

Medizinische Fakultät  
der  
Universität Duisburg-Essen

**Zentrum für Innere Medizin Essen**

Aus der Klinik für Kardiologie

**Der Alterseffekt und Risikofaktoren  
karotidaler und koronarer Atheroskleroselast  
in der männlichen Allgemeinbevölkerung  
ohne koronare Herzerkrankung und Schlaganfall**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin

durch die Medizinische Fakultät

der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von

**Marcus Bauer**

aus Bottrop

2008

**Dekan:**                   **Herr Univ.-Prof. Dr. med. M. Forsting**

**1. Gutachter:**       **Herr Priv.-Doz. Dr. med. S. Möhlenkamp**

**2. Gutachter:**       **Herr Priv.-Doz. Dr. med. A. Schmermund**

**Tag der mündlichen Prüfung:**   **26.05.2009**

---

Einige Ergebnisse der Arbeit wurden bereits publiziert:

1. Bauer M, Möhlenkamp S, Lehmann N, Schmermund A, Roggenbuck U, Moebus S, Stang A, Mann K, Jöckel KH, Erbel R on the behalf of the Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. (2009)  
The Effect of Age and Risk Factors on Coronary and Carotid Artery Atherosclerotic Burden in Males - Results of the Heinz Nixdorf Recall Study - (Atherosclerosis 2009, e-pub ahead of print)
2. Erbel R, Möhlenkamp S, Lehmann N, Schmermund A, Moebus S, Stang A, Dragano N, Hoffmann B, Grönemeyer D, Seibel R, Mann K, Kröger K, Bröcker-Preuss M, Volbracht L, Siegrist J, Jöckel KH. (2008):  
Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Zeichen subklinischer Atherosklerose.  
Dt. Ärzteblatt.105; 1-8
3. Bauer M, Möhlenkamp S, Lehmann N, Moebus S, Roggenbuck U, Schrader S, Hatsyk N, Schmermund A, Stang A, Bröcker-Preuss M, Mann K, Jöckel KH, Erbel R für die Heinz Nixdorf Recall Studiengruppe. (2008):  
Der Effekt von Alter und Risikofaktoren auf die koronare und karotidale Atheroskleroselast in einer männlichen Allgemeinbevölkerung -Ergebnisse aus der Heinz Nixdorf Recall Studie-.  
V994; Clin Res Cardiol 97: Suppl 1 (2008)
4. Bauer M, Möhlenkamp S, Moebus S, Roggenbuck U, Schmermund A, Stang A, Kröger K, Jöckel KH. (2006):

- 
- Intima-Media Dicke der Arteria Carotis Communis in der männlichen Allgemeinbevölkerung -Perzentilen aus der Heinz Nixdorf Recall Studie-. P1332; Clin Res Cardiol 95: Suppl 5 (2006)
5. Möhlenkamp S, Bauer M, Moebus S, Roggenbuck U, Schmermund A, Stang A, Kröger K, Jöckel KH. (2006):  
Koronarkalkquantifizierung und Intima-Media-Dickenmessung liefern unabhängige Informationen über die Ausprägung der subklinischen Arteriosklerose bei Männern - Ergebnisse aus der Heinz Nixdorf Recall Studie-. P1331; Clin Res Cardiol 95: Suppl 5 (2006)
6. Bauer M, Möhlenkamp S, Moebus S, Roggenbuck U, Schmermund A, Stang A, Kröger K, Jöckel KH, Erbel R: P1332 - Intima-Media Dicke der Arteria Carotis Communis in der männlichen Allgemeinbevölkerung. Perzentilen aus der Heinz Nixdorf Recall Studie. P1332; Clin Res Cardiol 95: Suppl 5 (2006)
7. Bauer M, Möhlenkamp S, Moebus S, Roggenbuck U, Schmermund A, Stang A, Kröger K, Jöckel KH, Erbel R, für die Heinz Nixdorf Recall Studiengruppe, Uniklinik Essen; Die Verteilung und Altersabhängigkeit der Intima-Media Dicke in der männlichen Allgemeinbevölkerung . Perzentilen aus der Heinz Nixdorf Recall Studie. Essen: Rheinisch-Westfälische Gesellschaft für Innere Medizin - Essen, 03.-04.11.2006 (2006): Abstraktband
8. Bauer M, Möhlenkamp S, Moebus S, Roggenbuck U, Schmermund A, Stang A, Kröger K, Jöckel KH, Erbel R, für die Heinz Nixdorf Recall Studiengruppe, Uniklinik Essen; Intraindividuelle Variabilität von Intima-Media Dicke und Koronarkalk bei

---

unselektierten Männern aus der Allgemeinbevölkerung. Ergebnisse aus der Heinz Nixdorf Recall Studie. Essen: Rheinisch Westfälische Gesellschaft für Innere Medizin - Essen, 03.- 04.11.2006 (2006): Abstraktband.

9. Bauer M, Möhlenkamp S, Moebus S, Roggenbuck U, Schmermund A, Stang A, Kröger K, Jöckel KH, Erbel R. (2006)  
Die Verteilung und Altersabhängigkeit der Intima-Media Dicke in der männlichen Allgemeinbevölkerung -Perzentilen aus der Heinz Nixdorf Recall Studie-.  
(Forschungstag des Universitätsklinikums Essen, 17.11.2006)
10. Bauer M, Möhlenkamp S, Moebus S, Roggenbuck U, Schmermund A, Stang A, Kröger K, Jöckel KH, Erbel R. (2006):  
Intraindividuelle Variabilität von Intima-Media Dicke und Koronarkalk bei unselektierten Männern aus der Allgemeinbevölkerung -Ergebnisse aus der Heinz Nixdorf Recall Studie-.  
(Forschungstag des Universitätsklinikums Essen, 17.11.2006)
11. Bauer M, Möhlenkamp S, Moebus S, Roggenbuck U, Jöckel KH, Erbel R für die Heinz Nixdorf Recall Studie. (2005):  
Intima-Media Thickness (IMT) der Arteria Carotis Communis in der männlichen Allgemeinbevölkerung ohne koronare Herzerkrankungen  
- Ergebnisse aus der Heinz Nixdorf Recall Studie-.  
(Forschungstag des Universitätsklinikums Essen, 18.11.2005)

**Meiner lieben Familie**

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>9</b>
1.1	Einleitung	9
1.2	Arteriosklerose	10
1.2.1	Definition Arteriosklerose	10
1.2.2	Einteilung und Häufigkeit der Arteriosklerose	12
1.3	Früherkennung und individuelle Risikostratifizierung	13
1.4	Messung der Intima-Media Dicke (IMT) mittels B-Mode Ultraschall	14
1.4.1	Anfänge und Hintergründe zur Messung der Intima-Media Dicke (IMT)	14
1.4.2	Messorte, Messverfahren und Reproduzierbarkeit der IMT-Messung	15
1.4.3	Assoziation der IMT mit kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen	16
1.5	Elektronenstrahlcomputertomographie (EBCT)	17
1.6	Vergleich Intima-Media Dicke und koronare Plaquelast	18
1.7	Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	20
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>21</b>
2.1	Heinz Nixdorf Recall Studie	21
2.2	Einschlusskriterien	25
2.3	Ausschlusskriterien	25
2.4	Material	26
2.4.1	Doppler- und Farbduplexsonographiegerät	26
2.5	Klinische Methoden	26

---

2.5.1	Definition der Intima-Media Dicke	26
2.5.2	Messung der Intima-Media Dicke	28
2.5.3	Berücksichtigung möglicher Fehlerquellen der Intima-Media Dickenmessung	31
2.5.4	Plaquebildungen und IMT-Messungen	32
2.5.5	Fehlende Messpunkte	32
2.5.6	Qualitätssicherung	33
2.5.7	Elektronenstrahltomographie (EBCT)	33
2.5.8	Anthropometrie	36
2.5.9	Blutdruckmessung (RR-Messung)	37
2.5.10	Rauchen	38
2.5.11	Diabetes mellitus	38
2.5.12	Knöchel-Arm-Index (Ankle-Arm-Index; AAI)	39
2.5.13	Laborparameter	39
2.5.14	Framingham-Risiko	39
2.5.15	Medikamente	40
2.6	Statistische Auswertung	41
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>42</b>
3.1	Demographische Daten und Risikofaktoren	42
3.2	IMT-Gesamtverteilung in der männlichen Allgemeinbevölkerung	45
3.3	Einfluss des Alters auf die Intima-Media Dicke	46
3.4	Fehlende IMT-Messungen	50
3.5	Intima-Media Dicke (IMT) und Koronare Kalklast (CAC)	51
3.5.1	Indizes der Atheroskleroselast	51
3.5.2	Determinanten einer Veränderung der IMD und CAC-Last	52



---

<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>58</b>
4.1	IMT: Verteilung und Altersanstieg	58
4.2	Assoziation zwischen IMT und CAC	59
4.3	Alterseffekt und Risikofaktoren der IMT und CAC	60
4.4	Fazit	62
4.5	Limitationen	62
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>64</b>
5.1	deutsche Version	64
5.2	englische Version	65
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>66</b>
<b>7.</b>	<b>Anhang</b>	<b>83</b>
7.1	Tabellenverzeichnis	83
7.2	Abbildungsverzeichnis	84
7.3	Abkürzungsverzeichnis	85
<b>8.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>87</b>
<b>9.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>89</b>

## **I. Einleitung**

### **1.1 Einleitung**

Die Mortalität der koronaren Herzerkrankung führt mit ihren Folgerkrankungen in der Bundesrepublik Deutschland die Statistik der häufigsten Todesursachen an [Statistisches Bundesamt Deutschland, 2006]. Die Anstrengungen in der Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse haben vor allem durch medikamentöse Therapien und Reduktion von Hauptrisikofaktoren zu einer Abnahme der Mortalität geführt [Ford et al., 2007; Laatikainen et al., 2005], dennoch bleibt die Mortalität insbesondere in der Phase der Prähospitalisierung unverändert hoch [Löwel et al., 2006]. Ferner weisen die bisherigen Risikostratifikationsalgorithmen hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse (z.B. EURO-Score, PROCAM-Score, Framingham-Score) Limitationen in ihrer Vorhersagekraft auf [Möhlenkamp et al., 2006]. Diese Erkenntnisse haben dazu geführt, über neue Wege in der Risikostratifikation nachzudenken. Hier bieten sich zwei Möglichkeiten an:

1. Die Risikostratifikation erfolgt ausschließlich auf der Grundlage der Quantifizierung von kardiovaskulären Risikofaktoren durchgeführt oder
2. die kardiovaskuläre Bildgebung wird zur Quantifizierung einer subklinischen Atherosklerose in die Risikostratifikation integriert.

Kardiovaskuläre bildgebende Verfahren verdienen in der Risikostratifikation besondere Beachtung. Sie sind in der Lage, atherosklerotische Gefäßveränderungen zu einem asymptomatischen, also subklinischen Zeitpunkt zu detektieren. Die amerikanische SHAPE Task Force-Initiative hat in diesem Zusammenhang gezeigt, dass sie die traditionelle Risikostratifizierung unterstützen kann [Naghavi et al., 2007]. Bildgebende Verfahren können hier ansetzen, um die traditionelle Risikostratifikation durch eine Reklassifizierung des bisherigen Risikos zu ergänzen.

Die Heinz Nixdorf Recall Studie ist eine prospektive populationsbasierte Kohortenstudie, die den prädiktiven Wert der Erkennung von Koronarkalk für die Herzinfarktstratifizierung im Vergleich zu traditionellen und neuen Risikofaktoren bzw. anderen bild- und nicht-bildgebenden Verfahren prüft, um die prädiktive Bedeutung der subklinischen Atherosklerose bestimmen zu können.

Die Messung der carotidalen Intima-Media Dicke (IMT) mittels B-Mode Sonographie und der koronaren Plaquelast unter Verwendung eines Elektronenstrahltomographen (EBCT) sind zwei der bekanntesten und am häufigsten angewandten bildgebenden Verfahren.

Ziel dieser Arbeit ist der Vergleich dieser beiden Untersuchungsverfahren, mit dem Schwerpunkt der Untersuchung des Effektes von Alter und Risikofaktoren auf die koronare und karotidale Atherosklerose und die Etablierung der perzentilen IMT-Verteilung in der männlichen Allgemeinbevölkerung aus den Städten Essen, Bochum und Mülheim an der Ruhr ohne koronare Herzerkrankung und Schlaganfall.

## **1.2 Arteriosklerose**

### **1.2.1 Definition Arteriosklerose**

Als Arteriosklerose (Arterienverhärtung) wird eine Arterienerkrankung bezeichnet, die nicht auf dem Boden einer Entzündung entstanden ist. Vielmehr stehen fibrotische Umbauprozesse, wie Gefäßwandverhärtung, der sich daraus ergebende Elastizitätsverlust sowie Lumeneinengungen, verursacht durch Gefäßwandverdickungen, im Vordergrund. Die Arteriosklerose bezeichnet eine Reihe von Arterienerkrankungen, wobei die Atherosklerose, prozentual am häufigsten auftritt. Daneben zählen die Mönckebergsche verkalkende Mediasklerose, die Arteriolosklerose und verschiedene Formen der hypertonen Vaskulopathie zum erweiterten Formenkreis der Arteriosklerose. Im allgemeinen Sprachgebrauch ist es allerdings üblich, Athero- und Arteriosklerose als Synonyme zu verwenden.

Der atherosklerotische Befall von Arterien ist kein lokaler Prozess, sondern tritt ubiquitär in allen Körperarterien auf. Dabei treten atherosklerotische Plaques in den verschiedenen Arterien mit einer bestimmten Häufigkeit auf [Schwartz et al., 1962]. Ungeklärt ist zwar noch, warum ein bestimmtes Gefäß ein primär bevorzugtes Auftreten der Atherosklerose gegenüber anderen Arterien zeigt, dennoch konnte bewiesen werden, dass die Wahrscheinlichkeit eines gleichzeitigen Auftretens der Atherosklerose in den Aa. carotides, Aa. coronariae und Aa. femorales sehr groß ist [Criqui et al., 1997]. In der A. carotis manifestiert sich die Arteriosklerose im Vergleich zu den anderen arteriellen Gefäßen des Körpers erst relativ spät [Grobbee et al., 1994].

Die Ätiologie der Arteriosklerose ist multifaktoriell begründet. Die derzeit führende These zu ihrer Entstehung ist die "Response-to-Injury-Theorie", wonach die Arteriosklerose eine Antwort auf eine Intimaverletzung darstellt [Ross 1999]. Zur Einteilung der Atherosklerose können in der internationalen Literatur verschiedene Zuordnungen der Risikofaktoren gefunden werden. Generell unterscheidet man zwischen Haupt-, möglichen und prädisponierenden Risikofaktoren. Auf der Grundlage dieser drei Hauptgruppen werden einzelne Faktoren, wie in der Tabelle 1.1 zu sehen ist, eingestuft.

Haupt-RF	Mögliche RF	Prädisponierende RF
Rauchen	Serum-Triglyzeride ↑	Adipositas
Blutdruck ↑	kleine LDL-Partikel	abdominelle Fettleibigkeit
Gesamt Cholesterin ↑	Serum-Homocystein ↑	körperliche Inaktivität
LDL Cholesterin ↑	Serum-Lipoprotein a ↑	positive Familienanamnese einer frühzeitigen KHK
HDL Cholesterin ↓	prothrombotische Faktoren (z. B. Fibrinogen)	ethnische Einflüsse
Diabetes mellitus	Entzündungsparameter (z. B. CRP)	psychosoziale Faktoren
Alter		

**Tabelle 1.1:** Risikofaktoren der Arteriosklerose

### 1.2.2 Einteilung und Häufigkeit der Arteriosklerose (nach Stary)

Zur Einteilung histologischer Merkmale und den dazugehörigen Symptomen, haben Stary et al. eine sechsstufige Einteilung der Atherosklerose vorgenommen [Stary et al., 1995]. Dabei wird offensichtlich, dass die ersten Gefäßprozesse, welche eine Atherosklerose betreffen, schon in der ersten Lebensdekade stattfinden. Bereits in den frühen siebziger Jahren konnte bewiesen werden, dass sich Gefäßläsionen bei jungen Leuten gerade an den Orten nachweisen lassen, die im späteren Lebensverlauf Hauptlokalisation für Gefäßstenosen oder Verschlüsse sind [Solberg et al., 1971].

Obwohl beide Geschlechter von dieser Erkrankung betroffen sind, treten deutliche Unterschiede auf. Janowitz et al. konnten zeigen, dass das Auftreten von Atherosklerose in Form von Calciumablagerungen in den Blutgefäßen im direkten Geschlechtervergleich bis zu

einem Alter von 60 Jahren bei Frauen nahezu halb so groß ist, wie bei Männern. Im weiteren Verlauf konnte eine Konvergenz der Werte beobachtet werden. Außerdem demonstrierten EBCT-Aufnahmen einen annähernd identischen totalen Calcium-Score bei Frauen zwischen 50 und 79 Jahren und Männern zwischen 40 und 69 Jahren [Janowitz et al. 1993].

### **1.3 Früherkennung und individuelle Risikostratifizierung**

Die zu Beginn beschriebene hohe Morbidität und Mortalität des ACS machen eine individuelle kardiovaskuläre Risikostratifizierung für zukünftig eintretende Ereignisse unabdingbar. Konventionelle Risikofaktoren und deren Einstufung in verschiedene Punktesysteme (z.B. Framingham-Score, Euro-Score, PROCAM-Score), spielen in der Risikobeurteilung für ein zukünftiges Ereignis einer kardiovaskulären Erkrankung (CVD) eine entscheidende Rolle. Es hat sich herausgestellt, dass auch die etablierten Risikofaktoren Schwachstellen aufweisen. Im Framingham-Score, als Beispiel für eines der bekanntesten Score-Systeme, werden verschiedene Lebensstileinflüsse (z.B. genetische Polymorphismen, positive Familienanamnese einer CVD,...) sowie inflammatorische, kardiologische und hämatologische Komponenten gar nicht berücksichtigt. [Möhlenkamp et al., 2006]

Damit Gefäßveränderungen und deren Manifestation als akutes kardiales Ereignis verhindert werden können, gilt die Früherkennung einer Arteriosklerose als wichtigstes Ziel in der Prävention. Intima-Media Dicke (IMT) sowie der Calcium Artery Score (CAC) haben sich in den letzten zwanzig Jahren als Marker einer subklinischen Arteriosklerose etabliert.

Besonders in der Quantifizierung einer frühen Arteriosklerose scheinen sie der konventionellen Risikostratifizierung mittels der oben genannten Punktesysteme überlegen zu sein.

## **1.4 Messung der Intima-Media Dicke (IMT) mittels B-Mode Ultraschall**

### **1.4.1 Anfänge und Hintergründe zur Messung der Intima-Media Dicke (IMT)**

Mittels hochauflösendem Ultraschall demonstrierten Pignoli et al. in den 80er Jahren einen signifikanten Zusammenhang zwischen zwischen B-Mode-Ultraschall gemessener Intima-Media Dicke (IMT [Intima-Media Thickness]) und durch Lichtmikroskopie an Arteria carotis communis- (ACC-) Präparaten gemessener IMT [Pignoli et al., 1986]. Es handelt sich hierbei um einen entscheidenden und wichtigen Schritt in der modernen Diagnostik kardiovaskulärer Erkrankungen. Die bis zu diesem Zeitpunkt übliche Angiographie zeigt gegenüber der hochauflösenden Ultraschalluntersuchung einige Nachteile. Da eine Gefäßsonographie in der Regel schneller, ohne zusätzliches Untersuchungspersonal und mit geringerem Aufwand durchgeführt werden kann, stellt dieses Verfahren eine kostengünstige und risikofreie Alternative zur Angiographie dar. Zudem haben Untersuchungen belegt, dass eine KHK, welche durch eine Angiographie diagnostiziert wurde, mit den korrespondierenden IMT-Messwerten eng korrelieren [Crouse J.R. 3<sup>rd</sup> et al., 1995]. Ein weiterer großer Vorteil ist die Gefäßdarstellung. Neben der Möglichkeit, die Dicke der beiden innersten Gefäßschichten messen zu können, kann man den Gefäßdurchmesser berechnen und somit einen zusätzlichen Informationsgewinn bezüglich des Gefäßlumens erhalten. Schließlich handelt es sich bei der IMT-Messung um eine nichtinvasive Untersuchungsmethode. Viele Studien haben die Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit der IMT-Messung als valides Untersuchungsverfahren einer subklinischen Arteriosklerose untersucht [Berglund et al., 1994; Bots et al., 1994; Kanters et al., 1997; O'Leary et al., 1999; Raggi et al., 2000]. Bis heute wird die IMT-Messung nicht als Routineuntersuchung im klinischen Alltag durchgeführt, aber ihre prognostische Vorhersage hinsichtlich kardio- und zerebrovaskulärer Erkrankungen, konnte in verschiedenen prospektiven Studien dargelegt werden. Somit kann sie als Routineparameter einer subklinischen, also asymptomatischen Arteriosklerose verwendet werden [Greenland et al. 2000].

