

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Klaus Berger, MSc, MPH -

**Assoziationen eines Kardioprotektiven Ernährungsindex
mit der Inzidenz des akuten Myokardinfarktes und
kardiovaskulären Risikofaktoren bei Männern im mittleren Alter.
Ergebnisse der MONICA/KORA-Augsburg-Studien.**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor rerum medicinalium

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Cornelia Enzenbach

aus Großröhrsdorf

2011

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-
Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Werner Hense

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Barbara Thorand, MPH

Tag der mündlichen Prüfungen: 6. Juli 2011

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Klaus Berger, MSc, MPH -
Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Werner Hense
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. Barbara Thorand, MPH

ZUSAMMENFASSUNG

Assoziationen eines Kardioprotektiven Ernährungsindex mit der Inzidenz des akuten Myokardinfarktes und kardiovaskulären Risikofaktoren bei Männern im mittleren Alter. Ergebnisse der MONICA/KORA-Augsburg-Studien.

Enzenbach, Cornelia

Die Bildung von Ernährungsmustern wird der Komplexität der Exposition Ernährung bei der Analyse der Beziehungen mit dem Risiko für chronische Krankheiten besser gerecht als die Untersuchung einzelner Nahrungsbestandteile.

Das Ziel dieser Dissertation war es zu untersuchen, ob die Adhärenz an ein hypothesenorientiert kardiopräventives Ernährungsmuster in einer deutschen Bevölkerung prädiktiv für das Herzinfarktrisiko und die Verteilungen kardiovaskulärer Hauptrisikofaktoren ist.

Die Analysen basierten auf Daten der MONICA/KORA-Augsburg-Studien und beinhalteten 1329 Männer im Alter von 45 bis 64 Jahren. Bei den Studienteilnehmern waren zur Basisuntersuchung der Lebensmittelverzehr mit einem Sieben-Tage-Protokoll erhoben sowie der Blutdruck, das Serumcholesterol und weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren bestimmt worden. Die Männer wurden anschließend über ein Herzinfarktregister bezüglich der Inzidenz des akuten Myokardinfarktes nachbeobachtet.

Als Modell für ein kardiopräventives Ernährungsmuster entwickelte ich einen Kardioprotektiven Ernährungsindex, der evidenzbasiert den Verzehr von Herz-Kreislauf-relevanten Lebensmitteln und Nährstoffen quantifiziert. Im Querschnitt fand ich in einer Subgruppe von jüngeren Männern ohne Diagnose eines erhöhten kardiovaskulären Risikos in der höchsten Kategorie des Index niedrigere adjustierte Blutdruck- und Nicht-HDL-Cholesterollmittelwerte als in der untersten Kategorie. Über einen Beobachtungszeitraum von im Median 12,2 Jahren hatten in der Gesamtstichprobe die Männer in der höchsten Indexkategorie ein adjustiertes relatives Risiko für einen inzidenten nicht tödlichen oder tödlichen akuten Myokardinfarkt von 0,60 (95%-Konfidenzintervall: 0,26–1,40) im Vergleich mit den Männern in der untersten Kategorie. Unter den Teilnehmern ohne Diagnose eines hohen Koronarrisikos bei Studieneintritt betrug dieses relative Risiko 0,35 (0,10–1,17).

Die geschätzten Zusammenhänge konnten überwiegend nicht statistisch gesichert werden. Die Punktschätzungen weisen jedoch darauf hin, dass die stärkere Adhärenz an ein Ernährungsmuster mit einem höheren Verzehr von pflanzlichen Lebensmitteln und Fisch sowie einer höheren Zufuhr von Linolsäure im Austausch gegen gesättigte Fettsäuren das Herzinfarktrisiko in der Studienbevölkerung deutlich senken könnte. Eine Senkung des Blutdrucks und der atherogenen Lipoproteine vermitteln möglicherweise einen Teil des protektiven Effekts dieses Ernährungsmusters.

Tag der mündlichen Prüfungen: 6. Juli 2011

Eidesstattliche Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel „Assoziationen eines Kardioprotektiven Ernährungsindex mit der Inzidenz des akuten Myokardinfarktes und kardiovaskulären Risikofaktoren bei Männern im mittleren Alter. Ergebnisse der MONICA/KORA-Augsburg-Studien.“ im Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin des Universitätsklinikums Münster unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. med. Hans-Werner Hense (1) selbständig angefertigt, (2) nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeit angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet, (3) keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen, (4) sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit oder zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt habe.

Freising, den 25. Januar 2011

Inhalt

Abkürzungen

1	Hintergrund	1
1.1	Einleitung	1
1.2	Verbreitung der kardiovaskulären Krankheiten, eines erhöhten Blutdrucks und ungünstiger Serumcholesterolwerte in der deutschen Bevölkerung	2
1.3	Ernährungsindizes und kardiovaskuläre Krankheiten	6
1.3.1	Untersuchung der Beziehungen von Ernährungsmustern mit dem Krankheitsrisiko	6
1.3.2	Bildung eines Ernährungsindex für die Prädiktion des Krankheitsrisikos	7
1.3.3	Beziehungen von Ernährungsindizes mit dem Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten	8
1.3.4	Beziehungen von Ernährungsindizes mit Blutdruck und Serumcholesterol	18
1.4	Zielsetzung und Forschungsfragen	20
2	Methoden	23
2.1	Studiendesign und Studienteilnehmer	23
2.2	Variablen und Datenerhebung	25
2.2.1	Überblick über die Analysevariablen und die Datenerhebung	25
2.2.2	Verzehr von Lebensmitteln, Nährstoffen und Energie	27
2.2.3	Soziodemographische Faktoren, Lebensstilfaktoren und Körperfettmasse	29
2.2.4	Diagnosen, die mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten assoziiert sind	32
2.2.5	Blutdruck und Serumcholesterol	34

2.2.6	Inzidenter AMI	36
2.3	Entwicklung des Kardioprotektiven Ernährungsindex	40
2.4	Datenanalyse	47
2.4.1	Charakterisierung des Kardioprotektiven Ernährungsindex	47
2.4.2	Analyse der Assoziationen des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit Blutdruck und Serumcholesterol	48
2.4.3	Analyse der Assoziation des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit der Inzidenz des AMI	52
2.4.4	Verwendete Software	56
3	Ergebnisse	57
3.1	Beteiligung an den Ernährungsstudien des MONICA-Projektes Augsburg	57
3.2	Charakteristika des Kardioprotektiven Ernährungsindex	59
3.2.1	Verteilungen der Indexkomponenten und des Kardioprotektiven Ernährungsindex	59
3.2.2	Assoziationen des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit Nahrungsfaktoren mit Relevanz für das kardiovaskuläre Risiko	62
3.2.3	Assoziationen des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit soziodemographischen Faktoren, Lebensstilfaktoren und der Körperfettmasse	66
3.2.4	Assoziationen des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit Diagnosen, die mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten assoziiert sind	68
3.3	Assoziationen des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit Blutdruck und Serumcholesterol	70
3.3.1	Verteilungen des Blutdrucks und des Serumcholesterols	70
3.3.2	Assoziationen des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit dem systolischen und dem diastolischen Blutdruck	74
3.3.3	Assoziationen des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit dem Nicht-HDL-Cholesterol und dem HDL-Cholesterol	80

3.4	Assoziation des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit der Inzidenz des AMI	86
3.4.1	Verteilung der Nachbeobachtungsdaten	86
3.4.2	Assoziation des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit der Inzidenz des nicht tödlichen und tödlichen AMI	89
4	Diskussion	95
4.1	Hauptergebnisse	95
4.2	Interne Validität der Ergebnisse	96
4.2.1	Quellen für eine Verzerrung der geschätzten Assoziationsmaße	96
4.2.2	Quellen für eine unpräzise Schätzung der Assoziationsmaße	106
4.3	Prädiktive Validität des Kardioprotektiven Ernährungsindex	108
4.4	Assoziationen des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit Blutdruck und Serumcholesterol	117
4.5	Assoziation des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit der Inzidenz des AMI	126
4.6	Externe Validität der Ergebnisse	132
4.7	Zusammenfassung und Schlussfolgerungen	134
	Quellen	137
	Danksagung	152
	Curriculum Vitae	153
	Anhang	I

