 2012. **46**(6): p. 519-28.
93. Fromm, A., et al., *Risk factors and their impact on carotid intima-media thickness in young and middle-aged ischemic stroke patients and controls: the Norwegian Stroke in the Young Study*. BMC Res Notes, 2014. **7**: p. 176.
94. Gall, S., et al., *Exposure to parental smoking in childhood or adolescence is associated with increased carotid intima-media thickness in young adults: evidence from the Cardiovascular Risk in Young Finns study and the Childhood Determinants of Adult Health Study*. Eur Heart J, 2014.
95. Giudice, R., et al., *Lifestyle-related risk factors, smoking status and cardiovascular disease*. High Blood Press Cardiovasc Prev, 2012. **19**(2): p. 85-92.
96. Herder, M., et al., *Risk factors for progression of carotid intima-media thickness and total plaque area: a 13-year follow-up study: the Tromso Study*. Stroke, 2012. **43**(7): p. 1818-23.
97. Krebs, A., et al., *Cardiovascular risk in pediatric type 1 diabetes: sex-specific intima-media thickening verified by automatic contour identification and analyzing systems*. Pediatr Diabetes, 2012. **13**(3): p. 251-8.
98. Lobo-Rudnicka, M., et al., *Relationship between vascular age and classic cardiovascular risk factors and arterial stiffness*. Cardiol J, 2013. **20**(4): p. 394-401.
99. Mieczkowska, J., et al., *Effects of cigarette smoking, metabolic syndrome and dehydroepiandrosterone deficiency on intima-media thickness and endothelial function in hypertensive postmenopausal women*. Med Sci Monit, 2012. **18**(4): p. Cr225-34.
100. Polak, J.F., et al., *Associations of Common Carotid Intima-Media Thickness with Coronary Heart Disease Risk Factors and Events Vary with Distance from the Carotid Bulb*. J Am Soc Echocardiogr, 2014.
101. Recio-Rodriguez, J.I., et al., *Association between smoking status and the parameters of vascular structure and function in adults: results from the EVIDENT study*. BMC Cardiovasc Disord, 2013. **13**: p. 109.
102. Rogowicz-Frontczak, A., et al., *Carotid intima-media thickness and arterial stiffness in type 1 diabetic patients are dependent on age and mean blood pressure*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2011. **119**(5): p. 281-5.
103. Rundek, T., et al., *Traditional risk factors are not major contributors to the variance in carotid intima-media thickness*. Stroke, 2013. **44**(8): p. 2101-8.
104. Shah, A.S., et al., *Prediabetes: the effects on arterial thickness and stiffness in obese youth*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(3): p. 1037-43.