### 1.4.2 Messorte, Messverfahren und Reproduzierbarkeit der IMT-Messung

Für die IMT-Messungen eignen sich oberflächlich verlaufende, herznahe Arterien. A. femoralis, A. carotis communis (ACC), A. carotis interna (ACI) sowie die Bifurkation (Bulbus) bieten demnach ideale Schallbedingungen [Bauer et al. 2007]. Zwar ist die IMT-Messung in der A. femoralis vereinzelt beschrieben [Sramek et al., 2001], jedoch werden international die Hauptsegmente der Arteriae carotes (ACC, ACI, Bulbus) sonographiert. Vor allem die Teilungsstelle der ACC, die Bifurkation (Bulbus), zeigt im Vergleich mit anderen Messlokalitäten eine deutliche Dickenzunahme des Gefäßes. Ursachen für diese Gefäßverdickung sind vor allem hämodynamischer Genese. Je stärker die Scherkraft des fließenden Blutes auf die Gefäßwand einwirkt, desto schneller und stärker nimmt die Gefäßdicke zu. Bei niedriger Scherkraft des strömenden Blutes, nimmt die Dicke zwar entsprechend langsamer zu, doch zeigt sich im weiteren Verlauf eine insgesamt dickere Gefäßwand [Glagov et al., 1992].

B-Mode Ultraschalluntersuchungen erlauben eine online-Untersuchung der Gefäße mit anschließender Speicherung der Untersuchungsaufnahmen. Dies ermöglicht eine offline-Bearbeitung der Befunde an einem zentralen Messplatz.

Die sonographische Bilddarstellung bietet die Möglichkeit, die IMT-Messungen an der nahen und/ oder fernen Gefäßwand durchzuführen. Aufgrund der starken Echogenität der Adventitia kann es an der schallkopfnahen Gefäßwand zur Bildung eines Schallechos kommen, welches die eigentliche Adventitia-Media-Grenzschicht als eine sogenannte Demarkationslinie zur IMT-Messung überlappt [Wikstrand et al., 1994]. Zusätzlich ergeben Messungen an der fernereren Gefäßwand neben genaueren Werten eine größere Reproduzierbarkeit [Kanters et al., 1997]. In den letzten Jahren tendiert die IMT-Messung zur Messung von „near“ und „far“ wall an ACC, ACI und Bulbi (= 12 Messplätze pro Patient)[Crouse J.R. 3<sup>rd</sup> et al., 1995].

Bezüglich der Bildanalyse kann der Untersucher entweder manuell jede einzelne Messung selbständig herstellen oder mittels eines speziellen Softwareprogramms die gesamten



Messungen readerunabhängig berechnen lassen. Für beide Bearbeitungsformen liegen sowohl eigene, als auch vergleichende Daten der Reproduzierbarkeit vor [Tang et al. 2000; Graf et al., 1999; Frost et al., 1998]. Das manuelle Messverfahren ist mit einem deutlich höheren Zeitaufwand verbunden, während computerassistierte IMT-Messprogramme die Konturen des Intima-Media Komplexes erkennen müssen, was besonders bei Kalibersprüngen in der Intima und bei Messartefakten Probleme zeigt [Bauer et al., 2007; Wendelhag et al., 1991]. Aufgrund der Tatsache, dass die Intima-Media Messung hinsichtlich Messpunkt, -ort, -häufigkeit, -seiten und der unterschiedlichen Gefäße eine Vielfalt von Messmöglichkeiten bietet, ist die Vergleichbarkeit verschiedener internationaler Studien häufig eingeschränkt. Auf einem internationalen Symposium wurde diese Problematik deutlich und durch einen Consensus dargelegt, welche Messverfahren die besten und günstigsten Messergebnisse zeigen [Touboul et al., 2007].

### **1.4.3 Assoziation der IMT mit kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen**

Bedeutende prospektive Studien haben den Zusammenhang zwischen gemessener ACC-Intima-Media-Wände und kardio-/ zerebrovaskulärer Ereignisse untersucht. Diese internationalen Studien entsprechen den bisherigen Erkenntnissen, auf deren Grundlage diese Arbeit aufgebaut wurde. Die amerikanische ARIC-Studie, welche an 12841 Frauen und Männern in vier verschiedenen Städten durchgeführt wurde, berichtet über ein zwei- bis fünffaches Risiko für ein kardiologisches Ereignis über einen Zeitraum von vier bis sieben Jahren, bei einer IMT von  $\geq 1,0$  mm. Die IMT-Messungen an den weiblichen und männlichen Probanden gingen hier von der ACC aus [Chambless et al., 1997]. Eine finnische Studie, die an 1228 gesunden Männern durchgeführt wurde, gibt ein zweifach höheres Risiko über drei Jahre an, bei einer IMT-Dicke von  $\geq 1,0$  mm, gemessen an der ACC, an einem akuten Myokardinfarkt zu erkranken [Salonen et al., 1991]. Die niederländische Rotterdam-Studie, mit 7983 weiblichen und männlichen Teilnehmern, errechnete ein gesteigertes AMI-oder

Stroke-Risiko um 40% für jede IMT-Standardabweichung von 0.16 mm über einen Zeitraum von sechs Jahren [Bots et al. 1997]. Auch hier handelte es sich um Daten, die von ACC-Messungen erhoben wurden. Eine weitere amerikanische Kohortenstudie, die Cardiovascular Health Study (CHS), untersuchte 5858 Frauen und Männer in einem Alter ab 65 Jahren und älter. Sie kamen zum Ergebnis, dass bei einer an der ACC gemessenen IMT von  $\geq 1,8$  mm, ein vierfach erhöhtes Risiko besteht, an einem AMI oder Stroke zu erkranken. Diese Berechnungen gehen von einem 6-Jahres-FU aus [O'Leary et al., 1999]. Zahlreiche Untersuchungen haben für die IMT-Messung Risikowerte errechnet, ab denen man mit einem gesteigerten Risiko für ein kardio- und/ oder zerebrovaskuläres Ereignis rechnen muss. Für die Erstellung einer Normwerte-Skala untersucht man in der Regel gesunde Probanden [Denarie et al., 2000]. In der Vergangenheit wurden die oberen Normalwerte einer IMT-Messung häufig mit der 75 %-Perzentilen gleichgesetzt. Problematisch erscheint dabei, dass in diesen Fällen Normalwerte hinsichtlich epidemiologischer Verteilungen berechnet werden, statt sich nach gesteigerten Risiken zu richten. Es bleibt jedoch anzumerken, dass bei einer Generierung von Normwerttabellen, Alter, Geschlecht, Messort und Messverfahren zu berücksichtigen sind. Trotz verschiedenster Bemühungen [Temelkova-Kurktschiev et al. 2001; Bauer et al. 2007] hat sich bis heute noch keine einheitliche Klassifizierung durchgesetzt.

### **1.5 Elektronenstrahlcomputertomographie (EBCT)**

Bei der Elektronenstrahltomographie (EBCT), auch Ultra-Fast-CT genannt, handelt es sich um eine weitere nichtinvasive bildgebende Untersuchungsmethode, die mit einer geringen Strahlenbelastung (1-1,3 mSv) einhergeht. Durch kurze Aufnahmezeiten (50-100 ms) ohne Bewegungsartefakte, erlaubt sie eine millimetergenaue Darstellung der Herzkranzgefäße (Koronarien), so dass dort auftretende Verkalkungen, als Zeichen einer Atherosklerose, frühzeitig erkannt und Therapiemaßnahmen eingeleitet werden können. Ein weiterer Vorteil

der EBCT-Untersuchung liegt in der Schnelligkeit: die Scan-Zeit dauert weniger als 20 Sekunden. Im Rahmen einer Untersuchung werden ungefähr 20-25 Schichtaufnahmen des Herzens angefertigt, wobei eine einzelne Schicht 3 mm beträgt. Immer neuere technische Verbesserungen führen zu dünneren Schichtdicken, kürzeren Scan-Aufnahmezeiten oder höheren Aufnahmezahlen. Physikalisch betrachtet, werden bei der Untersuchung in einer Kathode Elektronen auf annähernd Lichtgeschwindigkeit beschleunigt und auf einen 210°-Anodenring um den Patienten gelenkt. Es entstehen Röntgenstrahlen, die während der gesamten Untersuchungsdauer kontinuierlich aufgezeichnet und verarbeitet werden. Sternum und Brust bleiben von der Strahlenbelastung verschont, da die Aufnahmen im Knochen- oder Weichteilfenster angefertigt werden. Die beschriebene 210°-Ablenkung verhindert eine zirkuläre Strahlenbelastung. Stattdessen erreichen nur 16% der Strahlung die Körpervorderseite.

Im direkten Vergleich zu anderen Untersuchungsmethoden des Kalknachweises (Durchleuchtung, konventionelle CT), zeigt das EBCT die höchste Sensitivität. Bei fehlendem Kalknachweis mittels EBCT kann eine koronare Herzerkrankung zu 95% ausgeschlossen werden.

Aktuell besteht die Indikation zu einer EBCT-Untersuchung bei Vorliegen einer typischen oder atypischen Angina pectoris. Nicht empfohlen wird sie dagegen als unselektioniertes Screeningverfahren von asymptomatischen Menschen, die ein niedriges KHK-Risikoprofil zeigen sowie zur Beurteilung einer Krankheitsprogression der KHK [Timins et al., 1991].

## **1.6 Vergleich Intima-Media Dicke und koronare Plaquelast**

Die Quantifizierung der subklinischen Atheroskleroselast verbessert die kardiovaskuläre Risikostratifizierung bei entsprechend selektierten Menschen über die etablierte Risikofaktorenbeurteilung hinaus [Naghavi et al., 2007; Bauer et al., 2007; Greenland et al.; 2007]. Die Intima-Media Dicke (IMT) und das Ausmass der koronaren Plaquelast scheinen

für dieses Ziel wertvoll zu sein. Eine Zunahme der carotidalen IMT und die fortgeschrittene koronare Plaquelast sind mit einem Anstieg der kardiovaskulären Risikofaktoren [Bots et al., 1997; O'Leary et al., 1999; Lorenz et al. 2006; Wexler et al. 1996; Goel et al., 1992], der gesamten kardiovaskulären Krankheitslast [Bots et al., 1997; Budoff et al., 1996] und den Folgen assoziiert [Rosvall et al., 2005; Raggi et al., 2000]. Die Quantifizierung des Fortschritts einer Atherosklerose über einen relativ kurzen Zeitraum könnte einen ungünstigen Ablauf des Krankheitsprozesses, lange vor irreversiblen atherosklerotischen Manifestationen wie plötzlicher Herztod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall, aufdecken. Daher können IMT und CAC ebenfalls als klinische Surrogat-Endpunkte verwendet werden, um die Intensität der Modifizierung von Risikofaktoren abzuschätzen [Taylor et al., 2005; Mohlenkamp et al., 2007; Kronmal et al., 2007; Schmermund et al., 2003].

Populationsbasierte Daten über die Beziehung zwischen IMT und CAC sind jedoch selten [Manolio et al., 2008; Kardys et al., 2007; Sekikawa et al., 2007; Oei et al., 2002; Newman et al., 2002; Terry et al., 2005]. Verschieden Studien untersuchten die IMT als Prädiktor von CAC, Koronarstenosen und anderen kardiovaskulären Erkrankungen, z.B. Myokardinfarkt [O'Leary et al., 1999; Barrett-Connor et al., 2007; Matsushima et al., 2007]. Daten über die Vorhersage von CAC für karotidale oder zerebrovaskuläre Ereignisse sind selten.

Desweiteren liegen nur wenige Daten über die Beziehung zwischen der Anhäufung von Risikofaktoren und deren Einfluss auf die Krankheitsprogression von Koronararterien im Vergleich zu Koronararterien vor, was einen Einfluss auf die Art von zukünftigen kardiovaskulären Ereignissen haben könnte.

## 1.7 Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Im Rahmen dieser Arbeit sollen, basierend auf den Erhebungen der Heinz Nixdorf Recall Studie, folgende Fragen untersucht werden:

1. Wie ist die Verteilung der Intima-Media-Dicke, gemessen an der Arteria carotis communis (ACC), in der männlichen Allgemeinbevölkerung des Ruhrgebietes ohne koronare Herzerkrankungen?
2. Ist ein Einfluss auf das Alter erkennbar?
3. Zeigen IMT-Messungen bei der männlichen Bevölkerung Seitendifferenzen im Vergleich der rechten und linken A. carotis communis?
4. Gibt es einen Zusammenhang zwischen der IMT und Koronarkalk?
5. Welche Risikofaktoren determinieren eine Verdickung der Intima-Media, welche eine Erhöhung der koronaren Plaquelast (CAC)?

## II. Material und Methoden

### 2.1 Heinz Nixdorf Recall Studie (HNRS)

In der Bundesrepublik Deutschland zeigt das Auftreten einer koronaren Herzerkrankung eine deutliche geographische Präferenz. Das Ruhrgebiet, eine Region gekennzeichnet durch Bergbau und Industrie, einer hohen Bevölkerungszahl, einer dicht angesiedelten Infrastruktur und vielen größeren Städten auf einem engen Gebiet, verzeichnet bundesweit eine der höchsten KHK-Prävalenzen [Greiser et al., 1989]. In Deutschland zählen neben der Heinz Nixdorf Recall-Studie die Study of Health in Pomerania (SHIP-Studie) und Prospective Cardiovascular Münster Study (PROCAM-Studie) als Beispiel für weitere große prospektive Studien, die sich speziell mit dem großen Gebiet kardiovaskulärer Erkrankungen befassen. Diese und andere Studien haben Ergebnisse für IMT-Messungen in Deutschland veröffentlicht.

Die Heinz Nixdorf Recall Studie ist eine populationsbasierte, prospektive Kohortenstudie, die von der Heinz Nixdorf Stiftung finanziert wird. Zusätzlich wird diese Studie vom Deutschen Zentrum für Luft- und Raumfahrt als Projektträger des Bundesministeriums für Bildung und Forschung sowie durch einen wissenschaftlichen Beirat mit internationaler Besetzung als unabhängiges Gremium geführt.

Recall ist eine Abkürzung und setzt sich aus den Begriffen Risk Factors Evaluation of Coronary Calcium and Lifestyle (= Recall) zusammen.

Im Rahmen eines Zufallverfahrens sind 6500 Bürgerinnen und Bürger der Städte Essen, Bochum und Mülheim an der Ruhr, im Alter zwischen 45 und 75 Jahren, durch Zufallsstichproben mit Hilfe der jeweiligen Einwohnermeldeämter ausgewählt und für die Studie eingeladen worden. Diese drei größeren Städte ergeben eine repräsentative Wiedergabe der Gesamtbevölkerung des Ballungsraums Ruhrgebiet.

Ziel dieser Gesamtstudie ist die Prüfung ausgewählter Untersuchungsverfahren, um im Kampf gegen Herz-Kreislaufkrankungen die geeigneten Methoden zur Früherkennung einer

Arteriosklerose zu finden [Schmermund et al., 2002]. Desweiteren ist die Evaluation des prädiktiven Wertes der Koronarkalk-Quantifizierung mittels EBCT im Vergleich zu etablierten und neuen potentiellen Risikofaktoren in der Bevölkerung im Hinblick auf zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse zu bewerten. Schließlich wird eine gesundheitliche Beschreibung der Bevölkerung (45- 75 Jahre) im Ruhrgebiet vorgenommen werden. Hochrisikopatienten sollen grundsätzlich bereits im Stadium einer symptomlosen subklinischen Arteriosklerose erkannt werden, um eine bestmögliche Prophylaxe und Therapie gewährleisten zu können.

Hierfür haben sich 4814 Probanden und Probandinnen zwischen Dezember 2001 und Juli 2003 freiwillig in das Erhebungszentrum der Heinz Nixdorf Recall Studie des Essener Universitätsklinikums eingefunden, um sich kardiologisch untersuchen zu lassen. Mit der Durchführung einer Follow-Up-Untersuchung (FU) werden alle Teilnehmer in jährlichen Abständen bezüglich ihres aktuellen Gesundheitszustandes befragt. Dies geschieht mittels eines extra dafür angefertigten Fragebogens. Nach fünf Jahren schließt eine erneute ärztliche Untersuchung die Studienteilnahme ab. Somit können alle aktuellen Veränderungen seit der Erstuntersuchung festgestellt und dokumentiert werden. In Ausnahmefällen, wenn Fragestellungen ungeklärt sind, können erneute Abfragen bis zehn Jahre nach der Erstbefragung stattfinden. Die Gesamtlaufzeit der Studie ist von 2000 bis 2008 angesetzt. An der Heinz-Nixdorf-Studie sind das Universitätsklinikum Essen (Westdeutsches Herzzentrum, Klinik für Kardiologie des Universitätsklinikums Essen; Herr Professor Erbel), die Universität Düsseldorf ( Institut für Medizinische Soziologie; Herr Professor Siegrist), die Universität Witten/ Herdecke ( Institut für Radiologie und Mikrotherapie; Herr Professor Grönemeyer und Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie; Herr Professor Seibel) und die Universität Duisburg-Essen (Lehrstuhl für Medizinmanagement; Herr Professor Wasem) als Kooperationspartner beteiligt.

Im Rahmen der Basiserhebung wurden folgende Untersuchungen durchgeführt [Tab. 2.1]:

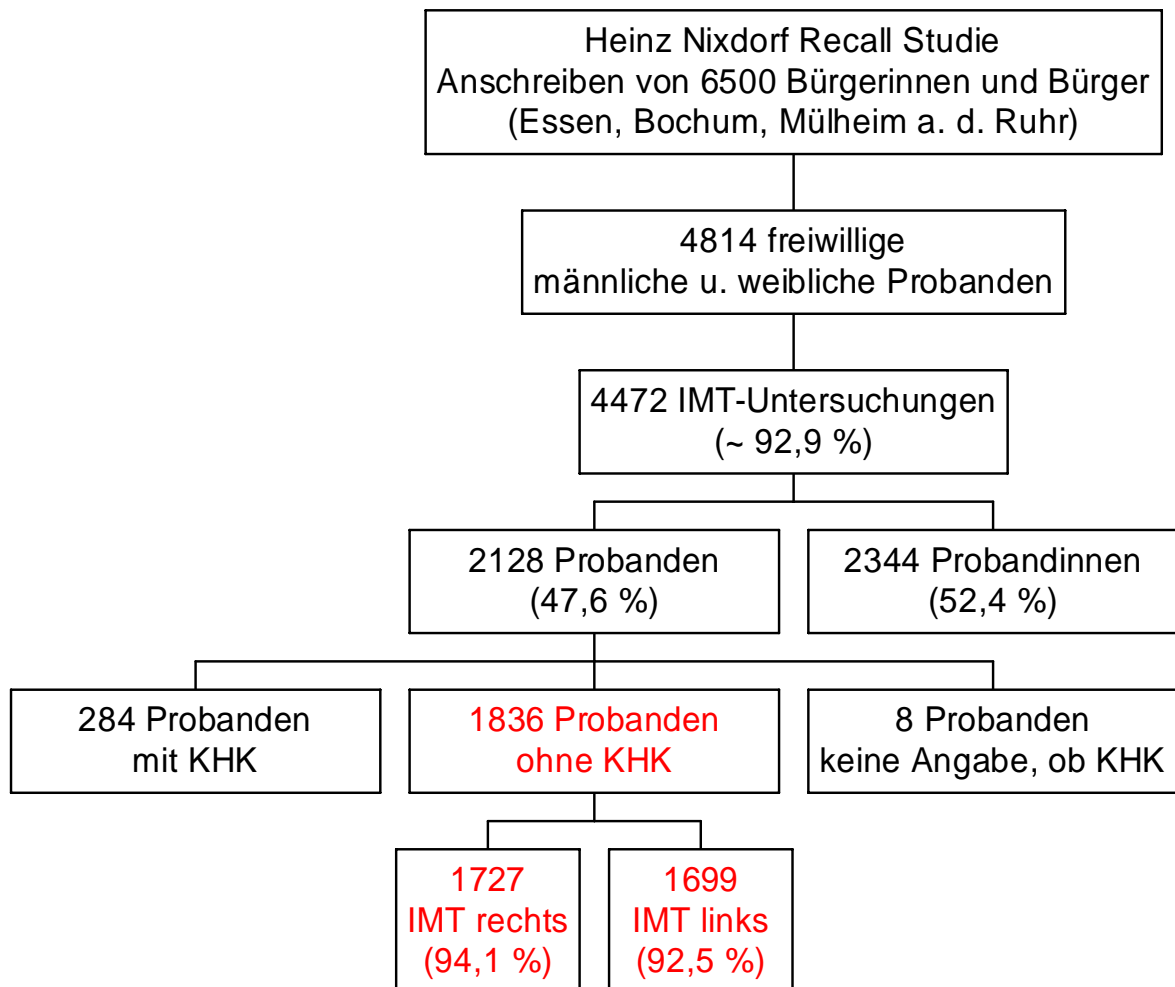
1. EBCT	8. ärztliche Anamnese
2. Messung der Intima-Media Dicke	9. Medikamenten Anamnese
3. Laborparameter	10. körperliche Untersuchung
4. Ruhe-EKG	11. Fragen zum Lebensstil
5. Belastungs-EKG	12. Fragen zur Lebensqualität
6. Blutdruck-Messung	13. Anthropometrie (BMI, Taille, Hüfte)
7. Schilddrüsen-Ultraschall	14. Messung des Knöchel-Arm-Indexes

**Tabelle 2.1:** Untersuchungen in der Basiserhebung der Heinz Nixdorf Recall Studie

In der Zeit von August bis Dezember 2004 wurden im Recall-Erhebungszentrum des Essener Universitätsklinikums IMT-Messungen an 1836 männlichen Probanden zwischen 45 und 74 Jahren aus den Städten Essen, Bochum und Mülheim an der Ruhr durchgeführt. Bei dieser Studie handelt es sich um eine Teilstudie der Heinz Nixdorf Recall Studie. Bei allen Männern konnte zum Zeitpunkt der jeweiligen Untersuchung eine koronare Herzerkrankung ausgeschlossen werden. Für die Messung der IMT wurde von den Probanden die rechte und linke A. carotis communis sonographiert. Die Untersuchungsbilder wurden zunächst auf einer MOD gespeichert, um sie im weiteren Verlauf an einem zentralen Messplatz offline untersuchen zu können.