Abkürzungen

AHEI	Alternate Healthy Eating Index
AMI	akuter Myokardinfarkt
CHDP	Comprehensive Healthy Dietary Pattern
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
DBD	diastolischer Blutdruck
DBS	Dietary Behavior Score
DDS	Dietary Diversity Score
DGAI	2005 Dietary Guidelines for Americans Index
DGI	Dietary Guideline Index
DQI	Diet Quality Index
DQS	Dietary Quality Score
DRS	Dietary Risk Score
DS1	Dietary Survey 1 (erste Ernährungsstudie des MONICA-Projektes Augsburg, 1984/85)
DS2	Dietary Survey 2 (zweite Ernährungsstudie des MONICA-Projektes Augsburg, 1994/95)
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
E%	Anteil an der Gesamtenergieaufnahme
FPI	Food Pyramid Index
HDI	Healthy Diet Indicator
HDL	High Density Lipoprotein
HDL-C	High Density Lipoprotein Cholesterol
HDPS	Healthy Diet Pattern Score
HEI	Healthy Eating Index
HFI	Healthy Food Index
ICD	International Classification of Diseases
KHK	koronare Herzkrankheit
KORA	KOoperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
LDL	Low Density Lipoprotein
MDS	Mediterranean Diet Score

MONICA	MONItoring of trends and determinants in CARdiovascular disease
MSDPS	Mediterranean-style Dietary Pattern Score
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
N-HDL-C	Non High Density Lipoprotein Cholesterol
NRFS	Not Recommended Foods Score
PAL	Physical Activity Level
r	Korrelationskoeffizient nach BRAVAIS-PEARSON
r _s	Korrelationskoeffizient nach SPEARMAN
RFS	Recommended Foods Score
RIFLE	Risk Factors and Life Expectancy
SAS	Statistical Analysis System
SBD	systolischer Blutdruck
S1	Survey 1 (erste Querschnittsstudie des MONICA-Projektes Augsburg, 1984/85)
S2	Survey 2 (zweite Querschnittsstudie des MONICA-Projektes Augsburg, 1989/90)
S3	Survey 3 (dritte Querschnittsstudie des MONICA-Projektes Augsburg, 1994/95)
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
WHO	World Health Organization

Nicht aufgeführt sind Abkürzungen, die in Standardwerken der deutschen Rechtschreibung verzeichnet sind.

1 Hintergrund

1.1 Einleitung

Krankheiten des Kreislaufsystems (Herz-Kreislauf-Krankheiten, kardiovaskuläre Krankheiten) sind in Deutschland die häufigste Todesursache (1). Die Sterblichkeit an Herz-Kreislauf-Krankheiten beruht vorrangig auf der koronaren Herzkrankheit (KHK) und deren akuter Komplikation, dem Myokardinfarkt (Herzinfarkt) (1). Ein erhöhter Blutdruck und ungünstige Serumcholesterolwerte sind starke Risikofaktoren für die kardiovaskuläre Mortalität (2, 3).

Der Ernährung kommt für die Entstehung der Herz-Kreislauf-Krankheiten sowie für die Modulation des Blutdrucks und des Serumcholesterols eine große Bedeutung zu (4, 5). Mehrere Nährstoffe und Lebensmittel wurden in den letzten Jahrzehnten als Determinanten des kardiovaskulären Risikos identifiziert (4). Die Wechselbeziehungen zwischen verschiedenen, gleichzeitig aufgenommenen Nahrungsbestandteilen erschweren jedoch die Interpretation der Zusammenhänge einzelner Nahrungsfaktoren mit dem Krankheitsrisiko (6). Zudem ist es wenig wahrscheinlich, dass einzelne Nahrungskomponenten das Auftreten von Krankheiten mit komplexer Genese, wie der des Kreislaufsystems, entscheidend beeinflussen (7). Deshalb haben Ernährungsmuster in der Erforschung der Beziehungen der Ernährung mit dem Risiko für chronische Krankheiten in den letzten Jahren eine starke Aufmerksamkeit erfahren (6, 8, 9).

Diese neue Sicht auf die Exposition Ernährung aufgreifend, wählte ich den Nutzen der Adhärenz an ein kardiopräventives Ernährungsmuster für die Reduktion des kardiovaskulären Risikos in einer deutschen Bevölkerung als Thema meiner ernährungsepidemiologischen Dissertation. Ich entwickelte dabei zunächst einen Ernährungsindex, den ich anschließend in einer Stichprobe von Männern im mittleren Alter als Prädiktor des Herzinfarkttrisikos sowie der Verteilungen des Blutdrucks und des Serumcholesterols untersuchte.

1.2 Verbreitung der kardiovaskulären Krankheiten, eines erhöhten Blutdrucks und ungünstiger Serumcholesterolwerte in der deutschen Bevölkerung

Im Jahr 2008 starben in der Bundesrepublik Deutschland 356729 Menschen an Krankheiten des Kreislaufsystems (1). Mit einem Anteil von 42,2% an allen Sterbefällen sind die Herz-Kreislauf-Krankheiten die mit Abstand am häufigsten diagnostizierte Todesursache (1). Die Sterblichkeit an Herz-Kreislauf-Krankheiten steigt mit dem Alter, insbesondere bei den über 65-Jährigen, stark an (Abbildung 1.1). Sie ist in allen Altersgruppen, mit Ausnahme der über 90-Jährigen, bei Männern höher als bei Frauen. Im Zeitraum von 1985 bis 2008 kam es in allen Altersgruppen und bei beiden Geschlechtern zu einer deutlichen Abnahme der Herz-Kreislauf-Mortalität.

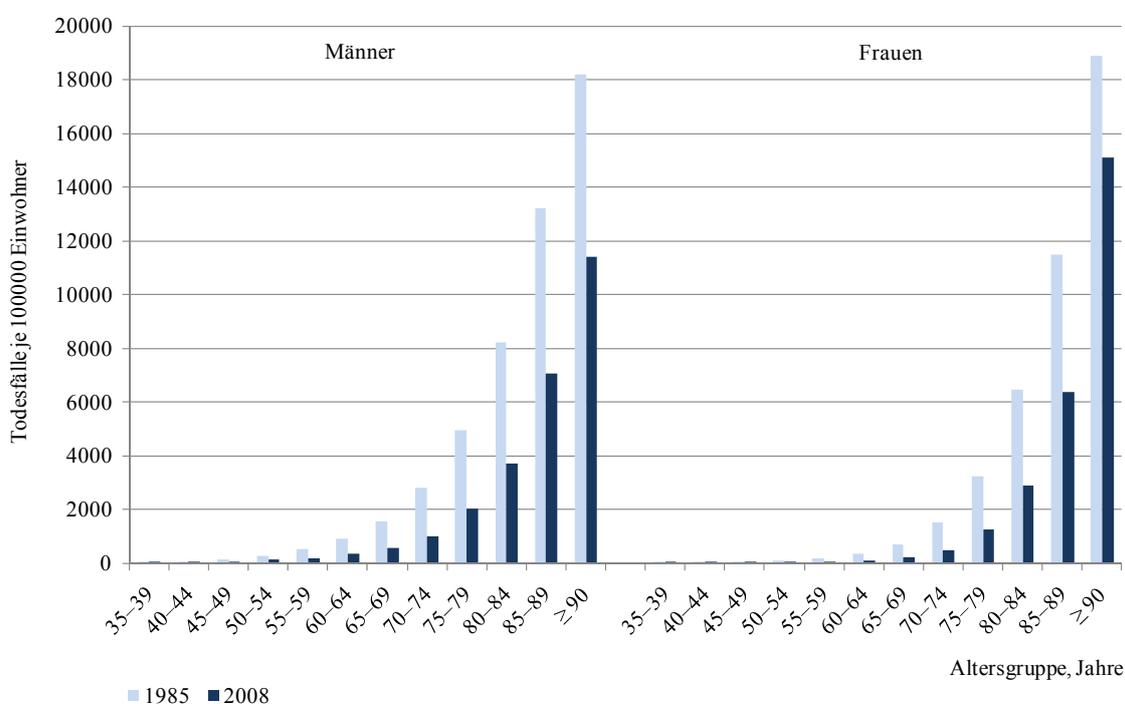


Abbildung 1.1 Todesfälle an Krankheiten des Kreislaufsystems je 100000 Einwohner nach Alter und Geschlecht in Deutschland 1985 und 2008 (10, 11)