105. Shah, A.S., et al., *Lipids and lipoprotein ratios: contribution to carotid intima media thickness in adolescents and young adults with type 2 diabetes mellitus*. J Clin Lipidol, 2013. **7**(5): p. 441-5.
106. Stabouli, S., et al., *Blood pressure and carotid artery intima-media thickness in children and adolescents: the role of obesity*. Hellenic J Cardiol, 2012. **53**(1): p. 41-7.
107. Urbina, E.M., et al., *Cardiac and vascular consequences of pre-hypertension in youth*. J Clin Hypertens (Greenwich), 2011. **13**(5): p. 332-42.
108. Viscogliosi, G., P. Andreozzi, and V. Marigliano, *Associations of plasma glucose levels and traits of metabolic syndrome with carotid intima media thickness in nondiabetic elderly subjects: are they mediated by insulin resistance?* Metab Syndr Relat Disord, 2013. **11**(1): p. 41-5.
109. Pignoli, P., et al., *Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging*. Circulation, 1986. **74**(6): p. 1399-406.
110. Sho, M., et al., *Subnormal shear stress-induced intimal thickening requires medial smooth muscle cell proliferation and migration*. Exp Mol Pathol, 2002. **72**(2): p. 150-60.
111. Nanjo, H., et al., *Intermittent short-duration exposure to low wall shear stress induces intimal thickening in arteries exposed to chronic high shear stress*. Exp Mol Pathol, 2006. **80**(1): p. 38-45.
112. Vicenzini, E., et al., *Common carotid artery intima-media thickness determinants in a population study*. J Ultrasound Med, 2007. **26**(4): p. 427-32; quiz 434.
113. Bots ML, v.M.J., Grobbee DE. Assessment of early atherosclerosis: a new perspective. J Drug Res. 1991; 16: 150–154.
114. Hollander, M., et al., *Carotid plaques increase the risk of stroke and subtypes of cerebral infarction in asymptomatic elderly: the Rotterdam Study*. Circulation, 2002. **105**(24):2872–2877.
115. Bots ML, H.A., Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. Circulation. 1997; 96: 1432–1437.
116. Bots, M.L., A. Hofman, and D.E. Grobbee, *Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis. The Rotterdam Study*. Arterioscler Thromb, 1994. **14**(12): p. 1885-91.
117. Craven, T.E., et al., *Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. A case-control study*. Circulation, 1990. **82**(4): p. 1230-42.
118. Burke, G.L., et al., *Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*. Stroke, 1995. **26**(3): p. 386-91.
119. Bots, M.L., A. Hofman, and D.E. Grobbee, *Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis. The Rotterdam Study*. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 1994. **14**(12): p. 1885-91.
120. Chambless, L.E., et al., *Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study*. Am J Epidemiol, 2000. **151**(5): p. 478-87.
121. *High-resolution B-mode ultrasound scanning methods in the Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC). The ARIC Study Group*. J Neuroimaging, 1991. **1**(2): p. 68-73.
122. Tang, R., et al., *Baseline reproducibility of B-mode ultrasonic measurement of carotid artery intima-media thickness: the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA)*. J Hypertens, 2000. **18**(2): p. 197-201.
123. Mack, W.J., et al., *One-year reduction and longitudinal analysis of carotid intima-media thickness associated with colestipol/niacin therapy*. Stroke, 1993. **24**(12): p. 1779-83.
124. Wendelhag, I., O. Wiklund, and J. Wikstrand, *Intima-media thickness after cholesterol lowering in familial hypercholesterolemia. A three-year ultrasound study of common carotid and femoral arteries*. Atherosclerosis, 1995. **117**(2): p. 225-36.
125. Mancia, G., et al., *2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of*

- Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. *J Hypertens*, 2007. **25**(6): p. 1105-87.
126. Mancia, G., et al., *2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. *J Hypertens*, 2013.
 127. Touboul, P.J., et al., *Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006*. *Cerebrovasc Dis*, 2007. **23**(1): p. 75-80.
 128. *Appropriate use criteria for carotid intima media thickness testing*. *Atherosclerosis*, 2011. **214**(1): p. 43-6.
 129. Greenland, P., et al., *2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. *J Am Coll Cardiol*, 2010. **56**(25): p. e50-103.
 130. *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.
 131. Stein, J.H., et al., *Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine*. *J Am Soc Echocardiogr*, 2008. **21**(2): p. 93-111; quiz 189-90.
 132. Spencer, M. and A.J. Denison, *Pulsatile blood flow in the vascular system*. In: *Handbook of Physiology*. Circulation.II, Am. Physiol. Soc Washington, DC, 1963: p. chapt. 25, p. 842.
 133. O'Rourke, M.F. and J. Hashimoto, *Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective*. *J Am Coll Cardiol*, 2007. **50**(1): p. 1-13.
 134. Avolio, A., D. Jones, and M. Tafazzoli-Shadpour, *Quantification of alterations in structure and function of elastin in the arterial media*. *Hypertension*, 1998. **32**(1): p. 170-5.
 135. Yasmin, et al., *Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005. **25**(2): p. 372.
 136. Wolinsky, H., *Response of the rat aortic media to hypertension. Morphological and chemical studies*. *Circ Res*, 1970. **26**(4): p. 507-22.
 137. Todorovich-Hunter, L., et al., *Altered elastin and collagen synthesis associated with progressive pulmonary hypertension induced by monocrotaline. A biochemical and ultrastructural study*. *Lab Invest*, 1988. **58**(2): p. 184-95.
 138. Keeley, F.W., A. Elmoselhi, and F.H. Leenen, *Effects of antihypertensive drug classes on regression of connective tissue components of hypertension*. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1991. **17 Suppl 2**: p. S64-9.
 139. Corman, B., et al., *Aminoguanidine prevents age-related arterial stiffening and cardiac hypertrophy*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1998. **95**(3): p. 1301-1306.
 140. Kass, D.A., et al., *Improved Arterial Compliance by a Novel Advanced Glycation End-Product Crosslink Breaker*. *Circulation*, 2001. **104**(13): p. 1464-1470.
 141. van Popele, N.M., et al., *Association Between Arterial Stiffness and Atherosclerosis: The Rotterdam Study*. *Stroke*, 2001. **32**(2): p. 454-460.
 142. Bazan, H.A., et al., *Increased aortic arch calcification in patients older than 75 years: implications for carotid artery stenting in elderly patients*. *J Vasc Surg*, 2007. **46**(5): p. 841-5.
 143. Chen, N.X. and S.M. Moe, *Vascular calcification in chronic kidney disease*. *Semin Nephrol*, 2004. **24**(1): p. 61-8.
 144. Chen, N.X. and S.M. Moe, *Arterial calcification in diabetes*. *Curr Diab Rep*, 2003. **3**(1): p. 28-32.
 145. Varleta, P., et al., *Association of carotid intima-media thickness with traditional cardiovascular risk and metabolic factors*. *Rev Med Chil*, 2013. **141**(6): p. 695-703.

146. Alizadeh, A., et al., *Ultrasonic measurement of common carotid intima-media thickness in type 2 diabetic and non-diabetic patients*. Iran J Radiol, 2012. **9**(2): p. 79-82.
147. Johnson, W., et al., *Body mass index and height from infancy to adulthood and carotid intima-media thickness at 60 to 64 years in the 1946 British Birth Cohort Study*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014. **34**(3): p. 654-60.
148. Jiang, C.Q., et al., *Dose-response relationship between smoking status and carotid atherosclerosis*. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi, 2010. **31**(9): p. 983-7.
149. AlGhatrif, M., et al., *Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure: the Baltimore Longitudinal Study of Aging*. Hypertension, 2013. **62**(5): p. 934-41.
150. Cecelja, M. and P. Chowienczyk, *Dissociation of Aortic Pulse Wave Velocity With Risk Factors for Cardiovascular Disease Other Than Hypertension: A Systematic Review*. Hypertension, 2009. **54**(6): p. 1328-1336.
151. Benetos, A., et al., *Determinants of Accelerated Progression of Arterial Stiffness in Normotensive Subjects and in Treated Hypertensive Subjects Over a 6-Year Period*. Circulation, 2002. **105**(10): p. 1202-1207.
152. Stewart, A.D., et al., *Effects of Inhibition of Basal Nitric Oxide Synthesis on Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity and Augmentation Index in Humans*. Hypertension, 2003. **42**(5): p. 915-918.
153. Stewart, A.D., et al., *Acute Reduction of Blood Pressure by Nitroglycerin Does Not Normalize Large Artery Stiffness in Essential Hypertension*. Hypertension, 2006. **48**(3): p. 404-410.
154. Avolio, A.P., et al., *Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community*. Circulation, 1983. **68**(1): p. 50-8.
155. McEniery, C.M., et al., *Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT)*. J Am Coll Cardiol, 2005. **46**(9): p. 1753-60.
156. Mitchell, G.F., et al., *Changes in Arterial Stiffness and Wave Reflection With Advancing Age in Healthy Men and Women: The Framingham Heart Study*. Hypertension, 2004. **43**(6): p. 1239-1245.
157. Franklin, S.S., *Do diabetes and hypertension interact to accelerate vascular ageing? J Hypertens*, 2002. **20**(9): p. 1693-6.
158. Jondeau, G., et al., *Central Pulse Pressure Is a Major Determinant of Ascending Aorta Dilation in Marfan Syndrome*. Circulation, 1999. **99**(20): p. 2677-2681.
159. Ge, D., et al., *Heritability of Arterial Stiffness in Black and White American Youth and Young Adults**. American Journal of Hypertension, 2007. **20**(10): p. 1065-1072.
160. Cecelja, M., et al., *Arterial stiffening relates to arterial calcification but not to noncalcified atheroma in women. A twin study*. J Am Coll Cardiol, 2011. **57**(13): p. 1480-6.
161. London, G.M., et al., *Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure*. Kidney Int, 1990. **37**(1): p. 137-42.
162. Wada, T., et al., *Correlation of ultrasound-measured common carotid artery stiffness with pathological findings*. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 1994. **14**(3): p. 479-82.
163. Hales, S., *Statistical essays, containing Haemastatics*. Hafner Publishing: New York, 1733.
164. Durmus, I., et al., *Augmentation index and aortic pulse wave velocity in patients with abdominal aortic aneurysms*. Int J Clin Exp Med, 2014. **7**(2): p. 421-5.
165. Snellen, H., E. Marey, and Cardiology., Rotterdam: Kooyker, 1980.
166. Broadbent, W., *The Pulse*. London, Cassell, 1890.
167. Mackenzie, J., *The Study of the Pulse: Arterial, Venous and Hepatic and of the Movements of the Heart*. Edinburgh, Pentland, 1902.
168. Mahomed, F., *The physiological and clinical use of the sphygmograph*. Med Times Gaz, 1:62-4, 1872.
169. Brown, W.C., E.T. O'Brien, and P.F. Semple, *The sphygmomanometer of Riva-Rocci 1896-1996*. J Hum Hypertens, 1996. **10**(11): p. 723-4.