## Heinz Nixdorf Recall Studie (Basiserhebung)



**Abbildung 2.1:** Organigramm über die Studienpopulation. Die roten Kästchen beinhalten Angaben über die männlichen Probanden ohne KHK, die für die IMT-Messungen dieser Studie herangezogen wurden.

## 2.2 Einschlusskriterien

Voraussetzung für die Teilnahme an dieser Studie war eine schriftliche Einverständniserklärung für die Durchführung der verschiedenen Untersuchungen, welche zu Beginn der Heinz Nixdorf Recall Studie ausgefüllt und unterschrieben werden musste. Männer zwischen 45 und 74 Jahren wurden für die Studienvorstellung zugelassen. Ein weiteres Kriterium war das Vorliegen der deutschen Staatsangehörigkeit. Ein ausführliches Anamnesegespräch, körperliche Untersuchung, sowie der Einsatz unterschiedlicher Untersuchungsgeräte (EKG, EBCT, Echokardiographie, etc.) diagnostizierten den jeweiligen Gesundheitszustand des teilnehmenden Probanden. Es wurden auch diejenigen Probanden zugelassen, bei denen das Untersuchungskürzel des zu untersuchenden ärztlichen Personals fehlte und deren DE geprüft werden musste.

## 2.3 Ausschlusskriterien

Alle männlichen Probanden, bei denen im Rahmen von Anamnese und Untersuchung eine KHK diagnostiziert wurde, konnten an dieser Studie nicht teilnehmen. Für den Ausschluss einer KHK wurde jeder einzelne Proband nach einem Herzinfarkt (Kalenderjahr und Diagnosestellung) in der Vergangenheit, einer Defibrillator-Implantation, eines Eingriffes am Herzen und anderen Interventionen wie Ballonkatheter, Stent oder Bypass, befragt. Ein Ausschluss aus dieser Studie wurde ebenfalls durchgeführt, wenn weder Angaben über eine Erkrankung, noch über eine Nichterkrankung vorlagen. Ein Schlaganfall galt als weiteres Ausschlusskriterium. Das Fehlen gespeicherter Untersuchungsbefunde auf der MOD, betriebsbedingte Gründe des Ultraschallgeräts, ein nicht zur Verfügung stehendes Ultraschallgerät, abnorme anatomische Verhältnisse, die eine Sonographie unmöglich machten, verhinderten die spätere IMT-Messung. Schlechte Bildqualität, fehlerhafte Untersuchungsbefunde und quantitativ unvollständige Auswertungen (>5 fehlende Messungen pro Untersuchungsbild), ließen eine offline-Auswertung nicht zu. Insgesamt

konnten für die linke ACC 1699 (92,5%) und für die rechte ACC 1727 (94,1%) IMT-Messungen durchgeführt werden [Abb. 2.1].

## **2.4 Material**

### **2.4.1 Doppler- und Farbduplexsonographiegerät**

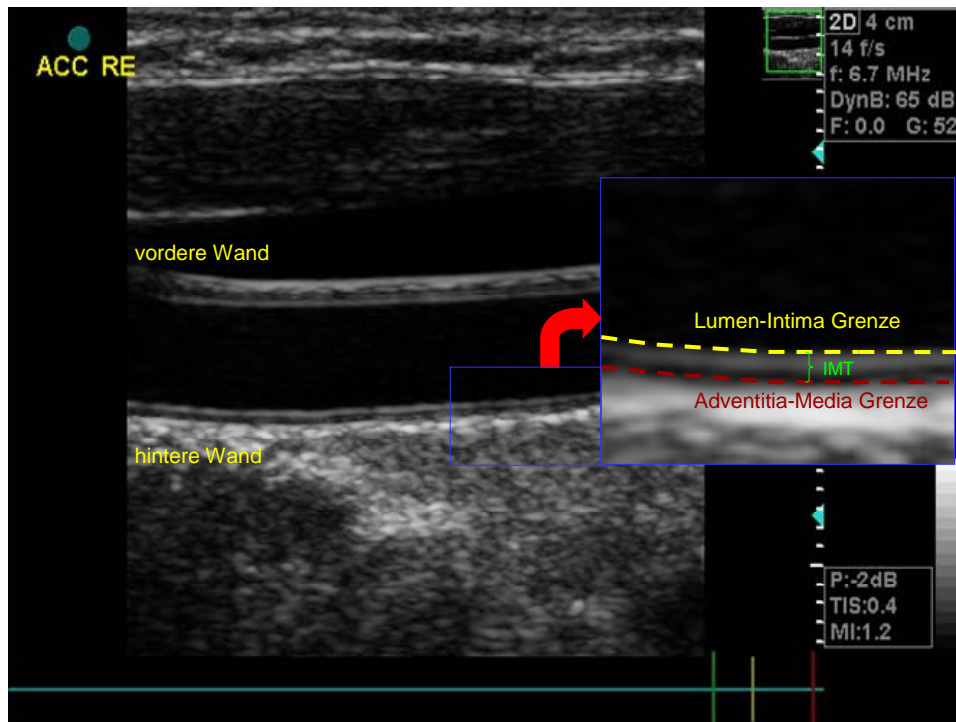
Die Messungen der Intima-Media-Dicke wurden in der Heinz Nixdorf Recall Studie mit dem Ultraschallgerät "VividFiVe" der Firma General Electric Ultrasound Europe durchgeführt. Bei diesem High End Sonographiegerät sind die Betriebsarten M-Mode, CW- und PW-Doppler-/Duplexsonographien und Color Flow Imaging enthalten. Der Multifrequenz Flat Linear Array Sonde zeigt eine Schallkopfbandbreite zwischen 5,7 bis 10,0 MHz. Alle Probanden wurden mit dem 10MHz-Linear-Schallkopf sonographiert. Zudem verfügt das Gerät über ein digital codiertes Schallsignal. Durch ein HD- und MOD-Laufwerk können alle angefertigten Untersuchungsbilder gespeichert und bei Bedarf wieder abgerufen werden. Dies ermöglicht einerseits eine sofortige online-, andererseits eine spätere offline-Bearbeitung der Bilder. Letztere Variante wurde ausnahmslos für alle IMT-Messungen dieser Studie genutzt. Dazu wurden die angefertigten Untersuchungsbilder zunächst auf einer MOD gespeichert und anschließend auf einer Macintosh<sup>TM</sup>-Workstation Echo-Pac<sup>TM</sup> ausgemessen.

## **2.5 Klinische Methoden**

### **2.5.1 Definition der Intima-Media-Dicke**

Mit Hilfe von hochauflösenden Ultraschallgeräten kann der mehrschichtige Gefäßaufbau von Arterien dargestellt werden. Den Vorgaben verschiedener namenhafter Studien entsprechend (ARIC; SHIP), wird die IMT-Messung an der schallkopffernen (posterioren) Wand durchgeführt. Der Sonographieur blickt auf einen dreischichtigen Gefäßaufbau [Abb.2.2). Dem echoarmen Gefäßlumen grenzt eine dünne echodichte Gefäßschicht, die Lumen-Intima-Grenze an. Es folgt eine dünne echoärmere Wand. Sie wird als Media bezeichnet. Neben der

unterschiedlichen Echogenität unterscheidet sie sich deutlich durch ihre Dickenzunahme von der Intima, welche ausschließlich aus einschichtigem Endothel und dem teils bindegewebig, teils mit glatten Muskelzellen aufgebauten Stratum subendotheliale ausgestattet ist. Anliegend sieht man auf eine echodichte Wandstruktur. Diese erscheint im Vergleich zur innen liegenden Intima wesentlich breiter. Es handelt sich um die äußerste Gefäßschicht, die Adventitia. Der deutlich echogene Übergang zur Media sowie die beschriebene Lumen-Intima-Grenzfläche stellen die entscheidenden Messpunkte für die IMT-Messung dar. Frühere histologische Untersuchungen haben diesen Abstand als Intima-Media-Dicke bestätigt [Pignoli et al., 1986]. In der Heinz Nixdorf Recall Studie wurde die IMT der rechten und linken ACC gemessen. Die Halsschlagader zeigt einen der Hautoberfläche parallelen und zugleich oberflächlichen Verlauf, so dass eine Sonographie schnell, mühelos und komplikationslos durchgeführt werden kann [Abb. 2.2].



**Abbildung 2.2:** Die Abbildung zeigt die Ultraschallaufnahme der Arteria carotis communis eines Studienteilnehmers. Der rechte blaue Kasten zeigt die vergrößerte Darstellung der IMT-Begrenzungen zum Gefäßlumen bzw. zur äußeren Gefäßwand („Adventitia“).

### 2.5.2 Messung der Intima-Media Dicke

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, die IMT zu messen. Neben der manuellen Methode, liegen Messprogramme vor, die eine computergestützte Dickenmessung zulassen. Im direkten Vergleich der beiden Techniken sind ähnliche Messergebnisse beobachtet worden [Frost et al., 1998].

Grundsätzlich sollte die posteriore Wand zur Wanddickenmessung genutzt werden, da sie im Vergleich zur anterioren Wand am deutlichsten und vor allem genauesten die eigentliche Intima-Media-Grenzfläche widerspiegelt [Wendelhag et al., 1991]. In dieser Studie wurde ausschließlich die schallkopferne Gefäßwand zur IMT-Messung herangezogen. Über eine

Länge von einem Zentimeter werden in einem Abstand von jeweils 0,1cm, mittels eines Cursors, zehn verschiedene Markierungspunkte gesetzt.

Diese Segmente dienen als Ausgangspunkt für die Dickenmessungen. In einem zweiten Schritt wird jeweils auf der Höhe der Markierungspunkte ein Fixpunkt an der Lumen-Intima-Grenzfläche und ein weiterer an der Media-Adventitia-Grenzfläche positioniert. Es handelt sich hierbei um die "leading-edge"-Methode [Wikstrand et al., 1994].

Das integrierte Messprogramm misst analog die festgelegte Gefäßdicke. Anschließend werden die resultierenden zehn Messergebnisse der jeweiligen Arterie in ein speziell dafür angefertigtes Protokoll übertragen. [Abb.2.3].

Neben den Messdaten beinhaltet dieser Dokumentationsbogen Codierungen für den Sonographen, den Probanden, die MOD-Plattenummer zum schnellen Auffinden der vorliegenden Probandenbilder, Bemerkungen über Besonderheiten, wie Vorerkrankungen und Voruntersuchungen sowie den Eintrag des Untersuchungstages. Die Probanden- und Untersuchercodierungen wurden in Form von Nummern durchgeführt. Alle Protokolldaten werden anschließend mittels einer Erst- und einer kontrollierenden Zweiteingabe in ein Computerprogramm eingegeben (Microsoft Assess). Dieses Programm entspricht den vorliegenden Papierprotokollen in Form und Inhalt. In einem letzten Schritt erfolgt die Berechnung der vorliegenden Messergebnisse. Alle IMT-Messungen dieser Studie sind von einem Untersucher durchgeführt worden. Sämtliche Probandeninformationen, die Einfluss auf das Ergebnis haben könnten (z.B. Risikofaktoren), blieben für diese Person unbekannt.

## Intima-Media Dicke

Probanden - Etikett	Untersucherin: <input style="width: 60px;" type="text"/>
	Datum: <input style="width: 120px;" type="text"/>
	Geräte-Nr. <input style="width: 60px;" type="text"/>

Intima Media Dicke (IMT) far wall

ACC re 1:	<input style="width: 60px;" type="text"/>	[mm]	ACC li 1:	<input style="width: 60px;" type="text"/>	[mm]
ACC re 2:	<input style="width: 60px;" type="text"/>	[mm]	ACC li 2:	<input style="width: 60px;" type="text"/>	[mm]
ACC re 3:	<input style="width: 60px;" type="text"/>	[mm]	ACC li 3:	<input style="width: 60px;" type="text"/>	[mm]
ACC re 4:	<input style="width: 60px;" type="text"/>	[mm]	ACC li 4:	<input style="width: 60px;" type="text"/>	[mm]
ACC re 5:	<input style="width: 60px;" type="text"/>	[mm]	ACC li 5:	<input style="width: 60px;" type="text"/>	[mm]
ACC re 6: :	<input style="width: 60px;" type="text"/>	[mm]	ACC li 6: :	<input style="width: 60px;" type="text"/>	[mm]
ACC re 7: :	<input style="width: 60px;" type="text"/>	[mm]	ACC li 7: :	<input style="width: 60px;" type="text"/>	[mm]
ACC re 8: :	<input style="width: 60px;" type="text"/>	[mm]	ACC li 8: :	<input style="width: 60px;" type="text"/>	[mm]
ACC re 9: :	<input style="width: 60px;" type="text"/>	[mm]	ACC li 9: :	<input style="width: 60px;" type="text"/>	[mm]
ACC re 10: :	<input style="width: 60px;" type="text"/>	[mm]	ACC li 10: :	<input style="width: 60px;" type="text"/>	[mm]

Mittelwert rechts wird mit SAS berechnet

Mittelwert links wird mit SAS berechnet

**Abbildung 2.3:** IMT-Probandenprotokoll zum manuellen Eintrag von IMT-Messwerten der einzelnen Probanden (die jeweiligen Messprotokolle wurden im weiteren Verlauf in ein extra dafür programmiertes Computerprogramm eingegeben)

### 2.5.3 Berücksichtigung möglicher Fehlerquellen der Intima-Media Dickenmessung

Ein schräger sonographischer Anschnitt des Gefäßes kann zu einem falsch hohen oder niedrigen IMT-Messwert führen. Zusätzlich kann eine derartige Gefäßaufnahme "neue" Gefäßwände entstehen oder verschwinden lassen. Durch die Sonographie in verschiedenen Ebenen wird versucht, diese Fehler auszugrenzen. Obligatorisch wird dieser Longitudinalschnitt von ventral und lateral für pathologisch veränderte Gefäße durchgeführt. Anatomische Gefäßanomalien bilden die Grundlage für weitere Fehlerquellen. Demnach können angeborene und erworbene Gefäßveränderungen vorliegen. Von einem Gefäßkinking spricht man, wenn es zu einem Abknicken der jeweiligen Arterie kommt, vom Coiling, bei einer Schlingenbildung der Arterie. Erkrankungen der oberen Körperpartie (Struma, Tumore, narbige Verletzungen, usw.) können, je nach Ausmaß, den ursprünglichen Carotidenverlauf verändern. Nicht selten täuschen die oben genannten Veränderungen eine real nicht existierende Gefäßstenose vor. Blut und thrombotisches Material zeigen den gleichen akustischen Schallwiderstand. Eine zusätzlich durchgeführte Dopplersonographie schließt diesen bei Duplexuntersuchungen auftretenden Fehler aus. Die vorliegenden Strömungsgeräusche des Blutes geben genaue Auskunft darüber, ob die zu untersuchende Arterie stenosiert, komplett verschlossen oder physiologisch geöffnet ist. Messartefakte, Fehler bei der Gefäßsonographie, Plaquebildungen, Adipositas, sowie andere Einschränkungen in der Gefäßuntersuchung, können Teile der normalerweise vollständig vorliegenden Arterienwand verschwinden lassen. Das Auftreten der genannten Faktoren stört die IMT-Messung zum Teil in erheblichem Maße. Unklare Messpunkte werden daher von vornherein ausgelassen, nicht mitgemessen. Dieser Vorgang wird im Protokoll dokumentiert.



#### **2.5.4 Plaquebildungen und IMT-Messungen**

Plaquebildungen treten im irreversiblen Stadium der Arteriosklerose auf. Je nach Schweregrad der Erkrankung, können in Anlehnung an die Sary-Klassifikation für Arteriosklerose unterschiedliche Morphologien und Einlagerungen in Plaques beobachtet werden [Sary et al., 1995]. Die Heinz Nixdorf Recall Studie differenziert sonographisch zwischen echoarmen, echoreichen und echoinhomogenen Plaques. Kalkreiche Deckplatten zeigen durch ihren Schallschatten bedingt eine verminderte Echogenität. Lipidreiche Plaques sind durch eine mäßige, fibröse und helle Echogenität gekennzeichnet. Bei beiden Einlagerungsformen tritt das Phänomen des dorsalen Schallschattens nicht auf. Da in der Plaqueentwicklung verschiedene Zwischenstufen durchwandert werden, kann es zum Auftreten verschiedener Anteile kommen, so dass die beschriebene Form einer inhomogenen Plaque zu erkennen ist. Sonographisch deuten eine Mediaverbreiterung sowie eine Umstrukturierung der Gefäßwand auf eine Plaquebildung hin. Diese dehnen sich in das Gefäßlumen aus. Derartige Gefäßveränderungen wurden in dieser Studie dann als Plaque bezeichnet, wenn die IMT mehr als 50% dicker war, als die benachbarte unauffällige Gefäßdicke. Alle in der Karotissonographie aufgetretenen Plaques sind bezüglich ihrer Lokalisation beim Messen erkannt und notiert worden. An diesen Stellen wurde die IMT-Messung bis zum Erreichen der physiologischen Gefäßwand unterbrochen und dann wie gewohnt weiter gemessen.

#### **2.5.5 Fehlende Messpunkte**

Jede fehlende Messung schränkt die Genauigkeit des Mittelwertes ein. Die IMT-Messung muss daher an mindestens fünf Punkten durchführbar sein. Andernfalls können die verbliebenen Messdaten der jeweiligen Seite in ihrer Auswertung nicht berücksichtigt werden.

### **2.5.6 Qualitätssicherung**

Für die Qualitätssicherung der IMT-Messung wurden insgesamt 120 zufällig ausgesuchte Untersuchungsbilder (je 60 Bilder der rechten und linken ACC) zum Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin der Universität von Greifswald geschickt. Dieser Vorgang erwies sich insofern als problematisch, als dass die vorliegenden Ultraschallbilder zwar vom Herstellergerät lesbar waren, eine weitere Readerbeurteilung auf einem herstellerfremden Gerät jedoch nur durch die Überschreibung in eine andere Dateiform möglich war. Da Auflösungen und Konturdarstellungen aber nun in einer verminderten Qualität vorlagen und somit die technischen Gegebenheiten der Heinz Nixdorf Recall Studie nicht auf die der SHIP-Studie übertragbar waren, konnte insgesamt nur ein Teil der Gesamtbilder von Readerinnen der SHIP-Studie ausgewertet werden.

### **2.5.7 Elektronenstrahltomographie (EBCT)**

Die EBCT-Untersuchungen wurden zwischen Dezember 2000 und August 2003 in den radiologischen Instituten in Bochum und Mülheim an der Ruhr durchgeführt. Zu Beginn der jeweiligen Untersuchung wurden die Probanden-Daten in eine Gerätemaske eingegeben. Nach dem Freimachen des Oberkörpers, sowie der Entfernung metallischer Gegenstände aus dem Scanfeld, klärte eine MTRA den Probanden über den Untersuchungsablauf auf. Dazu gehörten die Atemkommandos, die Atmung während der Untersuchung, sowie das Luftanhalten während der Untersuchung. Der Proband sollte während des Previews und der Untersuchung eine ruhige Haltung einnehmen.