Die KHK ist die häufigste Herz-Kreislauf-Erkrankung (1). Hierbei liegt eine Atherosklerose der Herzkranzgefäße vor. Unter einer Atherosklerose versteht man eine entzündliche, systemisch vorkommende Erkrankung der Arterien, die zu Ablagerungen von Lipiden, Bindegewebe und Kalk in die Gefäßwände (atherosklerotische Plaques) führt. Im fortgeschrittenen Stadium kann es zur Ruptur dieser Plaques mit Bildung eines Blutpfropfes, der das betroffene Gefäß ganz verschließt, kommen. Die plötzlich unter-

brochene Sauerstoffversorgung führt zu einem Absterben größerer zusammenhängender Herzmuskelanteile, dem Herzinfarkt.

Im Jahr 2008 starben in Deutschland 60732 Menschen an einem Herzinfarkt (1). Das entspricht fast jedem fünften Sterbefall an einer Herz-Kreislauf-Krankheit und 7,2% aller Sterbefälle (1). Der Herzinfarkt ist bei den Männern die zweithäufigste spezifische Todesursache, bei den Frauen rangiert er an dritter Stelle der Todesursachen (12). Die Sterblichkeit an einem Herzinfarkt nimmt ebenfalls mit dem Alter zu (Abbildung 1.2). Sie ist im erfassten Altersbereich der 25- bis 74-Jährigen in allen Altersgruppen bei Männern deutlich höher als bei Frauen. Zwischen 1985 und 2008 nahm die Herzinfarktsterblichkeit bei Männern in allen Altersgruppen ab, bei den Frauen nur bei den über 55-Jährigen. Die Neuerkrankungsrate des Herzinfarktes nach Alter und Geschlecht folgt einem ähnlichen Muster wie die Sterblichkeitsrate (Abbildung 1.3). Auch die Inzidenz des Herzinfarktes nahm im Zeitraum von 1985 bis 2008 ab, jedoch bei den Männern nur bei den über 55-Jährigen und bei den Frauen nur bei den über 65-Jährigen. Damit scheint der Rückgang der Herzinfarktsterblichkeit in stärkerem Maße auf einem Rückgang der Reinfarkte durch eine verbesserte medizinische Akutversorgung und weniger auf einem Rückgang der Erstinfarkte infolge positiver Entwicklungen in Herz-Kreislauf-Risikofaktoren zu beruhen (13).

Der systolische und der diastolische Blutdruck sowie die Serumkonzentrationen von Gesamtcholesterol und High Density Lipoprotein (HDL)-Cholesterol sind starke Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Krankheiten, einschließlich der KHK (2, 3). Höhere Werte des Blutdrucks und des Gesamtcholesterols gehen mit einer höheren kardiovaskulären Mortalität einher (2, 3), während das HDL-Cholesterol invers mit der Mortalität der KHK assoziiert ist (3).

Ein erhöhter Blutdruck und ungünstige Serumcholesterolwerte sind in der deutschen Bevölkerung weit verbreitet. Im Jahr 1998 hatten 50% der Männer und 42% der Frauen im Alter von 18 bis 79 Jahren einen erhöhten Blutdruck (≥ 140 mmHg systolisch oder ≥ 90 mmHg diastolisch, Tabelle 1.1). Die Häufigkeit eines erhöhten Blutdrucks nimmt mit dem Alter stark zu. Sie ist bis zur sechsten Dekade bei Männern höher als bei Frauen, darüber gleichen sich die Prävalenzen an. Jeweils etwa drei Viertel der deutschen Männer und Frauen hatten im Jahr 1998 erhöhte Serumkonzentrationen von Gesamtcholesterol (≥ 200 mg/dl, Tabelle 1.1). Die Häufigkeit eines erhöhten

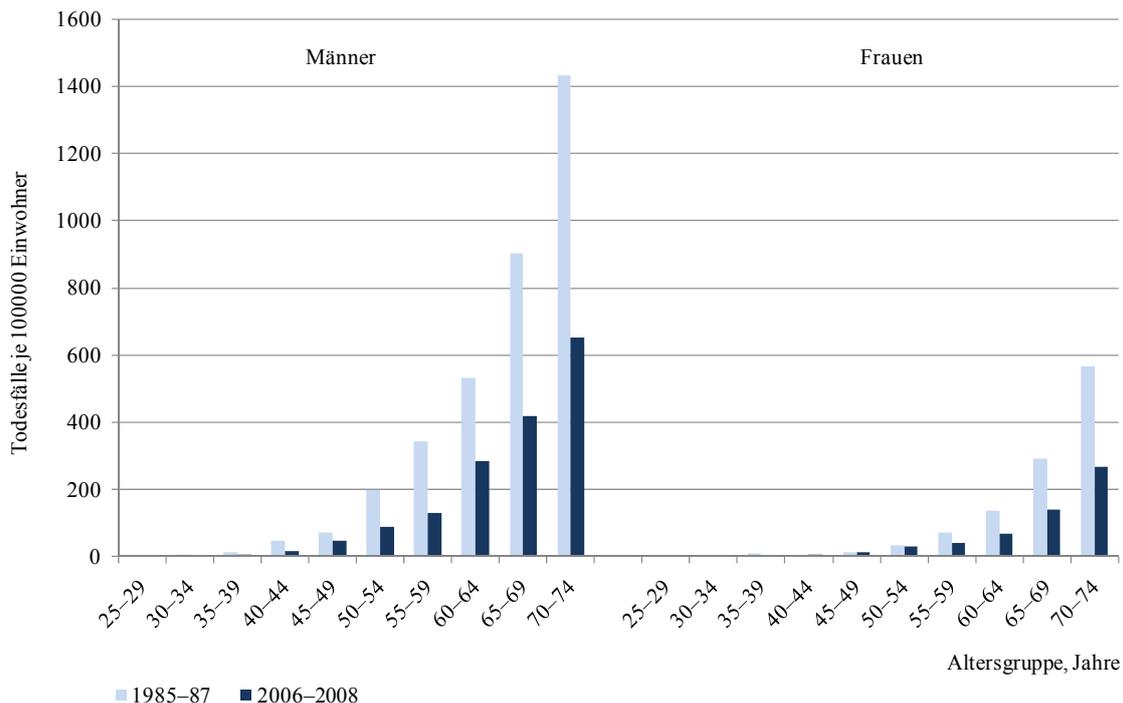


Abbildung 1.2 Todesfälle an Herzinfarkt je 100000 Einwohner nach Alter und Geschlecht in Augsburg (Modellregion für Deutschland) 1985–1987 und 2006–2008 (14)