170. Reneman, R.S., et al., *Age-related changes in carotid artery wall properties in men*. *Ultrasound Med Biol*, 1986. **12**(6): p. 465-71.
171. Riley, W.A., et al., *Ultrasonic measurement of the elastic modulus of the common carotid artery. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*. *Stroke*, 1992. **23**(7): p. 952-6.
172. Hoeks, A.P., et al., *Assessment of the distensibility of superficial arteries*. *Ultrasound Med Biol*, 1990. **16**(2): p. 121-8.
173. Gamble, G., et al., *Estimation of arterial stiffness, compliance, and distensibility from M-mode ultrasound measurements of the common carotid artery*. *Stroke*, 1994. **25**(1): p. 11-6.
174. Bramwell, J.C. and A.V. Hill, *The Velocity of the Pulse Wave in Man*. Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character, 1922. **93**(652): p. 298-306.
175. Laurent, S., et al., *Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications*. *European Heart Journal*, 2006. **27**(21): p. 2588-2605.
176. Latham, R.D., et al., *Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures*. *Circulation*, 1985. **72**(6): p. 1257-69.
177. Nichols, W. and M. O'Rourke, *McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, experimental and clinical principles*. 4. London: Edward Arnold, 1998.
178. Nürnberger, J., et al., *Pulswellenreflexion*. *Dtsch med Wochenschr*, 2004. **129**(03): p. 97-102.
179. Baulmann, J., et al., *Arterielle Gefäßsteifigkeit und Pulswellenanalyse*. *Dtsch med Wochenschr*, 2010. **135**(S 01): p. S4-S14.
180. Janner, J.H., et al., *Aortic Augmentation Index: Reference Values in a Large Unselected Population by Means of the SphygmoCor Device*. *American Journal of Hypertension*, 2010. **23**(2): p. 180-185.
181. Fantin, F., et al., *Is augmentation index a good measure of vascular stiffness in the elderly?* *Age Ageing*, 2007. **36**(1): p. 43-8.
182. Wojciechowska, W., et al., *Reference values in white Europeans for the arterial pulse wave recorded by means of the SphygmoCor device*. *Hypertens Res*, 2006. **29**(7): p. 475-83.
183. Nürnberger, J., et al., *Die arterielle Compliance (Gefäßsteifigkeit) zur Aufdeckung einer subklinischen Atherosklerose*. *Herz Kardiovaskuläre Erkrankungen*, 2007. **32**(5): p. 379-386.
184. Sharman, J.E., et al., *Validation of a generalized transfer function to noninvasively derive central blood pressure during exercise*. *Hypertension*, 2006. **47**(6): p. 1203-8.
185. Chen, C.H., et al., *Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function*. *Circulation*, 1997. **95**(7): p. 1827-36.
186. Nunan, D., et al., *Assessment of central haemodynamics from a brachial cuff in a community setting*. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2012. **12**(1): p. 1-9.
187. Agnoletti, D., et al., *Central hemodynamic modifications in diabetes mellitus. Atherosclerosis*, 2013. **230**(2): p. 315-21.
188. Arner, P., et al., *Regional variations in the relationship between arterial stiffness and adipocyte volume or number in obese subjects*. *Int J Obes (Lond)*, 2014.
189. Dahlen, E.M., et al., *Sagittal abdominal diameter is a more independent measure compared with waist circumference to predict arterial stiffness in subjects with type 2 diabetes--a prospective observational cohort study*. *Cardiovasc Diabetol*, 2013. **12**: p. 55.
190. Delitala, A.P., et al., *Serum free thyroxine levels are positively associated with arterial stiffness in the SardiNIA study*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014.
191. Kaess, B.M., et al., *Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension*. *Jama*, 2012. **308**(9): p. 875-81.
192. Kangas, P., et al., *Metabolic syndrome may be associated with increased arterial stiffness even in the absence of hypertension: a study in 84 cases and 82 controls*. *Metabolism*, 2013. **62**(8): p. 1114-22.