Die Lagerung erfolgte in Rückenlage. Der Kopf lagerte dabei in Richtung Gantry, während die Füße zum Liegenden zeigten ("Supine head first"). Für eine entspannte Lagerung der Beine wurden auf Wunsch weiche Polster unter die Kniee gelegt. Ein Anheben der Arme

über den Kopf, ermöglichte eine ruhige Armhaltung. Bei Bedarf konnte eine quer zur Längsachse, hinter dem Gantry liegende Stange gegriffen werden. Diese folgt dem Probanden bei der Untersuchung adäquat dem Tischvorschub. Für eine EKG-Untersuchung wurden selbstklebende Elektroden am rechten und linken Arm sowie am Fuß so angeklebt, dass die R-Zacken der jeweiligen QRS-Komplexe vom Gerät erkannt werden konnten. Von einem Monitor aus, konnte das EKG jederzeit abgelesen werden. Die Laserpositionseinrichtung des EBCT stellte die Tischhöhe derart ein, so dass das seitliche Laservisier den Körper mittig erfasste. Der Laserquerstrahl sollte über das Xiphoid des Probanden verlaufen. Eine Speicherung der Tischposition wurde durch betätigen des Knopfes "0" an der seitlichen Steuerungskonsole der Gantry ermöglicht. Alle folgenden Untersuchungsabläufe konnten nun vom Kontrollraum aus durchgeführt werden. Das ca. 15 Sekunden andauernde Preview wurde als Multislice-Localizer gefahren. Es war darauf zu achten, dass die Atemlage hier derjenigen bei der Untersuchung entsprach. Die Scans erfolgten ausschließlich in Inspiration, die Atemkommandos über die Gegensprechanlage. Zunächst wurden drei Atemzyklen vorgegeben (einatmen- ausatmen- einatmen- ausatmen- einatmen- Luft anhalten- nicht mehr atmen). Ein Monitor der Imatron-Konsole zeigte alle angefertigten acht Scanbilder an. Die Tischposition für den folgenden Untersuchungsbeginn lag grundsätzlich in Höhe des Abgangs der linken Pulmonalarterie. Ein Volumenscan mit 40 Scan ermöglichte die Abbildung des Herzens unter Einschluss aller Koronararterien. Für den Koronarkalk-Scan wurde der Scanmodus „Single-Slice, 3 mm“ verwendet. Dabei wird im Einzelschichtmodus nur der C-Targetring angesteuert und das Signal nur von einem Detektor aufgenommen. Die Schichtdicke beträgt drei Millimeter. Für die Untersuchung wurden folgende Einstellungen vorgenommen [Abb. 2.2]:

Field of View	26 cm <sup>2</sup>
Rekonstruktionsmatrix	512 x 512
Kernel	Sharp
Tischvorschub	3 mm
EKG-Trigger mit jedem Herzzyklus	70% des RR-Intervalls

**Tabelle 2.2:** EBCT-Vorgaben für die standardisierte Benutzung an allen Probanden

Laut Konsensusprotokoll der Arbeitsgruppe Elektronenstrahltomographie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, ist ein Richtwert von 80% angegeben. Dabei tritt jedoch durch die Monitorelektronik eine Verzögerung zwischen EKG-Trigger und Scanauflösung auf. Diese beträgt bis zu 80 ms und ist nicht beeinflussbar. Bei Einstellung auf "80%" findet der Scan häufig während der Vorhofaktion statt, was in der Folge zu Bewegungsartefakten der rechten Koronararterie führt. Durch eine Einstellung "70%" liegt die tatsächliche Scanzeit bei annähernd 80%, was zu einem Vermeiden der genannten Bewegungsartefakte führt. Der Scan beginnt nach den Atemkommandos, die denen des Preview entsprechen. Pro Proband wird eine einmalige Untersuchung vorgenommen. Nach der initialen Speicherung aller Bilddaten in einem herstellereigenen Datenformat wurden diese anschließend gespeichert, auf einer MOD archiviert und mittels eines Megalink-to-DICOM-Gateways in das DICOM-3-Format konvertiert. Die Auswertung und Quantifizierung von Kalzifizierungen koronarer Gefäße erfolgte nach der Agatston-Kalkscore-Bewertung [Agatston et al., 1990]. Dabei wird die EBCT-Untersuchung mit anschließender Detektion von Verkalkungsarealen durchgeführt, die dann definitionsgemäß gefunden sind, wenn im Verlauf der Koronargefäße eine CT-Dichte von  $\geq 130$  Hounsfield Units auftritt und  $\geq 4$  benachbarte Pixel betroffen sind. Zusätzlich erfolgt die Berechnung eines Volumenscores mittels isotropischer Interpolation. Die Messeinheit wird in mm<sup>3</sup> angegeben. Kalk- und Volumenscore berechnen sich für alle

einzelnen Kalkbereiche, die entdeckt wurden. Diese Einzelergebnisse werden zunächst für den betreffenden Probanden zum Total Calcium Score (TCS) und Total Volumen Score (TVS) addiert. Für die Heinz Nixdorf Recall Studie wurden außerdem Scores für größere Gefäßabschnitte der Koronarien (z.B. RIVA, RCX, ...) angefertigt. Agatston et al. haben hinsichtlich der CT-Dichtewerte vier Gruppen eingeführt. Diese erhalten einen sogenannten CT-Dichtefaktor. Ist dieser ermittelt, multipliziert man ihn mit der berechneten Kalkfläche in mm<sup>2</sup>, um den Agatston-Score zu erhalten [Tab. 2.3].

CT-Dichtefaktor	Dichtewert in Hounsfield (HU)
1	130-199
2	200-299
3	300-399
4	≥400

**Tabelle 2.3:** Gruppeneinteilung der Dichtewerte in Hounsfield

### 2.5.8 Anthropometrie

Die Messung von Körpergewicht und Körpergröße dient der Fettsuchtbestimmung. Hierzu wird das Gewicht in Beziehung zur Größe gesetzt und der Body-Mass-Index (BMI) berechnet. Der BMI jedes einzelnen Probanden errechnet sich durch Division des Körpergewichtes in Kilogramm als Dividenden und der quadrierten Körpergröße in Meter als Divisor:

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht [kg]} / \text{Körpergröße}^2 \text{ [m]}$$

Eine bestehende Adipositas gilt als Risikofaktor für eine KHK und kann in Beziehung zu anderen Risikofaktoren (wie z.B. Hypertonie) gesetzt werden. Alle Messungen wurden nach standardisierten Verfahren durchgeführt. Zusätzlich fand täglich eine Wartung der

Laufgewichtswaage statt. Die Ergebnisse wurden zunächst schriftlich in einem dafür vorgesehenen Dokumentationsbogen protokolliert, um anschließend in eine Datenbank übertragen zu werden. Zur Ermittlung des Taillen- und Hüftumfangs verwendete das Untersuchungsteam ein elastisches Maßband. Die Messung des Taillenumfangs geschah an der schmalsten Stelle zwischen der letzten Rippe und der höchsten Stelle der Crista iliaca. Die Hüftumfangberechnung fand an der Stelle mit dem größten Umfang zwischen höchster Stelle der Crista iliaca und dem Schritt statt. Dazu wurde das Maßband an die am weitesten lateral ausladenden Punkte des Gesäßes angesetzt. Der Proband befand sich dazu in der stehenden Grundhaltung. Die Messgenauigkeit bei beiden Messungen lag bei 0,1 cm. Alle ermittelten Werte wurden in das Messprotokoll eingetragen.

### **2.5.9 Blutdruckmessung (RR-Messung)**

Die arterielle Hypertonie stellt einen wesentlichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen dar. Grundsätzlich wurden alle Messungen unter standardisierten Bedingungen sowie in einer ruhigen Umgebung durchgeführt. Zur Ermittlung des Blutdrucks wurden zwei verschiedene Untersuchungsverfahren angewendet. Die RR-Messung mittels automatischem Blutdruckmessgerät (OMRON 705 CP), erfüllt die Kriterien der Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) und der British Society of Hypertension (BHS). Die Blutdruckmessung nach der Riva-Rocci (RR)- und Korotkoff-Methode erfolgte mittels eines Random-Zero-Sphygmomanometers. Der Proband durfte vor den Messungen keiner schweren körperlichen Arbeit nachgegangen sein. Zudem sollte er mindestens zehn Minuten ruhig am Untersuchungsplatz sitzen. Die Bekanntgabe der RR-Werte fand erst nach der dritten Messung mit dem automatischen Meßgerät (OMRON) statt. Anlehnend an die Blutdruckbestimmungen in der SHIP-Studie, wurden diese im sitzenden Zustand, den rechten Arm verwendend und automatisch mittels eines Blutdruckmessgerätes (OMRON) durchgeführt. Die Einteilung der Probanden in Blutdruckklassen erfolgte nach der aktuellen

JNC-Einteilung von 2003 für Erwachsene Personen ab 18 Jahren [Chobanian et al., 2003].

Durch personelle Engpässe und der lang andauernden Untersuchungszeiten wurde daher ein RR-Kurzprogramm eingeführt, welche zwei OM- und eine RZ-Messung beinhaltet. Dadurch kann der größere Anteil fehlender RZ-Messungen erklärt werden. Da nicht alle Probanden über drei Messwerte für jedes Blutdruckmessverfahren verfügen, wurde ein sogenannter „Best-off-Algorithmus“ entwickelt, der pro Verfahren den Anteil fehlender Werte minimiert. Durch dieses Vorgehen liegt für 4799 Probanden (99,7%) ein systolischer und diastolischer Blutdruckwert vor.

### 2.5.10 Rauchen

Rauchen gilt als ein Hauptrisikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen . Im Rahmen der Heinz Nixdorf Recall Studie erfolgte die Gruppierung in Ex-, Niemals- und derzeitiger Raucher. In diesem Zusammenhang wurden zusätzlich für alle Probanden die Pack Years berechnet.

<b>1 Pack Year = 1 gerauchte Packung Zigaretten pro Tag/ 1 Jahr</b>
---

Ergänzend zu den quantitativen Fragen hinsichtlich des Rauchverhaltens sind mittels des Fragebogens weitere, zum Teil qualitative Fragen, gestellt worden (z.B. Halten Sie sich bei der Arbeit häufiger in Räumen auf, in denen geraucht wird?).

### 2.5.11 Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus stellt einen weiteren Hauptrisikofaktor für die Entstehung einer Arteriosklerose dar. Probanden mit einer medikamentösen Diabeteseinstellung, persönlichen Angaben einer Diabetesgeschichte sowie einem Nüchtern-Glucosewert von  $\geq 200$  mg/dL wurden als Diabetiker eingestuft. Im Rahmen dieser Studie wurde die IMT einerseits mit Diabetes mellitus, andererseits mit den Blutglucosewerten korreliert.

### **2.5.12 Knöchel-Arm-Index (Ankle-Arm-Index; AAI)**

Diese Untersuchung dient der Beurteilung einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK). Daher trägt diese hoch sensitive und spezifische, nicht-invasive Untersuchung, zur Risikoabschätzung einer KHK bei. Der AAI, der sich als Quotient des systolischen Druckwertes der Arteria tibialis posterior zu der Arteria brachialis darstellt, wird für das rechte und linke Bein bestimmt. In dieser Studie wurde der höhere systolische Druckwert der Knöchelarterien des rechten und linken Beines durch den höheren systolischen Druckwert der rechten und linken Oberarmarterie dividiert.

### **2.5.13 Laborparameter**

Die Blutentnahme wurde im Sitzen durchgeführt und erfolgte primär aus der linken Armvene. Jede Blutprobe wurde auf konventionelle und neue kardiovaskuläre Risikofaktoren, hämatologische und chemische Parameter untersucht. Zur besseren Übersicht sind die in dieser Studie verwendeten Parameter mit den dazugehörigen Sammelmethode, Messmethoden und Referenzwerten tabellarisch festgehalten Tab. [2.4].

### **2.5.14 Framingham-Risiko**

Bei der Framingham-Studie handelt es sich um eine Untersuchung der Bevölkerung von Framingham (Massachusetts, USA). An dieser Studie nahmen zunächst 5209 Frauen und Männer im Alter zwischen 30- und 62 Jahren teil. Auf dem Boden der Erkenntnisse, wurde ein Framingham-Risiko-Score entwickelt, welches ein geschätztes 10%-Jahres-KHK-Risiko voraussagt. Im Rahmen dieser Studie wurden die IMT-Messwerte der Probanden mit dem jeweiligen Framingham-Score verglichen. Zusätzlich wurden speziell Apolipoprotein A1 und B, Cholesterin, CRP, Fibrinogen, Triglyceride, HDL, LDL, Homocystein und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor (PAI) als Risikofaktoren einer kardiovaskulären Erkrankung



ausgesucht und mit der IMT verglichen. Zur detaillierten Erläuterung sämtlicher Untersuchungsverfahren, die unter standardisierten Bedingungen stattfanden, sind ausführliche Dokumentationen in einem speziell dafür angefertigten OP-Handbuch im Erhebungszentrum der Heinz Nixdorf Recall Studie des Essener Universitätsklinikums ausgelegt.

Parameter	Collection Method	Measurement Method	Reference Values
Lipid electrophoresis	Serum	Sudane black	
ApoA1	Serum	Immuno-nephelometry (Dade-Behring)	M 115 – 190 mg/dL F 115 – 220 mg/dL
ApoB	Serum	Immuno-nephelometry (Dade-Behring)	M 70 – 160 mg/dL F 60 – 150 mg/dL
Lipoprotein(a)	Serum	Immuno-nephelometry (Dade-Behring)	< 30 mg/dL
Plasminogen Activator Inhibitor	Citrate-Plasma	Functional test, chromogene substrate (Berichrom PAI, Dade-Behring)	0.3 – 3.5 U/mL
Plasma viscosity	EDTA-Whole blood	Viscosimeter	
Fibrinogen	Citrate-plasma	Coagulation test, Clauss method (Dade-Behring)	160 – 450 mg/dL
Insulin	Serum	Radioimmunoassay (Pharmacia)	4,3 – 19,9 µU/ml
Homocysteine	EDTA-Plasma	ELISA (Biorad)	< 15 µmol/L
CRP	Serum	Immunturbidimetry (Dade-Behring)	< 0,5 mg/dL

**Tabelle 2.4:** Ausschnitt der Labormethoden aus dem Studien-Handbuch

### 2.5.15 Medikamente

Die reguläre Medikation wurde gemäß der ATC-Kodierungen (anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation, ausgestellt von der Weltgesundheitsorganisation, WHO)

aufgenommen [WHO, 2004]. Es wurden die Probanden ermittelt, welche Medikamente zur Behandlung kardiovaskulärer Funktionsstörungen einnahmen. Diese wurden definiert als antihypertensive, lipidsenkende und antithrombotische Therapie. Antihypertensive Therapie schloss die folgenden Medikamentengruppen ein: Diuretika,  $\beta$ -Blocker, Angiotensin-Rezeptor Antagonisten, Calcium-Antagonisten,  $\alpha$ -Blocker zentralwirkende antihypertensive Medikamente, Hydralazin. Lipidsenkende Medikamente schlossen HMG-CoA Reduktase Hemmer ("Statine"), Fibrate, Gallensäure-Komplexbildner und Nikotinsäure-Derivate ein. Antidiabetische Therapie schloss Insulin oder ein orales antidiabetisches Medikament ein. Thrombozytenaggregationshemmer, wie Aspirin (<500 mg/d) wurden aufgenommen.

## 2.6 Statistische Auswertung

Die Daten wurden als Mean  $\pm$  SD oder als Median mit unterem und oberem Quartil (Q1, Q3) präsentiert. Die charakteristische IMT-Verteilung wurde für 5-Jahres-Altersgruppen berechnet. Korrelationen zwischen IMT, CAC und kontinuierlichen Risikofaktoren wurden mittels Spearman Korrelationskoeffizient berechnet, für dichotome Risikofaktoren der Mann-Whitney U-Test angewandt. Univariate und multivariable Regressionsanalysen wurden angefertigt, um Determinanten für IMT und CAC zu beurteilen. Restanalysen deuteten logarithmische Transformationen von IMT und CAC+1 an. Ergebnisse der Regressionsanalysen sind als perzentiler Anstieg von IMT oder CAC+1 angegeben, assoziiert mit einem Anstieg des Regressors, gegeben durch eine Menge, zusammen mit seinem 95%-Konfidenzintervall. Zur Ermittlung des Effektes von Alter und Risikofaktoren auf das koronare und karotidale Gefäßbett wurden die relativen Veränderungen, bezogen auf einen 5-Jahre-Altersgruppenanstieg von IMT und Koronarkalk zugrunde gelegt. Für kontinuierliche Risikofaktoren wurde ein klinisch relevanter Anstieg gewählt. Das statistische Signifikanzniveau lag bei  $p < 0.05$ . Alle Berechnungen wurden mit SAS-Software v9.1 angefertigt.

### **III. Ergebnisse:**

#### **3.1 Demographische Daten und Risikofaktoren**

Von den 4814 Teilnehmern wurden 2128 IMT-Messungen an männlichen Probanden durchgeführt. In dieser Gruppe waren 1836 Männer ohne eine koronare Herzerkrankung (KHK) und IMT-Daten waren für insgesamt 1781 Männer erhältlich. Für IMT- und CAC-Messungen liegen 1620 Messungen vor. Demographische Daten in dieser Studie sind repräsentativ für die gesamte männliche HNRS-Kohorte [Tab. 3.1]. Alle etablierten Risikofaktoren (außer LDL, Triglyceride und Total-Cholesterin) stiegen mit dem Alter an [Tab. 3.2]. Diabetes mellitus und das Framingham-Risiko zeigten die höchsten Anstiege in der Prävalenz von der untersten zur obersten Altersdekade [Tab. 3.2]. Der Anteil kardiovaskulärer Medikamente, z.B. antihypertensive Therapie (33% der Fälle) und lipidsenkende Therapie (9%) stiegen ebenfalls in den Altersdekaden an [Tab. 3.2].

Variable	alle Männer (n=2064) Mean±SD [95%-CI]	Männer mit IMT (n=1781) Mean±SD [95%-CI]
Alter [Jahre]	59±8 (59-60)	59±8 (59-60)
Body Mass Index [kg/m <sup>2</sup> ]	28.1±4.0	28.1±4.0
Gesamt-Cholesterin [mg/dl]	228±38	228±38
HDL Cholesterin [mg/dl]	52±14	52±15
LDL Cholesterin [mg/dl]	148±35	148±35
Triglyzeride [mg/dl]	165±121	164±14
Systolischer Blutdruck [mmHg]	138±19	137±19
Diabetes mellitus [%]	9.3	9.0
jemals Raucher [%]	70.7	70.7
niemals Raucher [%]	29.3	29.3
antihypertensive Medikation [%]	28.7	30.2
lipidsenkende Medikation [%]	8.0	8.7

**Tabelle 3.1:** Verteilung der Risikofaktoren für alle Männer der Gesamtkohorte und der Männer mit gemessener IMT (alle ohne KHK und/oder Schlaganfall)

Q1: untere Quartile

Q3: obere Quartile

Variable	45- 54 Jahre (n=595)	55- 64 Jahre (n=701)	65- 74 Jahre (n=485)	p-Wert (Alterstrend)
logCAC [Q1;Q3]	8 [0;68]	64 [10;240]	150 [30;468]	<0.0001
CAC-Score (Prävalenz [%])				
>0	69.1	85.5	91.9	<0.0001
>100	20.3	43.2	57.8	<0.0001
>400	5.5	16.1	27.8	<0.0001
IMT <sub>mean</sub> [mm]	0.64±0.12	0.71±0.13	0.76±0.14	<0.0001
IMT (Prävalenz [%])				
≥1.0 mm	0.8	2.5	5.4	<0.0001
Body Mass Index [kg/m <sup>2</sup> ]	27.7±3.9	28.1±3.9	28.6±4.1	<0.0001
Gesamt Cholesterin [mg/dl]	224±37	231±39	227±36	0.14
LDL Cholesterin [mg/dl]	146±35	150±37	147±32	0.31
HDL Cholesterin [mg/dl]	50±14	53±14	53±16	0.0001
Triglyzeride [mg/dl]	166±135	168±136	155±89	0.77
systolischer Blutdruck [mmHg]	131±17	138±18	145±20	<0.0001
Diabetes mellitus [%]	5.6	10.6	10.9	<0.01
jemals Raucher [%]	73.4	69.5	69.1	0.11
antihypertensive Therapy [%]	21.6	32.1	49.9	<0.0001
lipidsenkende Medikation [%]	5.5	10.9	10.8	<0.01

**Tabelle 3.2:** Risikofaktoren für Männer mit gemessener IMT, ohne KHK und/oder Schlaganfall, stratifiziert nach dem Alter

Q1: untere Quartile

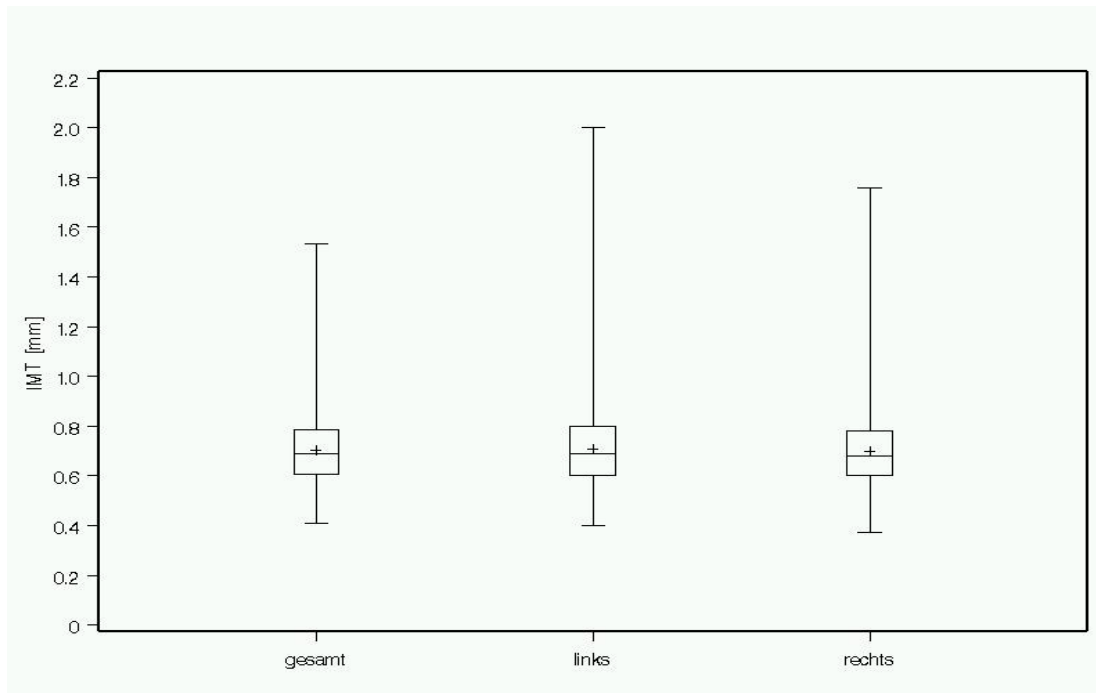
Q3: obere Quartile

### 3.2 IMT-Gesamtverteilung in der männlichen Allgemeinbevölkerung

In der männlichen Allgemeinbevölkerung des Ruhrgebietes ohne koronare Herzerkrankung sind insgesamt 1751 IMT-Messungen (=95,4%) zur Ermittlung der IMT-Gesamtwerte durchgeführt worden. Für die Auswertung wurde zunächst eine Einteilung der Intima-Media Dicke in Gruppen ( $\leq 0,5$ , 0,50- 0,59, 0,60- 0,69, 0,70- 0,79, 0,80- 0,89, 0,9- 0,99 und  $\geq 1,0$  mm) vorgenommen. Die übliche Alterseinteilung erfolgte zunächst in die Gruppen 45- 54, 55- 64 und 65- 75 Jahre. Zur besseren Übersicht in der Perzentilenübersicht, welche im weiteren Verlauf folgt, wurde eine Altersklassifizierung in die Gruppen 45-49, 50- 54, 55- 59, 60- 64, 65- 69, 70- 75 Jahre vorgenommen.