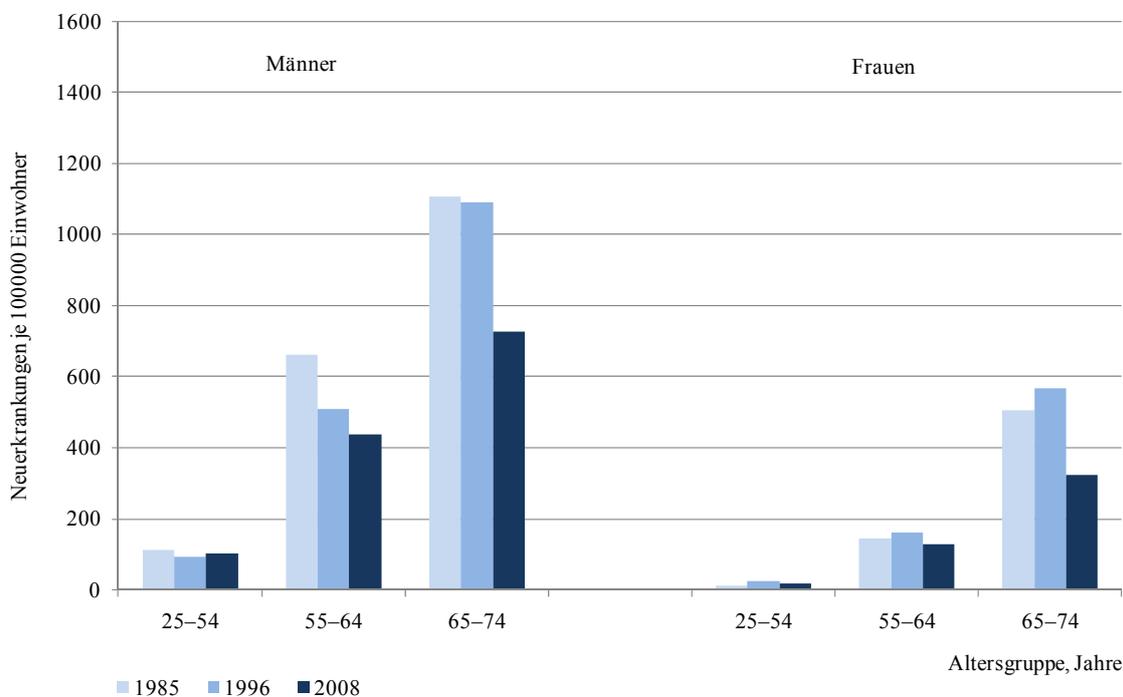


Abbildung 1.3 Neuerkrankungen an Herzinfarkt je 100000 Einwohner nach Alter und Geschlecht in Augsburg (Modellregion für Deutschland) 1985, 1996 und 2008 (15)

Gesamtcholesterols nach dieser Definition ist bereits bei den unter 40-Jährigen sehr hoch und nimmt oberhalb der sechsten Dekade kaum noch zu. Bis zur fünften Dekade haben Männer häufiger ein erhöhtes Gesamtcholesterol, danach kommt dieser Risikofaktor bei Frauen häufiger vor. Die Häufigkeit eines niedrigen HDL-Cholesterols ist dagegen bei den Frauen in allen Altersgruppen geringer als bei den Männern (Tabelle 1.1). Die Prävalenz dieses unabhängigen Risikofaktors (3) von 4% bei den Frauen und 16% bei den Männern wird mit einem Grenzwert von 35 mg/dl, der unterhalb üblicher Grenzwertdefinitionen liegt (16, 17), jedoch wahrscheinlich deutlich unterschätzt. Zwischen 1990 und 1998 nahm die Häufigkeit eines erhöhten Blutdrucks in der deutschen Bevölkerung zu (18), bei den Männern nahmen zudem die HDL-Cholesterolverte ab (19). Die Häufigkeit eines erhöhten Gesamtcholesterols blieb nahezu unverändert (18), wobei jedoch die Einnahme von Lipidsenkern zunahm (20) und damit vermutlich auch das tatsächliche Aufkommen ungünstiger Cholesterolverte. Die Verbreitung eines erhöhten Blutdrucks und eines erhöhten Gesamtcholesterols in Deutschland erreicht damit ein Ausmaß, das unbedingt gesundheitspolitisches Handeln erfordert (18).

Tabelle 1.1 Häufigkeiten eines erhöhten Blutdrucks, eines erhöhten Gesamtcholesterols und eines erniedrigten HDL-Cholesterols nach Alter und Geschlecht in Deutschland 1998 (21-23)

Altersgruppe, Jahre	Blutdruck		Gesamtcholesterol		HDL-Cholesterol	
	≥ 140/90 mmHg, %		≥ 200 mg/dl, %		< 35 mg/dl, %	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
18–19	15,5	3,8	16,0	26,4	18,5	8,7
20–29	23,5	6,9	41,5	53,4	15,4	1,9
30–39	35,2	16,2	70,1	61,5	15,4	5,1
40–49	47,5	33,2	83,7	74,0	17,3	2,6
50–59	67,6	57,7	85,7	89,9	15,1	2,3
60–69	77,1	77,7	86,9	94,2	13,8	2,5
70–79	82,8	82,3	80,8	90,9	20,7	6,3
Gesamt	50,3	42,1	72,6	74,9	15,9	3,6

Gezielte Änderungen im Ernährungsverhalten auf Bevölkerungsebene können dazu beitragen, die Verteilungen der physiologischen Risikofaktoren in günstigere Bereiche sowie die Häufigkeit der Neuerkrankungen und Sterbefälle an Herzinfarkt und anderen Herz-Kreislauf-Erkrankungen in ein höheres Lebensalter zu verschieben.

1.3 Ernährungsindizes und kardiovaskuläre Krankheiten

1.3.1 Untersuchung der Beziehungen von Ernährungsmustern mit dem Krankheitsrisiko

Die Analyse der Beziehungen einzelner Nährstoffe und Lebensmittel mit dem Krankheitsrisiko hat die ernährungsepidemiologische Forschung über mehrere Jahrzehnte bestimmt. Dabei konnten mehrere Nahrungsfaktoren als Determinanten des Risikos für die kardiovaskulären Krankheiten identifiziert werden (4). In den letzten Jahren hat darüber hinaus die Untersuchung der Beziehungen von Ernährungsmustern mit Morbidität und Mortalität weite Verbreitung gefunden (6, 8, 9). Ein Ernährungsmuster ist üblicherweise definiert als eine Variable, die den Verzehr mehrerer Nährstoffe und/oder Lebensmittel kombiniert (6, 8, 9). Die Bildung von Ernährungsmustern in Beobachtungsstudien trägt mehreren konzeptionellen und methodischen Beschränkungen der Betrachtung einzelner Nahrungsbestandteile Rechnung. So nehmen Menschen Nährstoffe und Lebensmittel nicht isoliert auf, sondern in Form von Mahlzeiten und bestimmten Essmustern (6). Der kombinierte Verzehr einer Vielzahl von Lebensmitteln, Nährstoffen und nicht nutritiven Substanzen geht einher mit komplexen Interaktionen in der Bioverfügbarkeit und Wirksamkeit von Nahrungsbestandteilen, die bei der Betrachtung einzelner Nahrungsfaktoren mit praktikablen Stichprobengrößen nicht berücksichtigt werden können (6, 24). Weiterhin erschweren die häufig starken Korrelationen zwischen Nährstoffen die Analyse der individuellen Nährstoffeffekte in multivariablen Modellen (6). Zusätzlich können Korrelationen von Nährstoffen oder Lebensmitteln mit bestimmten Essmustern die Assoziationen einzelner Nahrungskomponenten mit dem Krankheitsrisiko verzerren (6). Die Effekte einzelner Nahrungsbestandteile auf das Krankheitsrisiko können außerdem zu schwach sein, um mit ausreichender Präzision nachgewiesen zu werden (6). Schließlich kann die simultane Untersuchung einer Vielzahl von Nahrungsfaktoren rein zufällig statistisch signifikante Assoziationen mit dem Krankheitsrisiko hervorrufen (6).

Die Untersuchung der Ernährung als mehrdimensionale Exposition wird ihrer enormen Komplexität besser gerecht. Die Bildung von Ernährungsmustern kann Essverhalten in Studien an frei lebenden Personen realitätsnäher erfassen (6). Sie kann die Korrelationen und Abhängigkeiten zwischen Nahrungsbestandteilen in der Analyse der Assoziationen mit dem Krankheitsrisiko angemessener berücksichtigen (6, 24). Die kumulativen Effekte mehrerer Nährstoffe und Lebensmittel auf das Krankheitsrisiko

könnten zudem stärker und damit in Beobachtungsstudien eher nachweisbar sein (6). Darüber hinaus sind Veränderungen des Ernährungsmusters auch von der Bevölkerung einfacher umzusetzen als Modifikationen des Verzehrs einzelner Nährstoffe oder Lebensmittel und damit in Ernährungsempfehlungen zu bevorzugen (6). Ernährungsmusteranalysen informieren allerdings nicht über den Anteil spezifischer Nahrungsinhaltsstoffe an einer Risikobeziehung und damit über biologische Mechanismen, die Effekte der Ernährung auf das Krankheitsrisiko möglicherweise vermitteln (6).