193. Lurbe, E., et al., *Blood pressure and obesity exert independent influences on pulse wave velocity in youth*. Hypertension, 2012. **60**(2): p. 550-5.
194. Teoh, W.L., et al., *Metabolic parameters associated with arterial stiffness in older adults with Type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 diabetes study*. J Hypertens, 2013. **31**(5): p. 1010-7.
195. Urbina, E.M., et al., *Triglyceride to HDL-C ratio and increased arterial stiffness in children, adolescents, and young adults*. Pediatrics, 2013. **131**(4): p. e1082-90.
196. McGrath, B.P., et al., *Impact of physical and physiological factors on arterial function*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2001. **28**(12): p. 1104-7.
197. Wilkinson, I.B., et al., *The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans*. J Physiol, 2000. **525 Pt 1**: p. 263-70.
198. Patel, R.S., et al., *Oxidative stress is associated with impaired arterial elasticity*. Atherosclerosis, 2011. **218**(1): p. 90-95.
199. Glasser, S.P., et al., *Vascular compliance and cardiovascular disease: a risk factor or a marker?* Am J Hypertens, 1997. **10**(10 Pt 1): p. 1175-89.
200. Jiang, B., et al., *Measurement of pulse wave velocity using pulse wave Doppler ultrasound: Comparison with arterial tonometry*. Ultrasound in Medicine and Biology, 2008. **34**(3): p. 509-512.
201. Laugesen, E., et al., *Reproducibility of pulse wave analysis and pulse wave velocity in patients with type 2 diabetes*. Scand J Clin Lab Invest, 2013. **73**(5): p. 428-35.
202. Wilkinson, I.B., et al., *Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis*. J Hypertens, 1998. **16**(12 Pt 2): p. 2079-84.
203. Boutouyrie, P., et al., *Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of Primary Coronary Events in Hypertensive Patients: A Longitudinal Study*. Hypertension, 2002. **39**(1): p. 10-15.
204. Laurent, S., et al., *Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients*. Hypertension, 2001. **37**(5): p. 1236-1241.
205. Sutton-Tyrrell, K., et al., *Elevated Aortic Pulse Wave Velocity, a Marker of Arterial Stiffness, Predicts Cardiovascular Events in Well-Functioning Older Adults*. Circulation, 2005. **111**(25): p. 3384-3390.
206. Willum Hansen, T., et al., *Prognostic Value of Aortic Pulse Wave Velocity as Index of Arterial Stiffness in the General Population*. Circulation, 2006. **113**(5): p. 664-670.
207. Van Bortel, L.M., et al., *Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity*. J Hypertens, 2012. **30**(3): p. 445-8.
208. Meaume, S., et al., *Aortic Pulse Wave Velocity Predicts Cardiovascular Mortality in Subjects >70 Years of Age*. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2001. **21**(12): p. 2046-2050.
209. Shoji, T., et al., *Diabetes Mellitus, Aortic Stiffness, and Cardiovascular Mortality in End-Stage Renal Disease*. Journal of the American Society of Nephrology, 2001. **12**(10): p. 2117-2124.
210. Laurent, S., et al., *Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of Fatal Stroke in Essential Hypertension*. Stroke, 2003. **34**(5): p. 1203-1206.
211. Shokawa, T., et al., *Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: findings from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study*. Circ J, 2005. **69**(3): p. 259-64.
212. Mattace-Raso, F.U.S., et al., *Arterial Stiffness and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke: The Rotterdam Study*. Circulation, 2006. **113**(5): p. 657-663.
213. Van Bortel, L.M., et al., *Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures*. Am J Hypertens, 2002. **15**(5): p. 445-52.
214. Weber, T., et al., *Noninvasive determination of carotid-femoral pulse wave velocity depends critically on assessment of travel distance: a comparison with invasive measurement*. J Hypertens, 2009. **27**(8): p. 1624-30.
215. Podolec, P., et al., *Aortic Pulse Wave Velocity and Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity: Similarities and Discrepancies*. Hypertens Res, 2007. **30**(12): p. 1151-1158.