Für  $IMT_{\text{Gesamt}}$  zeigte sich ein Meanwert von 0,70 mm ( $\pm 0,14$ ), sowie ein Medianwert von 0,69 mm. Einem Minimalwert von 0,41 mm steht ein Maximalwert von 1,54 mm gegenüber.

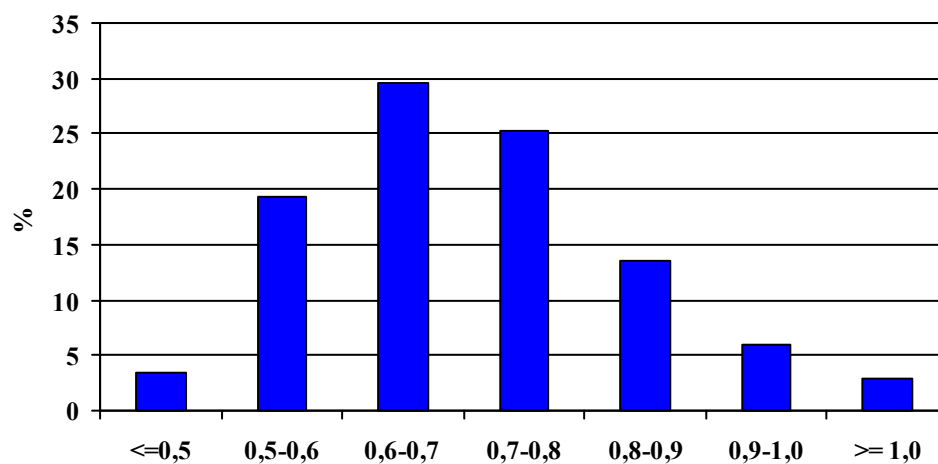
Vergleicht man die IMT-Messwerte der rechten und linken Arteria carotis communis in der Gesamtgruppe, so zeigen die linksseitigen Messungen höhere Messwerte an [Abb. 3.1].



**Abbildung 3.1.:** Box-Plot für die gesamten IMT-Messwerte (linker Box-Plot) und im Vergleich daneben die Messungen der linken und rechten Halsschlagader (Box-Plot in der Mitte und rechts)

Mit 85 Fehlmessungen konnten 4,6% der Messungen nicht durchgeführt werden.

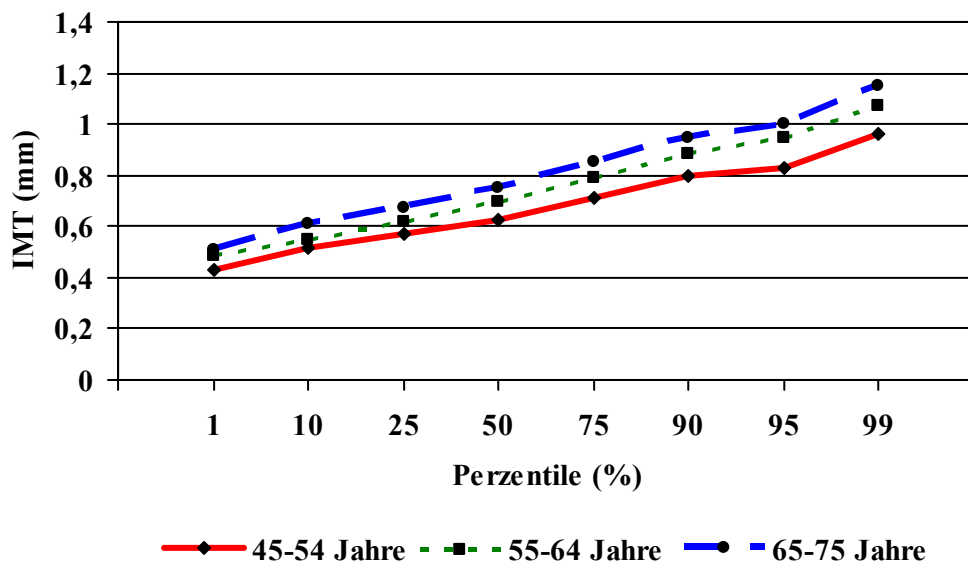
Die häufigsten Messdaten konnten in der Gruppe 0,6- 0,7 mm Dicke, gefolgt von der Gruppe 0,7- 0,8 mm beobachtet werden. Zusammen finden sich hier annähernd 55% aller Ergebnisse wieder. Dünne Gefäßwände ( $\leq 0,5$  mm) fanden sich in 3,4% aller Fälle. Die in der internationalen Literatur angegebene kritische Grenze bezüglich des Auftretens kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse lag bei 2,9%. Über 77% aller IMT-Werte lagen im Bereich  $\leq 0,8$  mm [Abb. 3.2].



**Abbildung 3.2:** Häufigkeitsverteilung der IMT in der männlichen Allgemeinbevölkerung

### 3.3 Einfluss des Alters auf die Intima-Media Dicke

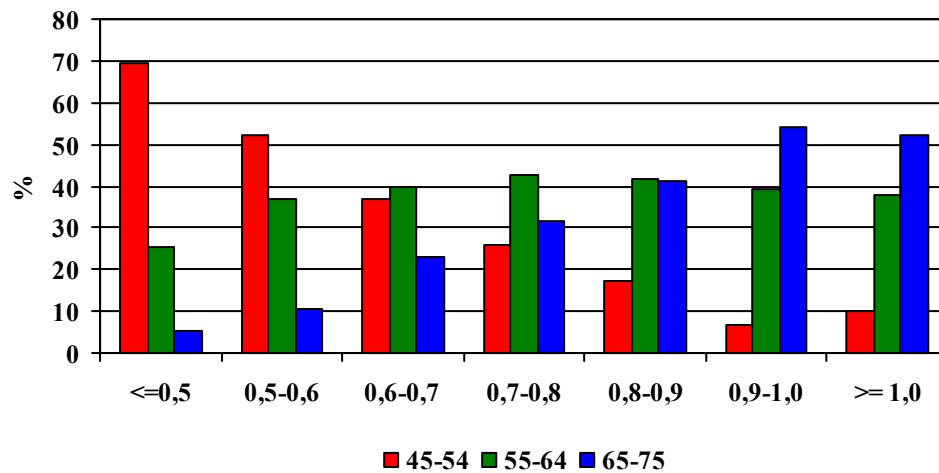
In der jüngsten Beobachtungsgruppe zeigte sich ein Mean-Wert von 0,65 mm ( $\pm 0,11$ ). Dieser stieg in der folgenden Altersgruppe auf 0,71 mm ( $\pm 0,13$ ) an. In der ältesten Männergruppe fanden sich Werte von 0,77 mm ( $\pm 0,14$ ). Die ansteigenden IMT-Messwerte im höheren Lebensalter werden im Perzentilenvergleich der Altersgruppen bestätigt [Abb. 3.3].



**Abb. 3.3.** Perzentilenvergleiche der drei verschiedenen Altersgruppen in Bezug auf die IMT

Teilt man die IMT-Messwerte in sieben kleinere Gruppen auf [Abb. 3.4], und setzt dabei jede Messgruppe gleich 100%, so lässt sich das Folgende feststellen: je niedriger die IMT-Messgruppe (z.B.  $\leq 0,5$  mm), desto größer ist der Anteil der 45- 54-jährigen Probanden. Diese jüngste Gruppe kommt bis zur Einteilung 0,5- 0,6 mm mit 69,4% und 52,3% am häufigsten vor. Ein erster Wendepunkt entsteht in der Gruppe 0,6- 0,7 mm: die Altersgruppe der 55- 64-jährigen Probanden kommt hier mit 39,9% und im weiteren Verlauf bis zur IMT Gruppe 0,8- 0,9 mm (41,5%) am häufigsten vor. Der Anteil der jüngsten Altersgruppe nimmt bei gleichzeitiger Zunahme der ältesten Probandengruppe ab. Die ältesten Männer weisen hier mit 41,1% fast den gleichen Anteil auf und stellen den zweiten Wendepunkt dar. In den beiden letzten IMT-Gruppen dominieren sie mit 54,3% und 52%.

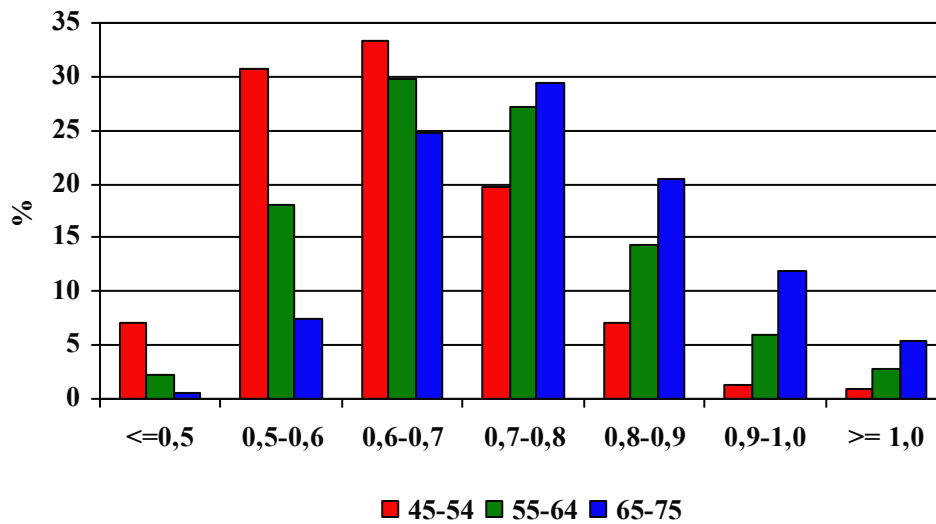




**Abbildung 3.4:** Anteil der einzelnen Altersklassen in einer einzigen IMT-Messgruppe  
(eine IMT-Messgruppe = 100%)

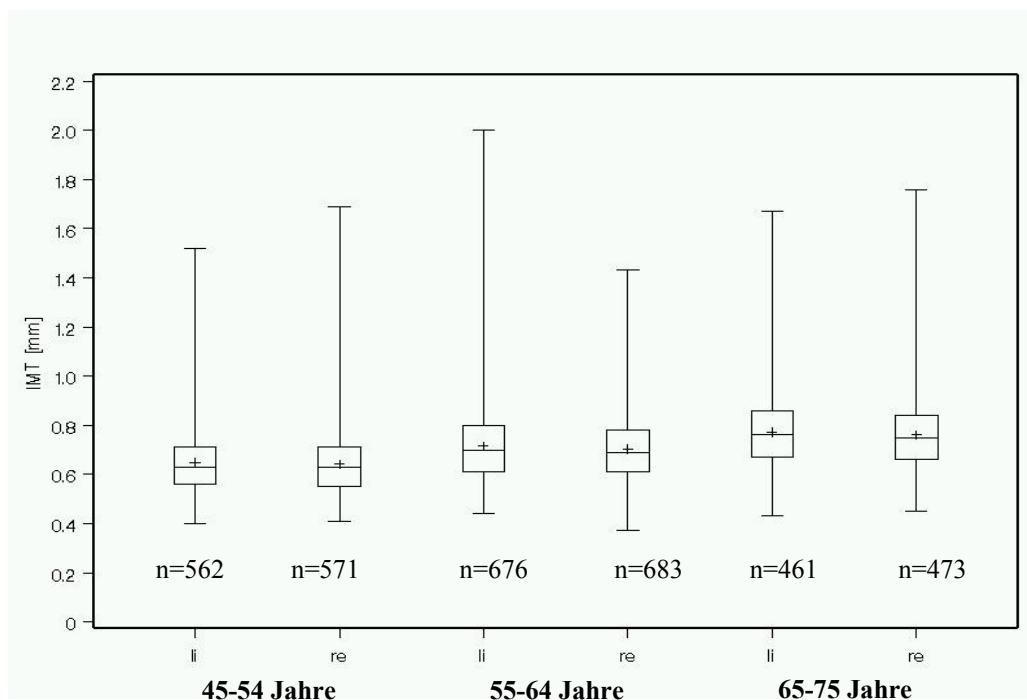
Setzt man die einzelnen Altersgruppen gleich 100% [Abb. 3.5], so weist die jüngste Altersgruppe bis zur Einteilung 0,7- 0,8 mm einen Anteil von 90,6% auf. Am häufigsten zeigen sich hier Messwerte in der Gruppierung 0,5- 0,6 mm und 0,6- 0,7 mm mit 30,6% und 33,2%. In der mittleren Altersgruppe konnten die meisten Ergebnisse mit 29,8% und 27% in der Einteilung 0,6- 0,7 mm und 0,8- 0,9 mm beobachtet werden.

In der Gruppe der ältesten Probanden lag der Häufigkeitsgipfel zwischen 0,6- 0,7 mm und 0,8- 0,9 mm. Insgesamt wurden hier mit 74,4% annähernd drei viertel aller Messergebnisse gemessen.



**Abbildung 3.5:** Prozentuale Verteilung einer einzelnen Altersgruppe in den verschiedenen IMT-Gruppen (eine Altersgruppe = 100%)

Im Seitenvergleich konnten in jeder Altersgruppe mehr ACC-Bilder auf der rechten Seite angefertigt werden. In jeder Altersgruppe lagen die durchschnittlichen Werte linksseitig höher als auf der rechten Seite [Abb. 3.6].

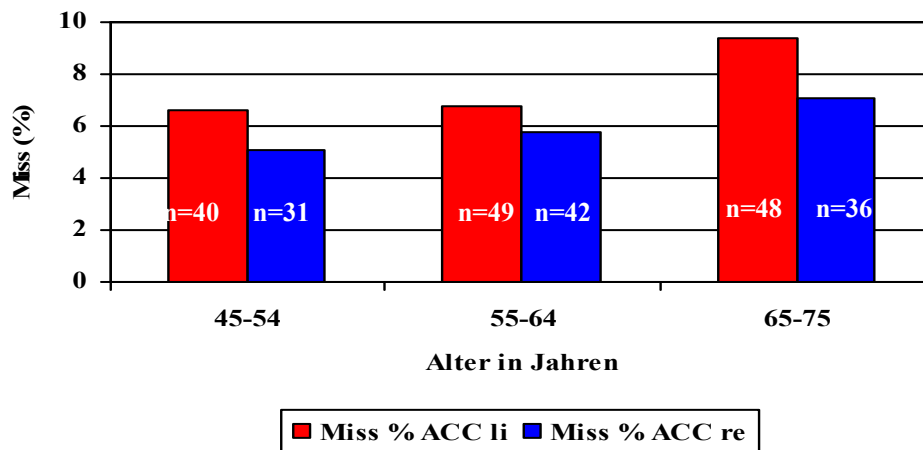


**Abbildung 3.6:** Vergleich der links- und rechtsseitigen IMT-Messungen in den verschiedenen Altersgruppen.

### 3.4 Fehlende IMT-Messungen

Bei Betrachtung fehlender IMT-Messungen zeigt sich für  $IMT_{Gesamt}$  in der Gesamtgruppe eine Anzahl von 85 Messungen (= 4,6%). Im Vergleich der einzelnen Altersgruppen erkennt man einen Anstieg der missglückten Messungen mit zunehmendem Probandenalter. Während zwischen den Altersklassen 45- 54 (= 4,2%) und 55- 64 Jahre (= 4,3%) ein geringer Unterschied vorliegt, steigt die Anzahl der Misserfolge auf 5,7% in der ältesten Probandengruppe an.

Vergleicht man die gemessenen Seiten, so werden insgesamt 1,6% mehr Fehlmessungen an der linken ACC beobachtet. Im Altersklassenvergleich der links- und rechtsseitigen IMT-Messungen, steigt die Anzahl der Misserfolge auf jeder Seite zunächst mit dem Alter an. In der weiteren Beobachtung wird deutlich, dass diese Quote grundsätzlich auf der linken Seite erhöht ist. Dieser Unterschied fällt in der jüngsten Beobachtungsgruppe mit 6,6% (links) zu 5,1% (rechts) aus. In den beiden älteren Altersgruppen ist die linksseitige Differenz um 1% (mittlere Altersgruppe) und 2,3% erhöht [Abb. 3.7].



**Abbildung 3.7:** Vergleich der Misserfolge auf der rechten und linken Seite in den verschiedenen Altersgruppen

### 3.5 Intima-Media Dicke (IMT) und Koronare Kalklast (CAC)

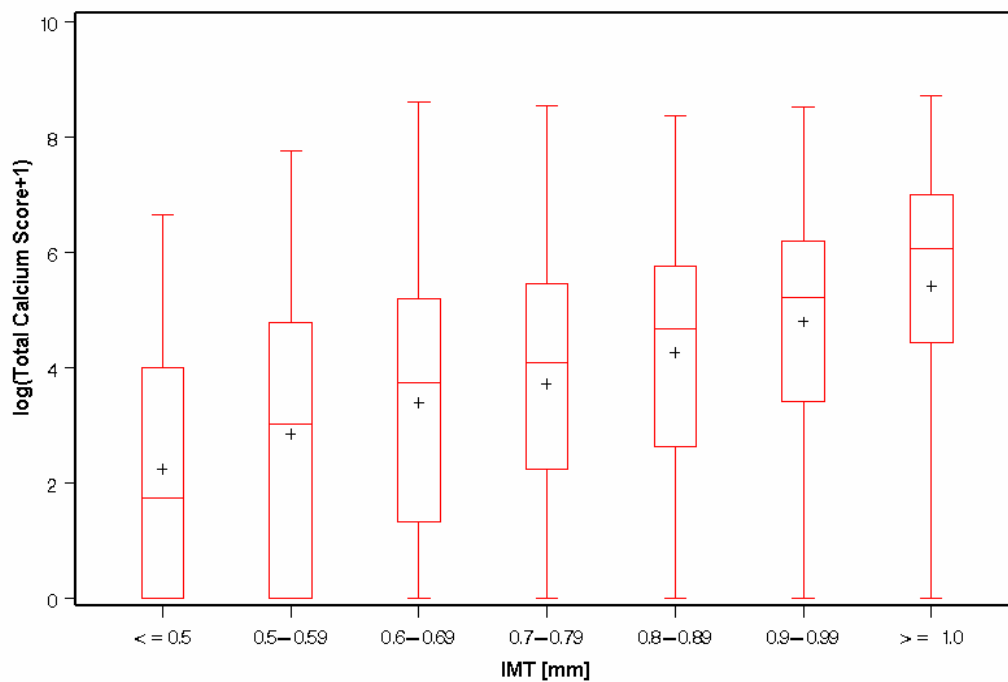
#### 3.5.1 Indizes der Atheroskleroselast

Mean IMT und CAC stiegen mit dem Alter [Abb. 3.2]. Die IMT-Perzentilwerte, welche in 5-Jahres-Intervallen beschrieben wurden, stiegen alle mit dem Alter an [Tab. 3.3].

<b>Age</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>10%</b>	<b>25%</b>	<b>50%</b>	<b>75%</b>	<b>90%</b>
<b>45- 49 Jahre</b>	0.63	0.12	0.50	0.55	0.61	0.69	0.77
<b>50- 54 Jahre</b>	0.66	0.12	0.52	0.58	0.65	0.73	0.80
<b>55- 59 Jahre</b>	0.70	0.13	0.54	0.62	0.69	0.77	0.87
<b>60- 64 Jahre</b>	0.72	0.13	0.56	0.62	0.70	0.80	0.91
<b>65- 69 Jahre</b>	0.75	0.14	0.60	0.65	0.74	0.83	0.94
<b>70- 74 Jahre</b>	0.79	0.13	0.64	0.69	0.79	0.88	0.96

**Tabelle 3.3:** IMT- Perzentilen bei Männern in einer männlichen Population, ohne KHK und/oder Schlaganfall. Die Perzentilen steigen mit dem Alter an.