Die Analyse von Ernährungsmustern sollte daher die Untersuchung einzelner Nährstoffe und Lebensmittel in der Erforschung von Ernährungs-Krankheits-Beziehungen ergänzen (6, 24). Die Betrachtung von Ernährungsmustern kann vor allem dann weiterführen, wenn für einzelne Nahrungsbestandteile nur wenige Assoziationen mit dem Krankheitsrisiko gefunden wurden (6). Ernährungsmusteranalysen können andererseits wertvoll sein, wenn zahlreiche Nährstoffe und Lebensmittel als Determinanten des Krankheitsrisikos bekannt sind und das präventive Potential der Gesamtheit der krankheitsrelevanten Nahrungsfaktoren nachgewiesen werden soll (6). Damit sind sie insbesondere in Bezug auf die kardiovaskulären Krankheiten relevant (4). Generell kann für Krankheiten mit komplexer Genese, wie der des Herz-Kreislauf-Systems, angenommen werden, dass nicht einzelne Nahrungsfaktoren, sondern die Ernährungsweise insgesamt für die Manifestation des klinischen Endpunktes ausschlaggebend ist (7).

1.3.2 Bildung eines Ernährungsindex für die Prädiktion des Krankheitsrisikos

Die Bildung eines Ernährungsindex ist eine Methode, in Beobachtungsstudien Ernährungsmuster zu generieren. Sie wird in der Literatur als der hypothesenorientierte Ansatz der Ernährungsmusterbildung bezeichnet (9). Dabei wird auf der Basis von vorhandenem Wissen zu schützenden und/oder schädlichen Effekten von Nahrungsfaktoren auf das Krankheitsrisiko ein Summenindex aus mehreren Nährstoff- und/oder Lebensmittelvariablen konstruiert (9). Das Maximum (oder Minimum) des Index repräsentiert ein optimales Ernährungsmuster für die Prävention bestimmter Krankheiten oder die Lebenserwartung insgesamt.

Als Basis eines Ernährungsindex kann die Evidenz für die Assoziationen einzelner Nährstoffe und/oder Lebensmittel mit dem Risiko für interessierende Krankheiten aus Kohorten- und Interventionsstudien dienen (9). Alternativ kann die ökologische Evi-

denz für Beziehungen bestimmter Ernährungskulturen, wie der mediterranen Ernährungsweise oder der vegetarischen Kost, mit Morbidität und Mortalität Grundlage für die Definition eines Ernährungsindex sein (9, 25). Sehr häufig werden Ernährungsindizes auch auf der Basis von Ernährungsempfehlungen gebildet (9).

Die Entwicklung eines Ernährungsindex ist ein komplexer Prozess (26). Er beginnt mit der Auswahl der Nährstoffe und/oder Lebensmittel, für die hinreichende Evidenz für einen Zusammenhang mit dem Endpunkt der Studie vorliegt oder die Bestandteile einer Referenzdiät sind. Er setzt sich fort in der Entscheidung für ein Maß, mit dem der Verzehr der Nahrungskomponenten ausgedrückt wird (absoluter oder anteiliger Verzehr, einzelne Variablen oder Verhältnisse) und der Zuordnung der erhobenen Nährstoff- und/oder Lebensmittelvariablen zu den ausgewählten Komponenten. Weitere Entscheidungen betreffen die Festlegung von Grenzwerten und des Skalenniveaus, mit denen unterschiedliche Ausprägungen der Komponenten diskriminiert werden. Schließlich kann eine unterschiedliche Gewichtung der einzelnen Komponenten eines Ernährungsindex sinnvoll sein. Alle Schritte der Indexbildung sollten darauf abzielen, einen Risikogradienten für den interessierenden Endpunkt abzubilden. Für den erhobenen Verzehr der einzelnen Komponenten erhält jeder Studienteilnehmer Punkte, die addiert über alle Komponenten den individuellen Wert des Ernährungsindex ergeben. Der Ernährungsindex ist eine quantitative Variable, die die Studienpersonen nach ihrer Adhärenz an das interessierende Ernährungsmuster einstuft.

1.3.3 Beziehungen von Ernährungsindizes mit dem Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten

In der Literaturdatenbank PubMed (27) identifizierte ich prospektive Beobachtungsstudien, die Ernährungsindizes als Prädiktoren des Risikos für kardiovaskuläre Krankheiten evaluierten. Für die Recherche kombinierte ich oder-Verknüpfungen der Begriffe dietary pattern/s, food pattern/s, diet quality, dietary index/score, diet index/score, food index/score, eating index, Mediterranean mit oder-Verknüpfungen der Ausdrücke myocardial infarction, heart disease, stroke, cardiovascular disease/s, mortality. Den Publikationszeitraum grenzte ich auf die letzten zehn Jahre vor Entwicklung meiner Forschungsfragen ein.

Im Zeitraum von 1997 bis 2006 wurden elf Arbeiten publiziert, die mit einem prospektiven Design untersuchten, ob die langfristige Adhärenz an ein *a priori* gesundes Ernährungsmuster das Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Krankheiten reduziert (Tabellen 1.2, 1.3). Die Untersuchungen basierten auf fünf europäischen und vier US-amerikanischen Kohorten. Von einer entsprechenden Studie an einer deutschen Bevölkerung wurde nicht berichtet.

Acht verschiedene Hypothesen einer günstigen Ernährungsweise wurden in diesen Studien getestet (Tabelle 1.2). Sieben Ernährungsindizes basieren primär auf Ernährungsempfehlungen für die Prävention chronischer Krankheiten (Recommended Foods Score [RFS] (28-30), Not Recommended Foods Score [NRFS] (29), Healthy Food Index [HFI] (31, 32), Healthy Diet Indicator [HDI] (33), Diet Quality Index [DQI] (34), Healthy Eating Index [HEI] (35, 36), Alternate Healthy Eating Index [AHEI] (30)). Nur wenige Autoren berücksichtigten zusätzlich die neuere epidemiologische Evidenz für die Beziehungen einzelner Nahrungsfaktoren mit dem Risiko für chronische Krankheiten (NRFS, AHEI). Weiterhin wurde ein Mediterraner Ernährungsscore (Mediterranean Diet Score [MDS]) auf der Basis der Merkmale der traditionellen mediterranen Ernährungsweise, die in ökologischen Studien mit einem geringeren Risiko für chronische Krankheiten und einer höheren Lebenserwartung als eine westliche Ernährungsweise assoziiert ist (37), entwickelt (38) und variiert (39). Kein Index wurde spezifisch als Prädiktor des Risikos für die Herz-Kreislauf-Krankheiten definiert. Fast alle Ernährungsindizes enthalten die pflanzlichen Lebensmittelgruppen Gemüse, Obst und Getreide (insgesamt oder Vollkorngetreide) sowie die Fettqualität (über die anteiligen Aufnahmen von ungesättigten und/oder gesättigten Fettsäuren, einen entsprechenden Fettsäurequotienten oder über relevante Lebensmittelgruppen). Weitere Nahrungsfaktoren wurden variabel als Komponenten der Indizes berücksichtigt: Nüsse und Hülsenfrüchte (fast immer in Kombination mit anderen Lebensmitteln, selten als separate Komponenten), Fisch, Fleisch (insgesamt oder differenziert nach Arten), Milchprodukte (insgesamt oder differenziert nach Fettgehalt, mit unterschiedlicher Bewertung eines höheren Milchkonsums für das Krankheitsrisiko), Cholesterin, Natrium, Alkohol sowie in Einzelfällen weitere Nahrungsbestandteile. Der Verzehr der Indexkomponenten wurde auf einer dichotomen (RFS, NRFS, HFI, HDI, MDS), ordinalen (DQI) oder metrischen (HEI, AHEI) Skala gemessen. Die Grenzwerte für die Quantifizierung der Komponen-

ten wurden überwiegend orientiert an empfohlenen Verzehrsmengen und/oder nach den Vorstellungen der Wissenschaftler zu protektiv oder schädlich wirkenden Verzehrsmengen/-häufigkeiten festgelegt. Im Fall des MDS basieren sie auf der empirischen Verteilung der Variablen. Höhere Ausprägungen eines Ernährungsindex repräsentieren eine günstigere Ernährungsqualität hinsichtlich der Krankheitsprävention, mit Ausnahme des NRFS und des DQI, bei denen höhere Werte eine ungünstigere Ernährungsweise anzeigen. Die Indexkomponenten wurden in den meisten Fällen auf der Basis der Daten von Verzehrshäufigkeitsfragebögen gebildet und quantifiziert (Tabelle 1.3).