216. Horvath, I.G., et al., *Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity.* J Hypertens, 2010. **28**(10): p. 2068-75.
217. Baulmann, J., et al., *A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods.* J Hypertens, 2008. **26**(3): p. 523-8.
218. Hidvegi, E.V., et al., *Reference values of aortic pulse wave velocity in a large healthy population aged between 3 and 18 years.* J Hypertens, 2012. **30**(12): p. 2314-21.
219. Yamashina, A., et al., *Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement.* Hypertens Res, 2002. **25**(3): p. 359-64.
220. Chuang, S.Y., et al., *Combined use of brachial-ankle pulse wave velocity and ankle-brachial index for fast assessment of arteriosclerosis and atherosclerosis in a community.* Int J Cardiol, 2005. **98**(1): p. 99-105.
221. Pannier, B., et al., *Stiffness of Capacitive and Conduit Arteries: Prognostic Significance for End-Stage Renal Disease Patients.* Hypertension, 2005. **45**(4): p. 592-596.
222. London, G.M., et al., *Arterial Wave Reflections and Survival in End-Stage Renal Failure.* Hypertension, 2001. **38**(3): p. 434-438.
223. Weber, T., et al., *Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions.* Eur Heart J, 2005. **26**(24): p. 2657-2663.
224. Investigators, T.C., et al., *Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes: Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study.* Circulation, 2006. **113**(9): p. 1213-1225.
225. Vlachopoulos, C., et al., *Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis.* Eur Heart J, 2010. **31**(15): p. 1865-1871.
226. Smulyan, H., et al., *Comparative effects of aging in men and women on the properties of the arterial tree.* Journal of the American College of Cardiology, 2001. **37**(5): p. 1374-1380.
227. Hayward, C.S. and R.P. Kelly, *Gender-Related Differences in the Central Arterial Pressure Waveform.* Journal of the American College of Cardiology, 1997. **30**(7): p. 1863-1871.
228. Kotseva, K., et al., *Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries.* Lancet, 2009. **373**(9667): p. 929-40.
229. Kotseva, K., et al., *EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries.* Eur J Prev Cardiol, 2016. **23**(6): p. 636-48.
230. Stein, J.H., et al., *A semiautomated ultrasound border detection program that facilitates clinical measurement of ultrasound carotid intima-media thickness.* J Am Soc Echocardiogr, 2005. **18**(3): p. 244-51.
231. Cohn, J.N., et al., *Noninvasive Pulse Wave Analysis for the Early Detection of Vascular Disease.* Hypertension, 1995. **26**(3): p. 503-508.
232. WHO/IDF, *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia; Report of a WHO/IDF consultation.* 2006.
233. Reiner, Z., et al., *ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS).* Eur Heart J, 2011. **32**(14): p. 1769-818.
234. *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification.* Am J Kidney Dis, 2002. **39**(2 Suppl 1): p. S1-266.
235. *Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee.* World Health Organ Tech Rep Ser, 1995. **854**: p. 1-452.
236. Grundy, S.M., et al., *Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement.* Circulation, 2005. **112**(17): p. 2735-52.
237. Aboyans, V., et al., *Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association.* Circulation, 2012. **126**(24): p. 2890-909.