Ein CAC-Wert von 0, 0-99, 100-399 und >400 kam bei 17.8, 41.7, 24.3 und 16.2% der Probanden vor. Eine IMT <0.5, 0.5-0.59, 0.6-0.69, 0.7-0.79, 0.8-0.89, 0.9-0.99 und >1.0 mm wurde bei 3.4, 19.3, 29.6, 25.3, 13.6, 6.0 und 2.9% der Teilnehmer vor. In der Gesamtkohorte zeigte CAC einen statistisch signifikanten Anstieg mit steigender IMT [Abb. 3.8]. Der Variationskoeffizient war mit  $r^2 = 0.08$  gering ( $r = 0.26$ ).



**Abb. 3.8:** Auf der x-Achse wurde die IMT in sieben verschiedenen Größengruppen für 1620 Männer mit gemessener IMT und CAC, ohne KHK und Schlaganfall, aufgeteilt. Auf der y-Achse wurde der logarithmierte Calcium-Score aufgetragen.

### 3.5.2 Determinanten einer relativen Veränderung der IMT und CAC-Last

Alle etablierten Risikofaktoren demonstrierten eine gute Assoziation mit der IMT und CAC.

HDL-Cholesterin erreichte keine statistische Signifikanz in Korrelation mit CAC [Tab. 3.4].

Variable	IMT		CAC	
	r	p-Wert	r	p-Wert
Alter [5 Jahre]*	0.39	<0.0001	0.37	<0.0001
BMI [1 kg/m <sup>2</sup> ]*	0.17	<0.0001	0.19	<0.0001
LDL [10mg/dl]*	0.13	<0.0001	0.07	0.0088
HDL [5mg/dl]*	-0.07	0.0079	-0.05	0.0501
Triglyzeride [10mg/dl]*	0.06	0.0092	0.10	<0.0001
systolischer Blutdruck [5mmHg]*	0.23	<0.0001	0.25	<0.0001
Untergruppe	Median (Q1/Q3) IMT		Median (Q1/Q3) CAC	
Kein Diabetes	0.68 (0.60/0.78) } <0.0001 <sup>#</sup>		49.65(3/241) } 0.0002 <sup>#</sup>	
Diabetes	0.75 (0.64/0.86) }		106.90 (14/374) }	
Niemals Raucher	0.67 (0.60/0.76) } 0.0001 <sup>#</sup>		35.10 (2/164) } 0.0001 <sup>#</sup>	
Immer Raucher	0.70 (0.61/0.79) }		60.20 (5/254) }	

\* Für Alter, BMI, LDL, HDL, Triglyzeride and systolischer Blutdruck wurde ein klinisch relevanter Anstieg gewählt.

r = Spearman Korrelation

<sup>#</sup> = p-Wert durch Mann-Whitney U-Test

**Tabelle 3.4:** Assoziationen von Risikofaktoren mit Indizes atherosklerotischer Last. Alle etablierten Risikofaktoren waren mit der IMT und koronaren Kalklast gut assoziiert. HDL erreichte in der Korrelation mit CAC keine statistische Signifikanz.

Alter, LDL-Cholesterin, systolischer Blutdruck, Diabetes mellitus, Rauchen und BMI, aber nicht Triglyzeride, zeigten eine positive Korrelation mit einer relativen IMT-Veränderung [Tab. 3.5a].

HDL korrelierte invers mit der IMT [Tab. 3.5a]. Alter, BMI, systolischer Blutdruck und Rauchen, Diabetes, Triglyzeride and LDL, aber nicht HDL zeigten eine positive Korrelation mit CAC [Tab. 3.5b].

a) IMT:

Parameter	% Veränderung [95%-KI]	p- Wert
Alter [5 Jahre] *	4.85 (4.27-5.43)	< 0.0001
BMI [1 kg/m <sup>2</sup> ]*	0.77 (0.53-1.01)	< 0.0001
LDL [10 mg/l] *	0.70 (0.44-0.96)	< 0.0001
HDL [5 mg/l] *	-0.36 (-0.67- -0.04)	0.0285
Triglyzeride [10 mg/l] *	0.02 (-0.06-0.10)	0.6291
systolischer RR [5 mmHg] *	1.16 (0.92-1.39)	< 0.0001
Diabetes mellitus [ja vs. nein]	7.97 (4.58-11.46)	< 0.0001
Rauchen [ja vs. nein]	3.83 (1.78-5.92)	0.0002

b) CAC:

Variable	% Veränderung [95%-KI]	p- Wert
Alter [5 Jahre]*	76.24 (64.45-88.88)	< 0.0001
BMI [1 kg/m <sup>2</sup> ]*	12.69 (9.43-16.04)	< 0.0001
LDL [10 mg/l]*	4.15 (0.85-7.55)	0.0133
HDL [5 mg/l]*	-3.16 (-6.94-0.77)	0.1135
Triglyzeride [10 mg/l]*	1.68 (0.71-2.66)	0.0006
systolischer RR [5 mmHg]*	15.76 (12.45-19.17)	< 0.0001
Diabetes mellitus [ja vs. nein]	111.24 (41.80-214.69)	0.0002
Rauchen [ja vs. nein]	62.93 (27.01-109.00)	0.0001

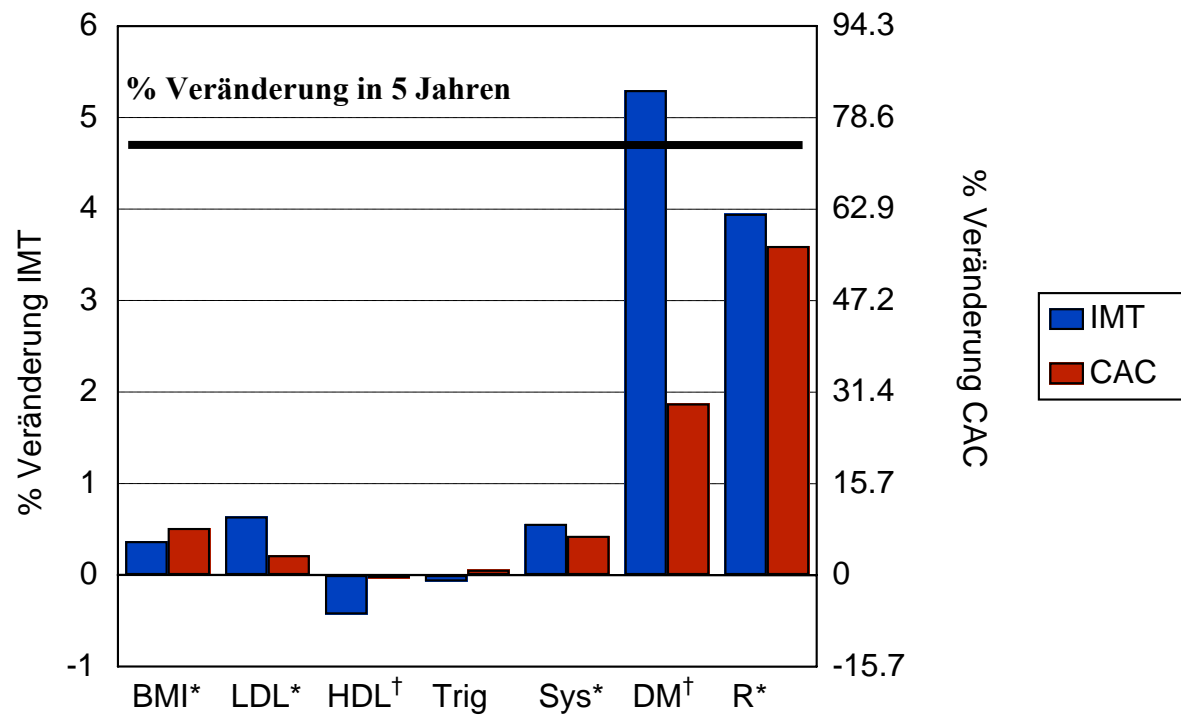
**Tabelle 3.5:** Univariable Assoziationen für Risikofaktoren mit Veränderungen von IMT (a) und CAC (b)

\* Für Alter, BMI, LDL, HDL, Triglyzeride and systolischer Blutdruck wurde ein klinisch relevanter Anstieg gewählt.



Alle der oben genannten Risikofaktoren blieben in der multivariablen Analyse unabhängig mit einem relativen IMT-Anstieg assoziiert [Abb. 3.9]. Alter, BMI, LDL-Cholesterin, systolischer Blutdruck und Rauchen, aber nicht Diabetes und Triglyzeride blieben mit einem CAC-Anstieg unabhängig assoziiert [Abb. 3.9].

Der Einfluss aller Risikofaktoren auf einen relativen IMT- und CAC-Anstieg wurde im Vergleich zu einem Alterseffekt beschrieben [Abb. 3.9]. Diabetes und HDL zeigten einen höheren relativen Einfluss auf einen relativen IMT-Anstieg, als auf eine relative CAC-Zunahme mit einem inversen Effekt bei HDL. Die prozentuale, mit Diabetes assoziierte relative Zunahme von IMT war 1.2-fach höher, als der prozentuale Einfluss des Alters (in 5 Jahresschritten) auf die IMT [Abb. 3.9].



**Abbildung 3.9:** Geschätzter Einfluss verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die Veränderung von IMT und CAC aus multivariablen Analysen. Es wurden die relativen Veränderungen, bezogen auf 5-Jahres-Altersklassenzunahmen, jeweils für IMT bzw. CAC zugrundegelegt. Der schwarze Balken zeigt die „Progression“ von IMT und CAC, bezogen auf eine 5-Jahres-Altersklassenzunahme aus der univariablen Analyse.

(Trig= Triglyzeride, Sys= systolischer Blutdruck, DM= Diabetes mellitus, R= Rauchen)

\*= Statistische Signifikanz in multivariabler Analyse für IMT und CAC

†= Statistische Signifikanz in multivariabler Analyse für IMT

\*\* Für Alter, BMI, LDL, HDL, Triglyzeride and systolischer Blutdruck wurde ein klinisch relevanter Anstieg gewählt.

## **IV. Diskussion**

In dieser Studie untersuchten wir die Assoziation zwischen IMT und CAC als zwei Marker einer subklinischen Atherosklerose in einer männlichen Population ohne Schlaganfall und KHK in der Anamnese. Die IMT stieg mit dem Alter und der Belastung von Risikofaktoren. Wie erwartet, waren IMT und CAC mit den meisten Risikofaktoren assoziiert, außer HDL und CAC. Eine Veränderung der IMT war streng mit dem Alter, BMI, LDL-, HDL-Cholesterin, Triglyzeride, systolischer Blutdruck, HbA<sub>1c</sub> und Packungsjahre Rauchen, aber nicht mit aktivem Rauchen assoziiert. IMT und CAC zeigten in der Gesamtkohorte eine signifikante Beziehung, obwohl die intraindividuelle Variabilität hoch war. In Bezug auf den entsprechenden Alterseffekt, hatten HDL- und LDL-Cholesterin und Diabetes einen größeren Einfluss auf die IMT, als auf CAC, während Rauchen, BMI und systolischer Hochdruck ähnliche Ergebnisse sowohl für die IMT als auch für den CAC erzielten. Diese Daten deuten eine unterschiedliche Beeinflussung von IMT und CAC durch die verschiedenen kardiovaskulären Risikofaktoren an.

### **4.1 IMT: Verteilung und Altersanstieg**

Die beobachtete IMT-Verteilung in unserer männlichen Population scheint niedriger als in anderen populationsbasierten Studien zu liegen, was zum Teil demographischen, methodologischen Verschiedenheiten, aber auch unterschiedlichen Altersgruppen zugeschrieben werden kann [Bauer et al., 2007; Touboul et al., 2007; O`Leary et al., 1999; Iglesias del Sol et al., 2002]. IMT-Messungen an der Arteria carotis communis versus Arteria carotis interna [Salonen et al., 1991], Verwendung der Maximum-IMT oder der Durchschnitt des Maximums versus mean IMT [O`Leary et al., 1999; Zureik et al., 1999] und Ein- oder Ausschluss carotidaler Plaques in den Messungen [O`Leary et al., 1999; Iglesias del Sol et al., 2002] sind die Hauptursache für unterschiedliche Messergebnisse im Vergleich internationaler Studien.

In der Heinz Nixdorf Recall Studie lag die geschätzte jährliche IMT-Zunahme in der männlichen Kohorte bei 0.007 mm/Jahr, was von ähnlicher Größe verglichen mit anderen Studien ist. In Querschnitt- und 4-Jahres Längsschnitt-Assoziationen präsentierte die Edinburgh Artery Study (Teilnehmer zwischen 59-71 Jahre) einen jährlichen Anstieg von 0.01 mm für Männer [Zureik et al., 1999]. Die finnischen Forscher der Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study (42-60 Jahre; Männer) maßen die Maximum-IMT und beobachteten eine größere Zunahme über 2 Jahre (0.12mm/Jahr) [Salonen et al., 1990]. Die Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) notierte eine IMT-Zunahme von 0.0038 mm/Jahr für männliche und weibliche Probanden mit normaler Glukosetoleranz [Wagenknecht et al., 2003]. Die Atherosclerosis Risk in Communities Study verzeichnete eine Progression von 0.035 mm über 3 Jahre für männliche und weibliche Probanden zwischen 45 und 64 Jahre [Howard et al., 1998].

Im direkten Vergleich werden signifikant häufiger höhere Messwerte an der linken ACC gemessen, als rechtsseitig. Diese Resultate ähneln den Angaben anderer Studien [Denarie et al., 2000]. Die genaue Ursache dieses Seitenphänomens ist bislang ungeklärt. Es wird in diesem Zusammenhang häufig die anatomische Erklärung herangezogen, dass die linke ACC direkt aus dem Aortenbogen abzweigt, während die rechte ACC aus dem Truncus brachiocephalicus entspringt. Die damit verbundenen erhöhten Scherkräfte und turbulenten Blutströme könnten solche Seitendifferenzen erklären.

#### **4.2 Assoziation zwischen IMT und CAC**

In unserer Studie war die IMT signifikant mit dem CAC-Score assoziiert, was in Einklang mit einer Fall-Kontroll Studie mit älteren Erwachsenen ist [Barrett-Connor et al., 2007]. Die Korrelation von IMT und CAC in dieser Studie war jedoch bei Männern hoch ( $r=0.46$ ,  $p<0.0001$ ), was der Tatsache zugeschrieben werden kann, dass Personen mit und ohne KHK in die Studie eingeschlossen wurden [Barrett-Connor et al., 2007]. Die Muscatine Study

zeigte eine Assoziation zwischen einer IMT-Zunahme und CAC bei jüngeren Erwachsenen [Davis et al., 1999]. Zwei andere Gruppen berichteten über eine Assoziation zwischen IMT und CAC, welche jedoch nach Adaptierung kardiovaskulärer Risikofaktoren verschwand [Megnien et al., 1998; Sutton-Tyrrell et al., 1998]. Eine steigende IMT war demnach streng mit Zunahme der koronaren Kalklast über 4 Jahre unter mittelalterlichen Männern [Taylor et al., 2008] verbunden. Eine weitere Studie demonstrierte carotidale IMT als ein Prädiktor der Schwere einer CAC-Last bei asymptomatischen älteren Erwachsenen, in einem Durchschnitt von 3 Jahren späteren Zeitpunkt [Barrett-Connor et al., 2007]. In unserer Studie war die Assoziation zwischen IMT und CAC unabhängig von kardiovaskulären Risikofaktoren. Die Assoziation war jedoch, wie auch in anderen Studien, nur schwach ausgeprägt [Newman et al., 2002; Davis et al., 1999]. Während die Belastung von Risikofaktoren, wie erwartet zur Bildung atherosklerotischer Plaqueablagerungen sowohl in carotidalen, als auch in Koronararterien führt, was in größeren Kohorten beobachtet werden kann, ist es nicht möglich, die kalzifizierte koronare Atheroskleroselast von IMT-Messungen in einem Individuum zu schätzen und umgekehrt. Dies zeigt weiterhin, dass die Dynamik atherosklerotischer Prozesse in Gefäßterritorien unterschiedlich sind und durch verschiedene Risikofaktoren bestimmt werden kann.

### **4.3 Alterseffekt und Risikofaktoren der IMT und CAC**

In unserer Studie konnten wir verschiedene Risikofaktoren aufzeigen, welche eine relative Veränderung von IMT und CAC unabhängig vom Alter modifizieren. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen anderer internationaler Studien.

So sind Diabetes, gegenwärtiges Rauchen und HDL (bei weißen Männern) bereits als Risikofaktoren für eine IMT-Zunahme bekannt [Chambless et al., 2002]. Für die koronare Kalklast sind männliches Geschlecht, ethnische Herkunft, Bluthochdruck, BMI, Diabetes, Glucose und eine positive Familiengeschichte die größten Risikofaktoren hinsichtlich eines

Herzanfalls [Kronmal et al., 2007]. Interessanterweise scheint der proatherosklerotische Effekt für einige Risikofaktoren nicht homogen unter verschiedenen Kohorten zu sein [van der Meer et al., 2003]. In der MESA Studie zeigte LDL-Cholesterin eine Assoziation mit auftretendem CAC, aber nicht mit einer Progression von bereits bestehenden CAC. Das stimmt mit dem vergleichbaren niedrigen Effekt von LDL-Cholesterin auf CAC im Vergleich zu einem 5 Jahres Alterseffekt in unserer Studie überein. Klinische Untersuchungen mit lipidsenkenden Medikamenten zeigten, dass LDL-Senkung nicht mit einer reduzierten CAC-Progression während eines 1-Jahres-Follow-Up assoziiert ist [Schmermund et al., 2006; Raggi et al., 2005; Arad et al., 2005]. Der Effekt von LDL- und HDL-Cholesterinveränderungen auf Veränderungen der IMT wurden in den ARBITER Studien untersucht [Taylor et al., 2002 und 2004]. Eine Reduzierung des LDL-Cholesterins führte zu einer signifikanten Reduktion der IMT nach 6 und 12 Monaten. Zusätzliche Behandlung mit HDL-steigerndem Niacin rief eine zusätzliche Reduzierung der IMT hervor. Dieser Effekt von steigendem HDL auf eine IMT-Regression wurde jedoch durch das Vorliegen eines Diabetes abgestumpft, was mit unseren Ergebnissen übereinstimmt.

In unserer Studie zeigte Diabetes eine strenge signifikante Assoziation mit der IMT für uni- und multivariable Analysen. In univariaten Analysen hatte Diabetes einen größeren Einfluss auf CAC als ein 5-Jahres-Effekt. Dieser Effekt verschwand jedoch im multivariablen Modell. Das ist der Unterschied zur MESA Studie, in der Diabetes als stärkste Determinante einer CAC Progression ermittelt wurde [Kronmal et al., 2007]. In unserer Studie wurden IMT und CAC ausschließlich für Männer untersucht. Desweiteren überlappen die 95%-Konfidenzintervalle zur Schätzung der Effekte von Diabetes auf CAC in uni- und multivariablen Analysen, was zeigt, dass das Fehlen der Assoziation in der multivariablen Analyse mit der Stichprobengröße zusammenhängen könnte. Schließlich präsentierte die MESA Studie Risikofaktoren der gemessenen Progression der koronararteriellen

Kalzifizierung [Kronmal et al., 2007], während unsere Ergebnisse Schätzungen des Alterseffektes basierend auf Querschnittsdaten repräsentieren.

#### **4.4 Fazit**

Der Anstieg der IMT-Perzentilen mit dem Alter ist vergleichbar mit der internationalen Literatur. In der höchsten Alterdekade unserer Studie, nimmt die IMT geringer zu als im internationalen Vergleich. IMT und CAC steigen in der männlichen Gesamtkohorte ohne KHK und Schlaganfall parallel an. Im Hinblick auf das Ausmaß einer Atherosklerose, ist die individuelle Schätzung der koronaren Plaquelast anhand der IMT und umgekehrt, aufgrund der hohen intraindividuellen Variabilität in diesen Gefäßgebieten, häufig fehlerhaft. Außer für BMI, zeigten alle anderen Risikofaktoren, verglichen mit dem Alterseffekt, eine größere Auswirkung auf die IMT als auf den CAC. Somit ist die IMT hinsichtlich atherosklerotischer Effekte von Risikofaktoren möglicherweise empfindlicher als der Koronarkalk.

#### **4.5 Limitationen**

Im Vergleich mit internationalen Studien, haben wir besonders im zunehmenden Alter niedrigere IMT-Messwerte erhalten. Die Ursache hierfür liegt unserer Meinung nach einerseits in den beschriebenen unterschiedlichsten Messmethoden, andererseits aber auch an der Tatsache, dass bei Menschen im zunehmenden Alter vermehrt Plauebildungen auftreten. Auch hier gibt es unterschiedliche Definitionen und Messmethoden. In die IMT-Messung mit eingebunden, können Plaques somit einen großen Einfluss auf erhöhte Perzentilenwerte im Alter haben. Wir beurteilten den Einfluss von Alter und Risikofaktoren auf die IMT und CAC basierend auf Querschnittsdaten, dennoch haben wir noch keine IMT- und CAC-Progression gemessen. Die direkte Messung einer Atherosklerose-Progression könnte den Effekt, eine Risikofaktorenlast über einen Zeitraum zu schätzen, modifizieren und im Vergleich zu einer Querschnitts-Studienkohorte einen unterschiedlichen Einfluss auf ein Individuum haben.