Die Ernährungsindizes wurden in Beziehung gesetzt zur Gruppe der kardiovaskulären Krankheiten (definiert als Krankheiten des Kreislaufsystems nach Internationaler Klassifikation der Krankheiten [ICD] oder als Kombination von KHK und Schlaganfall, sieben Studien) und/oder separat zu den Hauptentitäten Schlaganfall und/oder KHK (fünf Studien, Tabelle 1.3). Die Mehrzahl (sieben) der Studien erfasste nur die tödlichen kardiovaskulären Ereignisse.

In einer Kohorte von amerikanischen Frauen war der RFS, der die Vielfalt im Verzehr aus empfohlenen Lebensmittelgruppen misst, invers mit der Mortalität der KHK und des Schlaganfalls assoziiert (28) (Tabelle 1.3). In einer weiteren Stichprobe von schwedischen Frauen hatten die Personen in der obersten Kategorie eines ähnlich definierten RFS ebenfalls ein geringeres Risiko, an einer KHK oder an einem Schlaganfall zu versterben als die Personen in der untersten Kategorie (29). Der NRFS, der die Vielfalt im Verzehr aus nicht empfohlenen Lebensmittelgruppen erfasst, war in dieser Studie kein Prädiktor der Sterblichkeit an KHK oder Schlaganfall. In einer Studie an dänischen Frauen und Männern war der HFI, als ein grober Indikator für den Verzehr einer empfohlenen Kost, nicht mit der Mortalität der kardiovaskulären Krankheiten assoziiert (31). Er war in dieser Stichprobe auch nicht prädiktiv für die Inzidenz der KHK (32). Der HDI, der die Adhärenz an die Ernährungsempfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für die Prävention chronischer Krankheiten misst, war in einer Studie an europäischen Männern invers mit der kardiovaskulären Mortalität assoziiert (33). In einer amerikanischen Kohorte wurde für den DQI, als einem Maß für die Adhärenz an die amerikanischen Ernährungsempfehlungen für die Prävention chronischer Krankheiten, bei Frauen ein positiver Trend in der Sterblichkeit an kardiovaskulären Krankheiten

über Kategorien des Index gefunden, während bei Männern kein Zusammenhang zu sehen war (34). In zwei anderen Kohorten von amerikanischen Männern bzw. Frauen war der HEI, als ein alternatives Maß für die Übereinstimmung der individuellen Ernährungsweise mit den amerikanischen Empfehlungen, invers mit dem Risiko für kardiovaskuläre Neuerkrankungen assoziiert, wobei die beobachteten Beziehungen eher schwach waren (35, 36). Die Autoren dieser Studien untersuchten daraufhin, ob ein alternativer HEI, der die Beziehungen des Nährstoff- und Lebensmittelverzehr mit dem Krankheitsrisiko basierend auf neueren wissenschaftlichen Erkenntnissen differenzierter abbildet, ein besserer Prädiktor für das Auftreten chronischer Krankheiten ist (30). Sie wiesen für den AHEI stärkere Beziehungen mit dem Risiko für kardiovaskuläre Neuerkrankungen als für den HEI nach. Eine Variante des RFS war in derselben Analyse nur bei Männern ein Prädiktor der Inzidenz der kardiovaskulären Krankheiten. In einer Stichprobe von griechischen Frauen und Männern war die stärkere Adhärenz an die traditionelle Mediterrane Ernährungsweise mit einer deutlich geringeren Mortalität der KHK assoziiert (38). Auch in einer Population älterer europäischer Frauen und Männer hatten Personen mit höheren Werten eines modifizierten MDS ein deutlich geringeres Risiko, an einer KHK oder an kardiovaskulären Krankheiten zu versterben (39).

Damit waren nahezu alle evaluierten Ernährungsindizes prospektiv mit einer Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und/oder Mortalität assoziiert. Indizes, die auf Ernährungsempfehlungen für die Prävention chronischer Krankheiten basierten, waren dabei überwiegend mit nur moderaten Risikoreduktionen verbunden. Es wurde jedoch gezeigt, dass die stärkere Orientierung an der wissenschaftlichen Evidenz für die Beziehungen einzelner Nahrungskomponenten mit dem Krankheitsrisiko die Prädiktivkraft eines Ernährungsindex für das kardiovaskuläre Risiko steigern kann. Daneben verweisen wenige Daten darauf, dass ein Mediterraner Ernährungsindex möglicherweise ein starker Prädiktor der kardiovaskulären Mortalität ist. Die Ergebnisse der bisherigen Analysen von Ernährungsindizes sprechen dafür, dass ein Ernährungsmuster, das einen höheren Verzehr pflanzlicher Lebensmittel (Gemüse, Obst, Getreideprodukte, Nüsse und Hülsenfrüchte), den regelmäßigen Fischkonsum sowie die vermehrte Aufnahme ungesättigter Fette im Austausch gegen gesättigte Fette kombiniert, das Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten senken kann.

Tabelle 1.2 Definition der Ernährungsindizes, die in Kohortenstudien als Prädiktoren des Risikos für kardiovaskuläre Krankheiten untersucht wurden (Publikationszeitraum 1997–2006)

Name	Theoretische Basis	Komponenten	Quantifizierung der Komponenten
Recommended Foods Score (RFS) (28-30)	Empfehlungen zum Lebensmittelverzehr für die Prävention chronischer Krankheiten (USA)	23 (28)/17 (29)/49–56 (30) verschiedene Lebensmittel aus den Lebensmittelgruppen Gemüse, Obst, Vollkorngetreide, fettarme Milchprodukte, Fisch (+ Geflügel (28, 30) + Tofu (30))	dichotome Variablen; 1 P: Verzehr mindestens einmal wöchentlich (28, 30)/mindestens ein- bis dreimal monatlich (29), 0 P: sonst; RFS 0–23 (28)/0–17 (29)/0–49 bzw. 56 (30) P
Not Recommended Foods Score (NRFS) (29)	Empfehlungen zum Lebensmittelverzehr für die Prävention chronischer Krankheiten (USA), epidemiologische Evidenz für Assoziationen von Ernährungsfaktoren mit dem Risiko für chronische Krankheiten	21 verschiedene Lebensmittel aus den Lebensmittelgruppen fettreiche Kartoffelzubereitungen, raffinierte Getreideprodukte, zuckerreiche Lebensmittel, Margarine, fettreiche Milchprodukte, rotes Fleisch	dichotome Variablen; 1 P: Verzehr mindestens ein- bis dreimal monatlich, 0 P: sonst; NRFS 0–21 P
Healthy Food Index (HFI) (31, 32)	existierende Ernährungsindizes, Ernährungsempfehlungen (Dänemark, 1992)	Gemüse, Obst, Vollkornbrot, tierische Fette + Margarine	dichotome Variablen; 1 P: Verzehr mindestens einmal täglich (günstige Komponenten)/nicht täglich (ungünstige Komponente), 0 P: sonst; HFI 0–4 P
Healthy Diet Indicator (HDI) (33)	Ernährungsempfehlungen für die Prävention chronischer Krankheiten (WHO, 1990)	Gemüse + Obst, Hülsenfrüchte + Nüsse + Saaten, SFA, PUFA, Cholesterol, Protein, Mono- und Disaccharide, komplexe Kohlenhydrate, Ballaststoffe	dichotome Variablen; 1 P: empfohlener Verzehr, 0 P: sonst; HDI 0–9 P