238. Henningsen, A., *Estimation of censored regression (Tobit) models with cross-section and panel data*. 2013.
239. D'Agostino, R.B., Jr., et al., *Ethnic differences in carotid wall thickness. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study*. *Stroke*, 1996. **27**(10): p. 1744-9.
240. Snijder, M.B., et al., *Ethnic differences in arterial stiffness the Helius study*. *Int J Cardiol*, 2015. **191**: p. 28-33.
241. Gosswald, A., et al., *Prevalence of myocardial infarction and coronary heart disease in adults aged 40-79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2013. **56**(5-6): p. 650-5.
242. Przewlocki, T., et al., *Polyvascular extracoronary atherosclerotic disease in patients with coronary artery disease*. *Kardiol Pol*, 2009. **67**(8a): p. 978-84.
243. de Sauvage Nolting, P.R., et al., *Regression of carotid and femoral artery intima-media thickness in familial hypercholesterolemia: treatment with simvastatin*. *Arch Intern Med*, 2003. **163**(15): p. 1837-41.
244. Ong, K.T., et al., *Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients*. *J Hypertens*, 2011. **29**(6): p. 1034-42.
245. King, S.G., et al., *Effect of whole-body mild-cold exposure on arterial stiffness and central haemodynamics: a randomised, cross-over trial in healthy men and women*. *Eur J Appl Physiol*, 2013. **113**(5): p. 1257-69.
246. Vlachopoulos, C., et al., *Caffeine increases aortic stiffness in hypertensive patients*. *Am J Hypertens*, 2003. **16**(1): p. 63-6.
247. Rhee, M.Y., et al., *Acute effects of cigarette smoking on arterial stiffness and blood pressure in male smokers with hypertension*. *Am J Hypertens*, 2007. **20**(6): p. 637-41.
248. Rajzer, M.W., et al., *Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph*. *J Hypertens*, 2008. **26**(10): p. 2001-7.
249. Teren, A., et al., *Relationship Between Determinants of Arterial Stiffness Assessed by Diastolic and Suprasystolic Pulse Oscillometry: Comparison of Vicorder and Vascular Explorer*. *Medicine (Baltimore)*, 2016. **95**(10): p. e2963.
250. Nurnberger, J., et al., *Can arterial stiffness parameters be measured in the sitting position?* *Hypertens Res*, 2011. **34**(2): p. 202-8.
251. Prskalo, Z., et al., *Arterial stiffness in patients with coronary artery disease: relation with in-stent restenosis following percutaneous coronary intervention*. *BMC Cardiovasc Disord*, 2016. **16**: p. 128.
252. Betge, S., et al., *Predictive value of the augmentation index derived vascular age in patients with newly diagnosed atherosclerosis*. *Heart Vessels*, 2017. **32**(3): p. 252-259.
253. Chirinos, J.A., et al., *Arterial wave reflections and incident cardiovascular events and heart failure: MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis)*. *J Am Coll Cardiol*, 2012. **60**(21): p. 2170-7.
254. Muller-Scholden, L., et al., *Segment-specific association of carotid-intima-media thickness with cardiovascular risk factors - findings from the STAAB cohort study*. *BMC Cardiovasc Disord*, 2019. **19**(1): p. 84.
255. Sinning, C., et al., *Sex differences in early carotid atherosclerosis (from the community-based Gutenberg-Heart Study)*. *Am J Cardiol*, 2011. **107**(12): p. 1841-7.
256. Zanchetti, A., et al., *Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial*. *Circulation*, 2002. **106**(19): p. 2422-7.
257. Zureik, M., et al., *Carotid plaques, but not common carotid intima-media thickness, are independently associated with aortic stiffness*. *J Hypertens*, 2002. **20**(1): p. 85-93.
258. McEniery, C.M., et al., *Aortic Calcification Is Associated With Aortic Stiffness and Isolated Systolic Hypertension in Healthy Individuals*. *Hypertension*, 2009. **53**(3): p. 524-531.