Unsere Ergebnisse hinsichtlich Risikofaktorenverteilung und subklinischer Atherosklerose-Vorkommen stimmen jedoch mit früheren publizierten Daten überein und deshalb glauben wir, dass unsere Ergebnisse eine gute Schätzung für den relativen Einfluss der Haupt-Risikofaktoren auf eine subklinische Atherosklerose liefern.

Unsere Messungen wurden bei Männern ohne KHK und Schlaganfall angefertigt, so dass die Ergebnisse nicht für Frauen oder Personen mit unbekannter koronarer Arterienerkrankung oder Schlaganfall verallgemeinert werden können. Diese Daten dürfen ebenfalls nicht für andere ethnische Gruppen wie Kaukasische angewendet werden.



## V. Zusammenfassung (deutsche Version)

**Hintergrund:** Eine Zunahme der arteriellen Intima-Media Dicke (IMT) und die koronararterielle Kalzifizierung (CAC) sind Messverfahren einer subklinischen Arteriosklerose. Bislang ist wenig über den Einfluss etablierter Risikofaktoren in Bezug auf diese Indizes der subklinischen Atherosklerose in einer unselektierten Allgemeinbevölkerung bekannt.

**Methodik und Design:** Für 1620 Männer ohne koronare Herzerkrankung (KHK) und Schlaganfall, im Alter zwischen 45- 75 Jahren ( $59\pm 8$ ) wurde die IMT 1 cm proximal des Bulbus in der Arteria carotis communis (ACC) gemessen. Es wurden beide Seiten und anschließend der Durchschnitt der rechten und linken Karotisarterie berechnet.

Elektronenstrahl-CT (EBCT) wurde zur Quantifizierung des Koronarkalkes (CAC) herangezogen. Kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden mittels standardisierter Techniken gemessen.

**Ergebnisse:** IMT stieg mit dem Alter von  $0.64\pm 0.12$ mm in der unteren Dekade (45-54 Jahre) auf  $0.76\pm 0.14$ mm in der oberen Dekade (65-74 Jahre), ( $p < 0.0001$ ). CAC und IMT korrelierten in der Gesamtkohorte signifikant. Die individuelle Variation in der Ausdehnung zwischen IMT und CAC war jedoch hoch ( $r = 0.26$ ,  $p < 0.0001$ ). Standardisierte Risikofaktoren zeigten einen ähnlichen Einfluss auf IMT und CAC relativ zu einer 5-Jahres-Alterung, außer Diabetes mellitus und HDL, welche einen größeren Einfluss auf die IMT, als auf CAC hatten. Der Effekt von Diabetes mellitus auf die IMT überstieg den Effekt von 5 Jahren Alterung.

**Schlussfolgerung:** IMT zeigt eine mögliche höhere Sensitivität auf den atherosklerotischen und antiatherosklerotischen Einfluss von Diabetes mellitus und HDL als CAC. Die Follow-up Daten werden vorgestellt, wenn die Analyse der perzentilen Verteilung für individuelle Risikovorhersage größer ist, als feste IMT-Grenzwerte.

## V. Summary (english version)

**Background:** Increased arterial intima-media thickness (IMT) and coronary artery calcification (CAC) are measures of subclinical arteriosclerosis burden. Little is known, however, on the impact of established risk factors on these indices of subclinical atherosclerosis in an unselected general population.

**Methods and Design:** For 1620 men without coronary artery disease (CAD) and stroke, aged 45- 75 years ( $59\pm 8$ ), IMT was measured 1 cm proximal to the bulb in the common carotid artery (CCA). Both sides were measured and the average of the right and left artery were applied. Electron beam CT was used to quantify coronary artery calcium (CAC). Cardiovascular risk factors were measured with standard techniques.

**Results:** IMT increased with age from  $0.64\pm 0.12$ mm in the lower decade (45-54 yrs) up to  $0.76\pm 0.14$ mm in the upper decade (65-74 yrs), ( $p<0.0001$ ). CAC and IMT showed a significant correlation across the entire cohort. Individual variation in the extent of IMT and CAC was, however, high ( $r=0.26$ ,  $p<0.0001$ ). Standard risk factors had a similar impact on IMT and CAC relative to 5 years of ageing, except for diabetes and HDL, which had a higher impact on IMT than on CAC. The effect of diabetes mellitus on IMT exceeded the effect of 5 years of ageing.

**Conclusions:** IMT may be more sensitive to the atherosclerotic and antiatherosclerotic impact of diabetes and HDL than CAC. Follow-up data will demonstrate, if analysis of percentile distribution for individual risk prediction is superior to fixed IMT cut of values.

**VI. Literaturverzeichnis**

- [1] Agatston A.S., Janowitz W.R., Hildner F.J., Zusmer N.R., Viamonte Jr. M., Detrano R. (1990):  
Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography.  
J. Am. Coll. Cardiol. 15, 827-832.
- [2] Arad Y., Spadaro L.A., Roth M., Newstein D., Guerci A.D. (2005):  
Treatment of asymptomatic adults with elevated coronary calcium scores with  
atorvastatin, vitamin C, and vitamin E: The St. Francis Heart Study randomized clinical  
trial.  
J. Am. Coll. Cardiol. 46, 166-172.
- [3] Barrett-Connor E., Laughlin G.A., Connor C. (2007):  
Coronary artery calcium versus intima-media thickness as a measure of cardiovascular  
disease among asymptomatic adults (from the Rancho Bernardo Study).  
Am. J. Cardiol. 99(2), 227-231.
- [4] Bauer M., Möhlenkamp S., Erbel R. (2007):  
Intima-media thickness as a surrogate for subclinical atherosclerosis.  
Herz. 32(5), 372-378.
- [5] Berglund G.L., Riley W.A., Barnes R.W., Furberg C.D. (1994):  
Quality control in ultrasound studies on atherosclerosis.  
J. Intern. Med. 236, 581-586.
- [6] Bots M.L., Hoes A.W., Koudstaal P.J., Hofman A., Grobbee D.E. (1997):  
Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the  
Rotterdam Study.  
Circulation. 96, 1432-1437.

- [7] Bots M.L., Mulder P.G., Hofman A., van Es G.A., Grobbee D.E. (1994):  
Reproducibility of carotid vessel wall thickness measurements. The Rotterdam Study.  
J. Clin. Epidemiol. 47, 921-930.
- [8] Budoff M.J., Georgiou D., Brody A., Agatston A.S., Kennedy J., Wolfkiel C., Stanford W., Shields P., Lewis R.J., Janowitz W.R., Rich S., Brundage B.H. (1996):  
Ultrafast computed tomography as a diagnostic modality in the detection of coronary artery disease: a multicenter study.  
Circulation. 93, 898-904.
- [9] Burke G.L., Evans G.W., Riley W.A., Sharrett A.R., Howard G., Barnes R.W., Rosamond W., Crow R.S., Rautaharju P.M., Heiss G. (1995):  
Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle aged adults.  
Stroke. 26, 386-391.
- [10] Chambless L.E., Folsom A.R., Davis V., Sharrett R., Heiss G., Sorlie P., Szklo M., Howard G., Evans G.W. (2002):  
Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998.  
Am. J. Epidemiol. 155, 38-47.
- [11] Chambless L.E., Heiss G., Folsom A.R., Rosamond W., Szklo M., Sharrett A.R., Clegg L.X. (1997):  
Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993.  
Am. J. Epidemiol. 146, 483-494.

- [12] Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., Cushman W.C., Green L.A., Izzo J.L., Jones D.W., Materson B.J., Oparil S., Wright Jr. J.T. , Roccella E.J.; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. (2003):  
The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report.  
JAMA. 289, 2560-2572.
- [13] Criqui M.H., Denenberg J.O., Langer R.D., Fronek A. (1997):  
The epidemiology of peripheral arterial disease: importance of identifying the population at risk.  
Vasc. Med. 2, 221-226. Review.
- [14] Crouse J.R. 3<sup>rd</sup>, Craven T.E., Hagaman A.P., Bond M.G. (1995):  
Association of coronary disease with segment-specific intimal-medial thickening of the extracranial carotid artery.  
Circulation. 92, 1141-1147.
- [15] Davis P.H., Dawson J.D., Mahoney L.T., Lauer R.M. (1999):  
Increased carotid intimal- medial thickness and coronary calcification are related in young and middle-aged adults.  
The Muscatine study. Circulation. 100, 838-842.
- [16] Denarie N., Gariépy J., Chironi G., Massonneau M., Laskri F., Salomon J., Levenson J., Simon A. (2000):  
Distribution of ultrasonographically-assessed dimensions of common carotid arteries in healthy adults of both sexes.  
Atherosclerosis. 2, 297-302.

- [17] Ford E.S., Ajani U.A., Croft J.B., Critchley J.A., Labarthe D.R., Kottke T.E., Giles W.H., Capewell S. (2007):  
Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary heart disease, 1980-2000.  
N. Engl. J. Med. 356, 2388-2398.
- [18] Frost D., Friedl A., Beischer W. (1998):  
Determination of intima-media thickness of the carotid artery: influences of methods, proband and examination variables.  
Ultraschall Med. 19, 168-173.
- [19] Glagov S., Vito R., Giddens D.P., Zarins C.K. (1992):  
Micro-architecture and composition of artery walls: relationship to location, diameter and the distribution of mechanical stress.  
J. Hypertens. Suppl. 10, 101-104.
- [20] Goel M., Wong N.D., Eisenberg H., Hagar J., Kelly K., Tobis J.M. (1992):  
Risk factor correlates of coronary calcium as evaluated by ultrafast computed tomography.  
Am. J. Cardiol. 70, 977-980.
- [21] Graf S., Garipey J., Massonneau M., Armentano R.L., Mansour S., Barra J.G., Simon A., Levenson J. (1999):  
Experimental and clinical validation of arterial diameter waveform and intimal media thickness obtained from B-mode ultrasound image processing.  
Ultrasound Med. Biol. 25, 1353-1363.

- [22] Greenland P., Bonow R.O., Brundage B.H., Budoff M.J., Eisenberg M.J., Grundy S.M., Lauer M.S., Post W.S., Raggi P., Redberg R.F., Rodgers G.P., Shaw L.J., Taylor A.J., Weintraub W.S.; American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography); Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention; Society of Cardiovascular Computed Tomography. (2007):  
ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography.  
J. Am. Coll. Cardiol. 49(3), 378-402.
- [23] Greenland P., Abrams J., Aurigemma F.P., Bond M.G., Clark L.T., Criqui M.H., Crouse J.R. 3<sup>rd</sup>, Friedman L., Fuster V., Herrington D.M., Kuller L.H., Ridker P.M., Roberts W.C., Stanford W., Stone N., Swan H.J. (2000):  
Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden; Writing Group III.  
Circulation. 101, E16-22.
- [24] Greiser E., Joeckel K.H., Giersiepen K., Maschewsky-Schneider U., Zacchial M. (1989):  
Cardiovascular disease risk factors, CHD morbidity and mortality in the Federal Republic of Germany.  
Int. J. Epidemiol. 18, 118-124.

- [25] Grobbee D.E., Bots M.L. (1994):  
Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis.  
*J. Intern. Med.* 236, 567-573.
- [26] Howard G., Wagenknecht L.E., Burke G.L., Diez-Roux A., Evans G.W., McGovern P., Nieto F.J., Tell G.S. (1998):  
Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study.  
*JAMA.* 279, 119-124.
- [27] Iglesias del Sol A., Bots M.L., Grobbee D.E., Hofman A., Witteman J.C. (2002):  
Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction; The Rotterdam Study.  
*Eur. Heart J.* 23(12), 934-940.
- [28] Janowitz W.R., Agatston A.S., Kaplan G., Viamonte Jr. M. (1993):  
Differences in prevalence and extent of coronary artery calcium detected by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women.  
*Am. J. Cardiol.* 72, 247-254.
- [29] Kanters S.D., Algra A., van Leeuwen M.S., Banga J.D. (1997):  
Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements: a review.  
*Stroke.* 28, 665-671. Review.
- [30] Kardys I., Vliegenthart R., Oudkerk M., Hofman A., Witteman J.C. (2007):  
The female advantage in cardiovascular disease: do vascular beds contribute equally?  
*Am. J. Epidemiol.* 166(4), 403-412.



- [31] Kronmal R.A., McClelland R.L., Detrano R., Shea S., Lima J.A., Cushman M., Bild D.E., Burke G.L. (2007):  
Risk factors for the progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA).  
*Circulation.* 115(21), 2722-2730.
- [32] Laatikainen T., Critchley J., Vartiainen E., Salomaa V., Ketonen M., Capewell S. (2005):  
Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Finland between 1982 and 1997.  
*Am. J. Epidemiol.* 162, 764-73.
- [33] Löwel H., Meisinger C., Heier M., Hörmann A., von Scheidt W. (2006):  
Herzinfarkt und koronare Sterblichkeit in Süddeutschland.  
*Dtsch. Arztebl.* 103, A-616.
- [34] Lorenz M.W., von Kegler S., Steinmetz H., Markus H.S., Sitzer M. (2006):  
Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS).  
*Stroke.* 37, 87-92.
- [35] Lüdemann J., Piek M., Wood W.G., Meyer S., Greiner B., John U., Hense H.W. (2000):  
Methoden zur Qualitätssicherung im medizinischen Untersuchungsbereich epidemiologischer Feldstudien: die „Study of health in Pomerania (SHIP)“.  
*Gesundheitswesen.* 62, 234-243.
- [36] Manolio T.A., Arnold A.M., Post W., Bertoni A.G., Schreiner P.J., Sacco R.L., Saad M.F., Detrano R.L., Szklo M. (2008):  
Ethnic differences in the relationship of carotid atherosclerosis to coronary calcification: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis.  
*Atherosclerosis.* 197(1), 132-138.

- [37] Matsushima Y., Takase B., Uehata A., Kawano H., Yano K., Ohsuzu F., Ishihara M., Kurita A. (2007):  
Comparative predictive and diagnostic value of flow-mediated vasodilation in the brachial artery and intima-media thickness of the carotid artery for assessment of coronary artery disease severity.  
Int. J. Cardiol. 117(2), 165-172.
- [38] Megnien J.L., Simon A., Gariépy J., Denarie N., Cocaul M., Linhart A., Levenson J. (1998):  
Preclinical changes of extracoronary arterial structures as indicators of coronary atherosclerosis in men.  
J. Hypertens. 16, 157-163.
- [39] Möhlenkamp S., Erbel R. (2006) :  
Integrating imaging into cardiovascular prevention.  
WINDOW. 3, 4-7.
- [40] Mohlenkamp S., Moebus S., Schmermund A., Lehmann N., Hoffmann B., Neumann T., Stang A., Dragano N., Kerkhoff G., Naber C., Kalsch H., Beck E.M., Brocker-Preuss M., Kroger K., Budde T., Siegrist J., Mann K., Jockel K.H., Erbel R.; für die Studiengruppe der Heinz Nixdorf Recall Studie. (2007) :  
Assessment of the natural history of coronary artery calcification and identification of its determinants. Rationale of the 2<sup>nd</sup> part of the Heinz Nixdorf Recall Study.  
Herz. 32(2), 108-120.
- [41] Naghavi M. (2007):  
Preventive Cardiology: the SHAPE of the future: A Synopsis from the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report.  
Herz. 32(5), 356-361.

- [42] Newman A.B., Naydeck B.L., Sutton-Tyrrell K., Edmundowicz D., O'Leary D., Kronmal R., Burke G.L., Kuller L.H. (2002):  
Relationship between coronary artery calcification and other measures of subclinical cardiovascular disease in older adults.  
*Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 22(10), 1674-1679.
- [43] Oei H.H., Vliegenthart R., Hak A.E., Iglesias del Sol A., Hofman A., Oudkerk M., Witteman J.C. (2002):  
The association between coronary calcification assessed by electron beam computed tomography and measures of extracoronary atherosclerosis: the Rotterdam Coronary Calcification Study.  
*J. Am. Coll. Cardiol.* 39, 1745-1751.
- [44] O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A., Manolio T.A., Burke G.L., Wolfson Jr. S.K. (1999):  
Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group.  
*N. Engl. J. Med.* 340, 14-22.
- [45] O'Leary D.H., Polak J.F., Wolfson Jr. S.K., Bond M.G., Bommer W., Sheth S., Psaty B.M., Sharrett A.R., Manolio T.A. (1991):  
Use of sonography to evaluate carotid atherosclerosis in the elderly. The Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group.  
*Stroke.* 22, 1155-1163.
- [46] Pignoli P., Tremoli E., Poli A., Oreste P., Paoletti R. (1986):  
Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging.  
*Circulation.* 6, 1399-1406.

- [47] Raggi P., Davidson M., Callister T.Q., Welty F.K., Bachmann G.A., Hecht H., Rumberger J.A. (2005):  
Aggressive versus moderate lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic postmenopausal women: Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBT Scanning (BELLES).  
*Circulation.* 112, 563-571.
- [48] Raggi P., Callister T.Q., Cooil B., He Z.X., Lippolis N.J., Russo D.J., Zelinger A., Mahmarian J.J. (2000):  
Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography.  
*Circulation.* 101, 850-855.
- [49] Riley W.A., Barnes R.W., Applegate W.B., Dempsey R., Hartwell T., Davis V.G., Bond M.G., Furberg C.D. (1992):  
Reproducibility of noninvasive ultrasonic measurement of carotid atherosclerosis. The Asymptomatic Carotid Artery Plaque Study.  
*Stroke.* 23, 1062-1068.
- [50] Ross R. (1999):  
Atherosclerosis- an inflammatory disease.  
*N. Engl. J. Med.* 340, 115-126. Review.
- [51] Rosvall M., Janzon L., Berglund G., Engstrom G., Hedblad B. (2005):  
Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness.  
*J. Intern. Med.* 257, 430-437.

[52] Salonen R., Salonen J.T. (1990):

Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study.

Atherosclerosis. 81, 33-40.

[53] Salonen R., Salonen J.T. (1991):

Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in eastern Finnish men.

J. Intern. Med. 229(3), 225-231.

[54] Salonen J.T., Salonen R.

Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease.

Arterioscler. Thromb. 11, 1245-1249.

[55] Schmermund A., Achenbach S., Budde T., Buziashvili Y., Förster A., Friedrich G.,

Henein M., Kerkhoff G., Knollmann F., Kukharchuk V., Lahiri A., Leischik R., Moshage W., Schartl M., Siffert W., Steinhagen-Thiessen E., Sinitsyn V., Vogt A., Wiedeking B., Erbel R. (2006):

Effect of intensive versus standard lipid-lowering treatment with atorvastatin on the progression of calcified coronary atherosclerosis over 12 months: a multicenter, randomized, double-blind trial.

Circulation. 113(3), 427-437.

[56] Schmermund A., Mohlenkamp S., Erbel R. (2003):

Coronary artery calcium and its relationship to coronary artery disease.

Cardiol. Clin. 21, 521-534.

- [57] Schmermund A., Möhlenkamp S., Stang A., Grönemeyer D., Seibel R., Hirche H., Mann K., Siffert W., Lauterbach K., Siegrist J., Jöckel K.H., Erbel R. (2002):  
Assessment of clinically silent atherosclerotic disease and established and novel risk factors for predicting myocardial infarction and cardiac death in healthy middle-aged subjects: rationale and design of the Heinz Nixdorf Recall Study. Risk Factors, Evaluation of Coronary Calcium and Lifestyle.  
*Am. Heart J.* 144, 212– 218.
- [58] Schwartz C.J., Mitchell J.R. (1962):  
The morphology, terminology and pathogenesis of arterial plaques.  
*Postgrad. Med. J.* 38, 25-34.
- [59] Sekikawa A., Ueshima H., Kadowaki T., El-Saed A., Okamura T., Takamiya T., Kashiwagi A., Edmundowicz D., Murata K., Sutton-Tyrrell K., Maegawa H., Evans R.W., Kita Y., Kuller L.H. (2007):  
Less subclinical atherosclerosis in Japanese men in Japan than in white men in the United States in the post-World War II birth cohort.  
*Am. J. Epidemiol.* 165(6), 617-624.
- [60] Simon A., Garipey J., Chironi G., Megnien J.L., Levenson J. (2002):  
Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk.  
*J. Hypertens.* 20, 159-169. Review.
- [61] Solberg L.A., Eggen D.A. (1971):  
Localization and sequence of development of atherosclerotic lesions in the carotid and vertebral arteries.  
*Circulation.* 43, 711– 724.

- [62] Sramek A., Reiber J.H.C., Rosendaal F.R. (2001):  
Intima-media measurements in the carotid and femoral artery as an indicator of symptomatic coronary atherosclerosis.  
Heart Drug. 1, 249-254.
- [63] Stary H.C., Chandler A.B., Dinsmore R.E., Fuster V., Glagov S., Insull Jr. W., Rosenfeld M.E., Schwartz C.J., Wagner W.D., Wissler R.W. (1995):  
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 Atherosclerosis, American Heart Association.  
Circulation. 92, 1355-1374. Review.
- [64] Statistisches Bundesamt Deutschland (2006):  
Sterbefälle insgesamt 2006 nach den 10 häufigsten Todesursachen der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10).  
[www.destatis.de/weitereThemen/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen](http://www.destatis.de/weitereThemen/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen)
- [65] Sutton-Tyrrell K., Edmundowicz D., Holubkov R. (1998):  
Coronary calcification by electron beam computed tomography (EBCT) and its association with carotid atherosclerosis in older adults.  
Circulation. 97, 817 Abstract.
- [66] Tang R., Hennig M., Thomasson B., Scherz R., Ravinetto R., Catalini R., Rubba P., Zanchetti A., Bond M.G. (2000):  
Baseline reproducibility of B-mode ultrasonic measurement of carotid artery intima-media thickness: the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA).  
J. Hypertens. 18, 197– 201.