Tabelle 1.2 (Fortsetzung)

Diet Quality Index (DQI) (34)	Ernährungsempfehlungen für die Prävention chronischer Krankheiten (USA, 1989)	Gemüse + Kartoffeln + Obst, Getreide + Hülsenfrüchte, Gesamtfett, SFA, Cholesterol, Protein, Natrium, Calcium	ordinale Variablen; 0 P: empfohlener Verzehr, 1 P: zufriedenstellender Verzehr, 2 P: ungenügender Verzehr, Grenzwerte subjektiv; DQI 0–16 P
Healthy Eating Index (HEI) (35, 36)	Ernährungsempfehlungen für die Prävention chronischer Krankheiten (USA, 1989), Lebensmittelpyramide des Landwirtschaftsministeriums (USA, 1992)	Gemüse + Kartoffeln, Obst, Getreide, Milchprodukte, Fleisch + Fisch + Eier + Nüsse, Gesamtfett, SFA, Cholesterol, Natrium, Lebensmittelvielfalt	metrische Variablen; 10 P: empfohlener Verzehr, 0 P: Nullverzehr (Lebensmittel), (subjektiv) festgelegte Obergrenzen (Nährstoffe), Punkte proportional zwischen 0 und 10 für intermediären Verzehr; HEI 0–100 P
Alternate Healthy Eating Index (AHEI) (30)	Ernährungsempfehlungen (USA), epidemiologische Evidenz für Assoziationen von Ernährungsfaktoren mit dem Risiko für chronische Krankheiten	Gemüse, Obst, Nüsse + Soja, weißes Fleisch (Fisch + Geflügel) / rotes Fleisch, PUFA/SFA, trans-Fettsäuren, Getreideballaststoffe, Multivitamin-supplemente, Alkohol	metrische Variablen, eine dichotome Variable (Multivitamine); 10 P: optimaler Verzehr, 0 P: ungünstigster Verzehr, Grenzwerte evidenzbasiert, datenbasiert oder subjektiv, Punkte proportional zwischen 0 und 10 für intermediären Verzehr; AHEI 2,5–87,5 P
Mediterranean Diet Score (MDS) (38, 39)	Merkmale der traditionellen mediterranen Ernährungsweise	Gemüse, Obst + Nüsse, Getreide, Hülsenfrüchte, Fisch, MUFA/SFA, Milchprodukte, Fleisch, Alkohol (38); Gemüse + Kartoffeln, Obst, Getreide, Hülsenfrüchte + Nüsse + Saaten, Fisch, MUFA/ SFA, Milchprodukte, Fleisch (39)	dichotome Variablen; 1 P: Verzehr \geq (günstige Komponenten)/< (ungünstige Komponenten) geschlechtsspezifischer Median/moderater Alkoholkonsum, 0 P: sonst; MDS 0–9 (38)/ 0–8 (39) P

Die Ernährungsindizes sind nach ihrer theoretischen Basis und Komplexität sortiert. Günstig bewertete Komponenten eines Index sind grün, ungünstig bewertete Komponenten rot, dosisabhängig bewertete Komponenten (günstige Verzehrsspannen definiert) blau markiert. MUFA = monounsaturated fatty acids, P = Punkt(e), PUFA = polyunsaturated fatty acids, SFA = saturated fatty acids, WHO = World Health Organization

Tabelle 1.3 Beziehungen von Ernährungsindizes mit dem Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten in Kohortenstudien (Publikationszeitraum 1997–2006)

Studie	Studienteilnehmer	Ernährungsindex, Erhebungsinstrument	Endpunkt	Hauptergebnisse	Kontrollierte Confounder
Breast Cancer Detection and Demonstration Project, USA (28)	42254 Teilnehmerinnen an Mammographie-Screening, 40–93 J	RFS (0–23 Punkte) semiquantitativer FFQ, 62 Elemente	Mortalität KHK (ICD-9, 410–414), Schlaganfall (ICD-9, 430–438) 5,6 J (Median) Beobachtungszeit, 274 (KHK)/130 (Schlaganfall) Fälle	RR (95%-KI), Q4 (15) vs. Q1 (7), KHK: 0,67 (0,47–0,95) , p (Trend) = 0,03, Schlaganfall: 0,58 (0,35–0,96) , p (Trend) = 0,02	Alter, Rasse, Bildung, Rauchen, Alkohol, körperliche Aktivität, Energieaufnahme, Hormonsubstitution, Krebs/kardiovaskuläre Krankheiten/ Diabetes, BMI
Swedish Mammography Cohort Study, Schweden (29)	59038 Teilnehmerinnen an Mammographie-Screening, 40–76 J	RFS (0–17 Punkte), NRFS (0–21 Punkte) semiquantitativer FFQ, 60 Elemente	Mortalität KHK, Schlaganfall 9,9 J (Mittel) Beobachtungszeit, 779 (KHK)/342 (Schlaganfall) Fälle	RR (95%-KI), <u>RFS</u> K5 (16) vs. K1 (6), KHK: 0,47 (0,33–0,68) , p (Trend) < 0,0001, Schlaganfall: 0,40 (0,22–0,73) , p (Trend) = 0,007; <u>NRFS</u> K5 (19) vs. K1 (6), KHK: 0,79 (0,47–1,32), p (Trend) = 0,09, Schlaganfall: 0,96 (0,47–1,97), p (Trend) = 0,98	Alter, Familienstand, Bildung, Alkohol, Energieaufnahme, Anzahl Kinder, Alter bei Erstgeburt, Größe, BMI, RFS/NRFS

Tabelle 1.3 (Fortsetzung)

Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease, Dänemark (31)	2877 Frauen und 2994 Männer aus Allgemeinbevölkerung, 30–70 J	HFI (0–4 Punkte) qualitativer FFQ, 26 Elemente	Mortalität kardiovaskuläre Krankheiten (ICD-8, 390–458, 782) 15 J (Median) Beobachtungszeit, 39 (F)/108 (M) Fälle	RR (95%-KI), + 1 P, F: 0,92 (0,68–1,24), M: 0,98 (0,82–1,19)	Alter, Ausbildung, Rauchen, Alkohol, Freizeitaktivität, BMI
Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease, Dänemark (32)	5834 Frauen und Männer aus Allgemeinbevölkerung, 30–70 J	HFI (0–4 Punkte) qualitativer FFQ, 26 Elemente	Inzidenz KHK (ICD-8, 410–414) bis 14 J Beobachtungszeit, 280 Fälle	RR (95%-KI), K4 (3 + 4) vs. K1 (0): 1,21 (0,80–1,82), p (Trend) = 0,23	Geschlecht, Alter, Ausbildung, Rauchen, Alkohol, Freizeitaktivität, BMI
Sieben-Länder-Studie, fünf Kohorten in Finnland, Niederlande, Italien (33)	3045 Männer aus Allgemeinbevölkerung, 50–70 J	HDI (0–9 Punkte) Ernährungsgeschichte	Mortalität kardiovaskuläre Krankheiten (ICD-8, 390–450, A795) bis 20 J Beobachtungszeit, Fallzahlen nicht berichtet	RR, Tertil (4,0) vs. Tertil (0,9): 0,82 (KI nicht berichtet), p (Trend) < 0,05	Alter, Rauchen, Alkohol
American Cancer Society Cancer Prevention Study II, USA (34)	63109 Frauen und 52724 Männer, Bekannte und Verwandte von Mitgliedern der Amerikanischen Krebsgesellschaft, 50–79 J	DQI (0–16 Punkte) semiquantitativer FFQ, 68 Elemente	Mortalität kardiovaskuläre Krankheiten (ICD-9, 390–459) bis 4 J Beobachtungszeit, 256 (F)/645 (M) Fälle	RR (95%-KI), K5 (11–16) vs. K1 (0–3), F: 1,81 (0,88–3,72), p (Trend) = 0,003, M: 1,18 (0,80–1,74), p (Trend) = 0,83	Alter, Rasse, Bildung, Beruf, Rauchen, Alkohol, körperliche Aktivität, Supplemente, Aspirin, Hormonsubstitution (F)