259. Cecelja, M., et al., *Arterial Stiffening Relates to Arterial Calcification But Not to Noncalcified Atheroma in Women: A Twin Study*. Journal of the American College of Cardiology, 2011. **57**(13): p. 1480-1486.
260. Zureik, M., et al., *Echogenic Carotid Plaques Are Associated With Aortic Arterial Stiffness in Subjects With Subclinical Carotid Atherosclerosis*. Hypertension, 2003. **41**(3): p. 519-527.
261. Kasliwal, R.R., et al., *Carotid intima-media thickness and brachial-ankle pulse wave velocity in patients with and without coronary artery disease*. Indian Heart J, 2004. **56**(2): p. 117-22.
262. Wang, J.G., et al., *Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Stroke, 2006. **37**(7): p. 1933-40.
263. Huang, Y., et al., *Effect of statin therapy on the progression of common carotid artery intima-media thickness: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. J Atheroscler Thromb, 2013. **20**(1): p. 108-21.
264. Asmar, R., *Effect of antihypertensive agents on arterial stiffness as evaluated by pulse wave velocity: clinical implications*. Am J Cardiovasc Drugs, 2001. **1**(5): p. 387-97.
265. Tedeschi, C., et al., *Effects of nifedipine on intimal-medial thickness and arterial distensibility in hypertensive patients. Preliminary results after 6 months*. Int Angiol. 1993 Dec, 1993 Dec. **12**(4): p. 344-347.

Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Stefan Störk für die Betreuung meiner Arbeit, die Heranführung an die klinische Forschung und die Integrierung in das strukturierte Promotionsprogramm der GSLS Würzburg.

Weiterer Dank gebührt meinen Co-Betreuern Herrn Professor Dr. Peter U. Heuschmann und Professor Dr. Michiel Bots sowie Herrn Professor Dr. Dr. Götz Gelbrich, Frau Carolin Malsch, Herrn Dr. Martin Wagner sowie dem gesamten Team der Würzburger EA IV-Studie.

Ich bedanke mich bei Herrn Professor Dr. Frantz für die Überlassung des Themas.

Schließlich möchte ich mich bei meiner Familie und speziell meinen Eltern bedanken, die mir mein Studium ermöglichten und mich weit über die Dissertation hinaus stets unterstützten.

Affidavit

I hereby confirm that my thesis entitled Endorgan damage and vascular age in patients with coronary artery disease is the result of my own work. I did not receive any help or support from commercial consultants. All sources and / or materials applied are listed and specified in the thesis.

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

Cologne, November 13, 2019
Place, Date

Signature

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, die Dissertation Endorganschaden und Gefäßalter bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit eigenständig, d.h. insbesondere selbständig und ohne Hilfe eines kommerziellen Promotionsberaters, angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

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

Köln, den 13.11.2019
Ort, Datum

Unterschrift