- [67] Taylor A.J., Bindeman J., Le T.P., Bauer K., Byrd C., Feuerstein I.M., Wu H., O'Malley P.G. (2008) :  
Progression of calcified coronary atherosclerosis: Relationship to coronary risk factors and carotid intima-media thickness.  
*Atherosclerosis*. 197(1), 339-345.
- [68] Taylor A., Shaw L.J., Fayad Z., O'Leary D., Brown B.G., Nissen S., Rader D., Raggi P. (2005):  
Tracking atherosclerosis regression: a clinical tool in preventive cardiology.  
*Atherosclerosis*. 180(1), 1-10. Review.
- [69] Taylor A.J., Sullenberger L.E., Lee H.J., Lee J.K., Grace K.A. (2004):  
Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins.  
*Circulation*. 110(23), 3512-3517.
- [70] Taylor A.J., Kent S.M., Flaherty P.J., Coyle L.C., Markwood T.T., Vernalis M.N. (2002):  
ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima-medial thickness.  
*Circulation*. 106(16), 2055-2060.
- [71] Temelkova- Kurktschiev T., Fischer S., Koehler C., Mennicken G., Henkel E., Hanefeld M. (2001):  
Intima-media thickness in healthy probands without risk factors for arteriosclerosis.  
*Dt. Med. Wochenschrift*. 126, 193-197.



- [72] Terry J.G., Carr J.J., Tang R., Evans G.W., Kouba E.O., Shi R., Cook D.R., Vieira J.L., Espeland M.A., Mercuri M.F., Crouse J.R. 3<sup>rd</sup>. (2005) :  
Coronary artery calcium outperforms carotid artery intima-media thickness as a noninvasive index of prevalent coronary artery stenosis.  
*Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 25(8), 1723-1728.
- [73] Timins M.E., Pinski R., Sider L., Bear G. (1991):  
The functional significance of calcification of coronary arteries as detected on CT.  
*J. Thorac. Imaging.* 7, 79-82.
- [74] Touboul P.J., Hennerici M.G., Meairs S., Adams H., Amarenco P., Bornstein N., Csiba L., Desvarieux M., Ebrahim S., Fatar M., Hernandez R., Jaff M., Kownator S., Prati P., Rundek T., Sitzer M., Schminke U., Tardif J.C., Taylor A., Vicaut E., Woo K.S., Zannad F., Zureik M. (2007):  
Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> Watching the Risk Symposium, 13<sup>th</sup> and 15<sup>th</sup> European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006.  
*Cerebrovasc. Dis.* 23(1), 75-80.
- [75] van der Meer I.M., Iglesias del Sol A., Hak A.E., Bots M.L., Hofman A., Witteman J.C. (2003):  
Risk factors for progression of atherosclerosis measured at multiple sites in the arterial tree: the Rotterdam Study.  
*Stroke.* 34, 2374-2379.

- [76] Wagenknecht L.E., Zaccaro D., Espeland M.A., Carter A.J., O'Leary D.H., Haffner S.M. (2003):  
Diabetes and progression of carotid atherosclerosis: the insulin resistance atherosclerosis study.  
Arterioscler. Throm. Biol. 23(6), 1035-1041.
- [77] Wendelhag I., Gustavsson T., Suurkula M., Berglund G., Wikstrand J. (1991):  
Ultrasound measurement of wall thickness in the carotid artery: fundamental principles and description of a computerized analysing system.  
Clin. Physiol. 11, 565-577.
- [78] Wexler L., Brundage B., Crouse J., Detrano R., Fuster V., Maddahi J., Rumberger J., Stanford W., White R., Taubert K. (1996):  
Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods, and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association. Writing Group.  
Circulation. 94, 1175-1192.
- [79] Wikstrand J., Wendelhag I. (1994):  
Methodological considerations of ultrasound investigation of intima-media thickness and lumen diameter.  
J. Intern. Med. 236, 555-559.
- [80] World Health Organization (2004):  
The selection and use of essential medicines.  
World Health Organ. Tech. Rep. Ser. 920, 1-127. back cover.

- [81] Zureik M., Touboul P.J., Bonithon-Kopp C., Courbon D., Berr C., Leroux C., Ducimetiere P. (1999):  
Cross-sectional and 4-year longitudinal associations between brachial pulse pressure and common carotid intima-media thickness in a general population. The EVA study. *Stroke*. 30(3), 550-555.

## VII. Anhang

### 7.1 Tabellenverzeichnis

- 1.1. Risikofaktoren der Arteriosklerose
- 2.1 Untersuchungen in der Basiserhebung der Heinz Nixdorf  
Recall Studie
- 2.2 EBCT-Vorgaben für die standardisierte Benutzung an allen  
Probanden
- 2.3 Gruppeneinteilung der Dichtewerte in Hounsfield
- 3.1 Verteilung der Risikofaktoren für alle Männer
- 3.2 Risikofaktoren für Männer mit gemessener IMT
- 3.3 IMT- Perzentilen bei Männern in einer männlichen Population  
mit gemessenem Kalkscore
- 3.4 Assoziationen von Risikofaktoren mit Indizes  
atherosklerotischer Last.
- 3.5 Univariable Assoziationen für Risikofaktoren mit Veränderungen von
  - a) IMT
  - b) CAC

## 7.2 **Abbildungsverzeichnis**

- 2.1 Organigramm über die Studienpopulation
- 2.2 Ultraschallaufnahme der Arteria carotis communis eines Studienteilnehmers
- 2.3 Kopie eines IMT-Probandenprotokolls
- 2.4 Ausschnitt der Labormethoden aus dem Studien-Handbuch
- 3.1 Box-Plot für die gesamten IMT-Messwerte/ IMT li / IMT re
- 3.2 Häufigkeitsverteilung der IMT in der männlichen Allgemeinbevölkerung
- 3.3 Perzentilenvergleiche der drei verschiedenen Altersgruppen
- 3.4 Anteil der einzelnen Altersklassen in einer einzigen IMT-Messgruppe
- 3.5 Prozentuale Verteilung einer einzelnen Altergruppe in den verschiedenen IMT-Gruppen
- 3.6 Vergleich der links- und rechtsseitigen IMT-Messungen
- 3.7 Vergleich der Misserfolge auf der rechten und linken Seite
- 3.8 IMT in sieben verschiedenen Größengruppen für 1620 Männer mit gemessener IMT und CAC
- 3.9 Geschätzter Einfluss verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die Veränderung von IMT und CAC aus multivariablen Analysen

### 7.3 Abkürzungsverzeichnis

μmol	Mikromol
A.	Arteria
Aai	Ankle-Arm Index
ACC	Arteria carotis communis
ACE	Arteria carotis externa
ACI	Arteria carotis interna
AMI	akuter Myokardinfarkt
Apo	Apolipoprotein
BA	Bundesamt
BMI	Body Mass Index
B-Mode	Brightness-Mode
Cm	Zentimeter
CW	Continious-Wave-Doppler
DI	Deziliter
EBCT	electron-beam computed tomography
EDTA	ethylene diamine tetraacetic acid
EKG	Elektrokardiogramm (-graphie)
F.	Frauen
FU	Follow-Up
Ges	Gesamt
HDL	High Density Lipoprotein
IMIBE	Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie

IMT/ IMD	Intima-Media Thickness/ Intima-Media Dicke
KHK	Koronare Herzerkrankung
L	Liter
LDL	Low Density Lipoprotein
Li	Links
Lp (a)	Lipoprotein (a)
M	Männer
Mg	Milligramm
Mm	Millimeter
M-mode	Motion-Mode
MOD	Magnet-Optische Diskette
mSv	Milli-Sievert
pAVK	peripher arterielle Verschlusskrankheit
PW	Pulse-wave-Doppler
Re	Rechts
Recall	<b><u>R</u>isk Factors, <u>E</u>valuation of Coronary <u>C</u>alcification and <u>L</u>ifestyle</b>
RIVA, RCX	Ramus interventricularis anterior, Ramus circumflexus (es handelt sich um 2 Herzkranzgefäße)
RR	(Blutdruckmessung nach) <u>R</u> iva <u>R</u> occi (-Methode)
SHIP	Study of Health in Pomerania
U	Units
WHO	World Health Organization

### VIII. Danksagung

Die Messungen für diese Studie wurden zwischen August 2004 und Dezember 2004 im Erhebungszentrum der Heinz Nixdorf Recall Studie durchgeführt.

Mein erster Dank gilt Herrn Professor Dr. R. Erbel, Direktor des Westdeutschen Herzzentrums am Essener Universitätsklinikum, der mir dieses interessante Thema überlassen und mich während der gesamten Dissertation unterstützt hat.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. Stefan Möhlenkamp. Durch seine konstruktive Unterstützung, beratende Funktion und Hilfestellungen hinsichtlich der Dissertation und verschiedener Publikationen, konnte diese Dissertation erst gelingen.

Bedanken möchte ich mich bei Frau Priv. Doz. Dr. rer. nat. Susanne Moebus, Leiterin des Projektbereiches Komplementärmedizin des Institutes für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (IMIBE) am Essener Universitätsklinikum sowie Studienkoordinatorin der Heinz Nixdorf Recall Studie. Von Beginn der Dissertation an, stand sie mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite.

Herrn Prof. Dr. rer. nat. K.-H. Jöckel, Direktor des Institutes für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (IMIBE), sowie Frau Ulla Roggenbuck, Frau Uta Slomiany, Frau Jürgensen und Herrn Nils Lehmann, (alle Mitarbeiter[innen] des IMIBE), sei für Ihre freundliche Unterstützung bei speziellen statistischen Fragen und den Vorschlägen für die Umsetzung von Datenmaterial in Diagramme gedankt.

Hilfreich waren auch alle anderen Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen des IMIBE, denen ich ebenfalls meinen Dank ausspreche.



Allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen des Heinz-Nixdorf-Erhebungszentrums (namentlich: Frau Eva Beck, Frau Petra Dahlbeck, Frau Daniela Weingartz, Herr Dr. Gerd Matysik, Herr Heiko Jäkel) gilt ein besonderes Dankeschön. Ein freundliches und angenehmes Arbeitsklima haben mir die zeitweilige Beschäftigung im Erhebungszentrum nicht nur erleichtert, sondern zum Gelingen der Dissertation in nicht unerheblichem Maße beigetragen. Es hat mir sehr viel Spaß gemacht, die IMT-Messungen in Euren Räumen durchgeführt haben zu dürfen.

Vielen Dank, Frau Ira Karoussos, für die Hilfestellungen beim Karotisschall, sowie anschließender Unterweisung, wie derartige Filmaufnahmen computergerecht be- und verarbeitet werden. Ihre Anregungen, Fragen und Ideen haben mir bei der Erstellung der Dissertation sehr geholfen.

Meinen Geschwistern Christoph und Ehefrau Ulrike sowie Friederike und Ehemann Dirk sage ich Dankeschön, für die in ihren Augen selbstverständliche Unterstützung und Antworten bei Rückfragen zur Gestaltung der Doktorarbeit.

Niemals wäre eine derartige Dissertation ohne den Rückhalt meiner Eltern entstanden.

Meine Frau Sonja und unsere Töchter Katrin und Marie-Sophie haben mir in rücksichtsvoller Weise durch das Zurückstellen von eigenen, familiären und persönlichen Interessen den Rücken für die zeitaufwändigen Messungen und Untersuchungen freigehalten. Dies ist nicht selbstverständlich. Dies hat es mir ermöglicht, die Dissertation anzufertigen.

**IX. Lebenslauf:**

Name: Marcus Bauer, wohnhaft in Velbert

Geburtsdatum: 01.11.1975

Geburtsort: Bottrop II (heute: Gladbeck)

Familienstand: verheiratet

Staatsangehörigkeit: deutsch

Eltern: Hans-Peter Bauer, geb. 17.07.1947;  
leitender Anästhesiepfleger i.R.;  
Ursula Bauer, geb. Oblak,  
geb. 31.10.1948; Krankenschwester

Schulbildung:

1982- 1986 Grundschole;  
Josefschule Gladbeck

1986- 1992 Realschule;  
Städt. Anne-Frank Realschule Gladbeck

1992- 1995 Gymnasium;  
Heisenberg-Gymnasium Gladbeck

**Abschluss:** Allgemeine Hochschulreife

**Ausbildung:**

1995- 1999 Staatlich examinierter Krankenpfleger;  
St. Barbara Hospital, Gladbeck

Wehrersatzdienst:

1996- 1997 (\*\*) Zivildienst;  
Eduard Michelis Altenpflegeheim,  
Gladbeck

**Studium**

1999- 2006	Humanmedizin; Gesamthochschule Essen, Deutschland
2001	Physikum
2002	1. Staatsexamen
2005	2. Staatsexamen
Praktisches Jahr	Niederberg-Klinikum Velbert, Deutschland
2006	3. Staatsexamen
<b>Beruf:</b>	Assistenzarzt
<b>Klinik:</b>	Herr Professor Dr. med R. Erbel Direktor der Klinik für Kardiologie und des Westdeutschen Herzzentrums Essen Universitätsklinikum Essen, Deutschland

\*\*= Im Oktober 1995 begann ich die Ausbildung zum staatlich examinierten Krankenpfleger am St. Barbara-Hospital in Gladbeck. Von Januar 1996 bis Januar 1997 musste diese Berufsausbildung unterbrochen werden, um als Zivildienstleistender im Gladbecker Eduard-Michelis-Altenpflegeheim zu arbeiten. Die Ausbildung konnte ohne zeitliche Einbußen ab Februar 1997 weitergeführt werden.

**Publikationen:****Poster:**

Patschan S, Bauer M, Witzke O, Patschan D, Wenzel RR, Philipp T, Mannherz HG, Napirei M, Kribben A: P15.22 - Die DNase-1-Aktivität im Serum ist vermindert bei Patienten mit SLE. Nieren Hochdruck 33:561 (2004)

Kribben A, Patschan S, Bauer M, Patschan D, Wenzel RR, Napirei M, Mannherz HG, Philipp T, Witzke O; DNase-1-Activity is Decreased in the Serum of Patients with Systemic Lupus Erythematosus. J Am Soc Nephrol 15:504A (2004)

Nürnberg J, Hasyk N, Möhlenkamp S, Bauer M, Lehmann N, Moebus S, Jöckel KH, Erbel R. Chronic kidney disease is not associated with coronary artery calcification in an unselected european cohort of the Heinz Nixdorf Recall Study. P276; Clin Res Cardiol 96: Suppl 2 (2007)

Schrader S, Nürnberg J, Möhlenkamp S, Bauer M, Hasyk N, Lehmann N, Moebus S, Bröcker-Preuss M, Mann K, Jöckel KH, Erbel R für die Investigator Gruppe der Heinz Nixdorf Recall Studie. Anthropometrische und hämodynamische Determinanten der Gefäßsteifigkeitsparameter- Pulswellengeschwindigkeit und Augmentations-Index- in der Normalbevölkerung. P477; Clin Res Cardiol 97: Suppl 1 (2008)

Moebus S, Stang A, Möhlenkamp S, Slomiany U, Bauer M, Bröcker-Preuss M, Erbel R, Mann K, Jöckel KH, für die Heinz Nixdorf Recall Studie. Assoziation zwischen erhöhter Nüchternblutglukose und subklinischer Atherosklerose der Koronargefäße. Ergebnisse aus der Heinz Nixdorf Recall Studie. (für 43. Jahrestagung DDG 2008)

Bauer M, Möhlenkamp S, Lehmann N, Moebus S, Roggenbuck U, Schrader S, Jöckel KH, Erbel R, für die Investigatoren der Heinz Nixdorf Recall Studie. Intima-Media Dicke ist mit dem 10-Jahres Framingham Risiko-Score in einer männlichen Allgemeinbevölkerung assoziiert - Querschnittsdaten aus der Basiserhebung der Heinz Nixdorf Recall Studie – (für den 3. Atherosklerosekongress in Mannheim 2008)

Bauer M, Schrader S, Nürnberger J, Möhlenkamp S, Weimar D, Moebus S, Lehmann N, Roggenbuck U, Jöckel KH, Erbel R, on behalf of the Heinz Nixdorf Recall Study. Interobserver-Reliabilität von Pulswellen-Parametern: Pulswellengeschwindigkeit und Augmentations-Index in einer populationsbasierten Kohortenstudie. (Poster für die DGK Mannheim, Frühjahrstagung 2009)

Bauer M, Möhlenkamp S, Lehmann N, Moebus S, Hoffmann B, Roggenbuck U, Schrader S, Weimar D, Jöckel KH, Erbel R, on behalf of the Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. Intima-Media Thickness is associated with 10-year Framingham Risk-Score in an unselected general population - Cross-sectional baseline data of the Heinz Nixdorf Recall Study -. (Poster für den EuroPrevent in Stockholm Mai 2009)

Hoffmann B, Bauer M, Moebus S, Möhlenkamp S, Dragano N, Kessler C, Jakobs H, Erbel R, Jöckel KH, on behalf of the Heinz Nixdorf Recall Study Investigators. Urban particulate matter air pollution is associated with subclinical atherosclerosis – results from the Heinz Nixdorf Recall Study. (submitted American Heart Association 2009)

Möhlenkamp S, Lehmann N, Moebus S, Schmermund A, Dragano N, Bauer M, Kälsch H, Hoffmann B, Stang A, Bröcker-Preuss M, Mann K, Siegrist J, Jöckel K-H, Erbel R - on behalf of the Heinz Nixdorf Recall Study Investigators. Coronary Artery Calcification (CAC) and High-Sensitive C-Reactive Protein (hsCRP) Both Predict Hard Coronary Events Independent of Framingham Risk Score Categories - Data from the Heinz Nixdorf Recall Study (submitted American Heart Association 2009)

Möhlenkamp S, Lehmann N, Schmermund A, Roggenbuck U, Moebus S, Dragano N, Bauer M, Kälsch H, Hoffmann B, Stang A, Bröcker-Preuss M, Böhm M, Mann K, Jöckel K-H, Erbel R - on behalf of the Heinz Nixdorf Recall Study Investigators. Age, Sex and Cardiovascular Risk Factors Largely Determine the Association of Exercise Capacity and the Heart Rate Profile During Exercise Stress Testing With Subclinical Coronary Atherosclerosis - The Heinz Nixdorf Recall Study (submitted American Heart Association 2009)

**Vortrag:**

Bauer M. Heinz Nixdorf Recall Studie – Forschung für die Zukunft-. Klinik für Sportmedizin Universitätsklinikum Tübingen 07.07.2008 (Fortbildungsreihe)

Bauer M, Möhlenkamp S, Lehmann N, Roggenbuck U, Moebus S, Jöckel KH, Erbel R, on behalf of the Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. Risikoverteilung von Surrogatmarkern einer subklinischen Atherosklerose in verschiedene kardiovaskuläre Risiko-Stratifikationsalgorithmen- Daten aus der Heinz Nixdorf Recall Studie. (Vortrag für DGK Mannheim, Frühjahrstagung 2009)

Bauer M. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Kardiovaskuläres Risiko. Klinik für Kardiologie, Westdeutsches Herzzentrum Essen Universitätsklinikum Essen, 14.05.2009 (Fortbildungsreihe)

**Publikationen:**

Bauer M., Möhlenkamp S, Erbel R. Intima-media thickness as a surrogate for subclinical atherosclerosis. Herz 2007;32(5):372-8

Moebus S, Stang A, Möhlenkamp S, Dragano N, Schmermund A, Slomiany U, Hoffmann B, Bauer M., Bröcker M, Mann K, Siegrist J, Erbel R, Jöckel KH for the Heinz Nixdorf Recall Study Group. Association of impaired fasting glucose and coronary artery calcification as an early marker of atherosclerosis in middle aged men and women- The Heinz Nixdorf Recall Study. Diabetologia 2009;52:81-89

Bauer M., Lorenz F, Hattingen G, Krawzak HW, Günnewig H, Erbel R. Arterial lung embolism as the first symptom of a fulminant overwhelming postsplenectomy syndrome. (accepted Notfall- und Intensivmedizin)

Möhlenkamp S, Lehmann N, Schmermund A, Roggenbuck U, Moebus S, Dragano N, Bauer M., Kälsch H, Hoffmann B, Stang A, Bröcker-Preuss M, Böhm M, Mann K, Jöckel KH and Erbel R, on behalf of the Heinz Nixdorf Recall Study Investigators. Association of Exercise Capacity and the Heart Profile During Exercise Stress Testing With Subclinical Coronary Atherosclerosis - Data from the Heinz Nixdorf Recall Study -. (submitted)

Bauer M., Möhlenkamp S, Erbel R. Carotis-Ultraschall eignet sich zur Risikoprädiktion bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen – Pro. (submitted Deutsche Medizinische Wochenschrift 2009)

**Preise:**

2009          Hans-Blömer Young-Award