Tabelle 1.3 (Fortsetzung)

Health Professionals Follow-up Study, USA (35)	38622 Männer in Gesundheitsberufen, 40–75 J	HEI (0–100 Punkte) semiquantitativer FFQ, 131 Elemente	Inzidenz kardiovaskuläre Krankheiten (Myokardinfarkt, Schlaganfall) bis 8 J Beobachtungszeit, 1092 Fälle	RR (95%-KI), Q5 (83) vs. Q1 (52): 0,72 (0,60–0,88) , p (Trend) < 0,001, K3 (< 51) vs. K1 (> 80): 1,36 (1,06–1,74)	Alter, Zeitperiode, Rauchen, Alkohol, Freizeitaktivität, Energieaufnahme, Vitamin-E-/ Multivitamin-Supplemente, Hypertonie/ Hypercholesterolämie, BMI
Nurses' Health Study, USA (36)	67272 Krankenschwestern, 38–63 J	HEI (0–100 Punkte) semiquantitativer FFQ, 116 Elemente	Inzidenz kardiovaskuläre Krankheiten (Myokardinfarkt, Schlaganfall) bis 12 J Beobachtungszeit, 1365 Fälle	RR (95%-KI), Q5 (80) vs. Q1 (48): 0,86 (0,72–1,03), p (Trend) = 0,085, K3 (< 51) vs. K1 (> 80): 1,27 (1,01–1,61)	Alter, Zeitperiode, Rauchen, Alkohol, Freizeitaktivität, Energieaufnahme, Vitamin-E-/ Multivitamin-Supplemente, Menopausenstatus, Hormonsubstitution, Hypertonie/ Hypercholesterolämie, BMI
Health Professionals Follow-up Study, Nurses' Health Study, USA (30)	38615 Männer in Gesundheitsberufen, 40–75 Jahre, 67271 Krankenschwestern, 38–63 J	AHEI (2,5–87,5 Punkte), RFS (0–49/56 Punkte) semiquantitativer FFQ, 131 (HPFS)/116 (NHS) Elemente	Inzidenz kardiovaskuläre Krankheiten (Myokardinfarkt, Schlaganfall, plötzlicher Herztod) bis 8 J (HPFS)/12 J (NHS) Beobachtungszeit, 1092 (HPFS)/1365 (NHS)	RR (95%-KI), <u>AHEI</u> HPFS, Q5 (60) vs. Q1 (31): 0,61 (0,49–0,75) , p (Trend) < 0,001; NHS, Q5 (52) vs. Q1 (25): 0,72 (0,60–0,86) , p (Trend) < 0,001; <u>RFS</u> HPFS, Q5 (27) vs. Q1 (9): 0,77	Alter, Zeitperiode, Rauchen, Freizeitaktivität, Energieaufnahme, Vitamin-E-/ Multivitamin-Supplemente, Hormonsubstitution (NHS), Hypertonie/ Hypercholesterolämie, BMI

Tabelle 1.3 (Fortsetzung)

			Fälle	(0,64–0,93), p (Trend) < 0,001; NHS, Q5 (27) vs. Q1 (9): 0,90 (0,75–1,08), p (Trend) = 0,45	
European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, Griechenland (38)	22043 Frauen und Männer aus Allgemeinbevölkerung, 20–86 J	MDS (0–9 Punkte) semiquantitativer FFQ, 150 Elemente	Mortalität KHK (ICD-9, 410–414) 3,7 J (Median) Beobachtungszeit, 54 Fälle	RR (95%-KI), + 2 Punkte: 0,67 (0,47–0,94)	Geschlecht, Alter, Ausbildung, Rauchen, körperliche Aktivität, Energieaufnahme, BMI, Taillen-Hüft-Umfang, Kartoffeln, Eier
Healthy Ageing: a Longitudinal study in Europe, elf Städte in Europa (39)	832 Frauen und 1507 Männer aus Allgemeinbevölkerung, 70–90 J	MDS (0–8 Punkte) Ernährungsgeschichte	Mortalität KHK (ICD-9, 410–414), kardiovaskuläre Krankheiten (ICD-9, 390–459) 10 J (Mittel) Beobachtungszeit, 122 (KHK)/371 (kardiovaskuläre Krankheiten) Fälle	RR (95%-KI), ≥ 4 Punkte, KHK: 0,61 (0,43–0,88) , kardiovaskuläre Krankheiten: 0,71 (0,58–0,88)	Geschlecht, Alter, Studie, Ausbildung, Rauchen, Alkohol, körperliche Aktivität, BMI

Die Ernährungsindizes sind nach ihrer theoretischen Basis und Komplexität sortiert und in Tabelle 1.2 definiert. Die RR beziehen sich auf den Vergleich der extremen Kategorien des Ernährungsindex (für kategoriale Expositionsvariablen). Für die extremen Kategorien sind in Klammern die Kategoriengrenzen, der Median oder die Spannweite des Index (Punkte) angegeben. Ausreichend präzise („signifikante“) Schätzer sind fett gekennzeichnet. Die p-Werte beziehen sich auf den Test auf einen linearen Trend über die Indexkategorien. F = Frauen, FFQ = food-frequency questionnaire, HPFS = Health Professionals Follow-up Study, J = Jahre, K = Kategorie (bei hypothesenorientiert gebildeten Klassen), KI = Konfidenzintervall, M = Männer, NHS = Nurses' Health Study, Q = Quartil (bei Vergleichen Q4 vs. Q1), Quintil (bei Vergleichen Q5 vs. Q1), RR = relatives Risiko, vs. = versus

1.3.4 Beziehungen von Ernährungsindizes mit Blutdruck und Serumcholesterol

Die Analyse der Beziehungen von Ernährungsindizes mit den Herz-Kreislauf-Risikofaktoren Blutdruck und Serumcholesterol kann über biologische Mechanismen informieren, die Effekte von Ernährungsmustern auf das Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten möglicherweise vermitteln. Sie kann zudem weitere Hypothesen generieren zu Ernährungsmustern, die in der Bevölkerung prädiktiv für das Auftreten der kardiovaskulären Krankheiten sein könnten.

Für die Identifizierung von Beobachtungsstudien, die Ernährungsindizes als Prädiktoren des Blutdrucks oder des Serumcholesterols untersuchten, verband ich in PubMed (27) oder-Verknüpfungen der Begriffe dietary pattern/s, food pattern/s, diet quality, dietary index/score, diet index/score, food index/score, eating index, Mediterranean mit oder-Verknüpfungen der Ausdrücke blood pressure, hypertension, blood/serum cholesterol, blood/serum lipids, lipoprotein, LDL, HDL, dyslipidemia. Den Publikationszeitraum grenzte ich wiederum auf die letzten zehn Jahre vor Entwicklung der eigenen Forschungsfragen ein.

Zwischen 1997 und 2006 wurden relativ wenige Studien zu den Beziehungen von Ernährungsindizes mit Blutdruck oder Serumcholesterol publiziert. Es handelte sich hierbei fast ausschließlich um Querschnittsstudien. Aus der Darstellung des Kenntnisstandes habe ich drei Arbeiten auf Grund der unklaren Beschreibung der Studienexposition und/oder der Ergebnisse (40, 41) bzw. wegen des sehr geringen Stichprobenumfangs (42) herausgenommen. Betrachtet wurden in allen diesen Fällen Varianten von mediterranen Ernährungsindizes.

In der Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-Studie senkte ein Ernährungsmuster, das durch einen höheren Verzehr von nährstoffreichen pflanzlichen Lebensmitteln und fettarmen Milchprodukten sowie eine geringere Fettzufuhr charakterisiert war, über einen Zeitraum von acht Wochen den systolischen und den diastolischen Blutdruck (43). Im Rahmen der European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam-Studie wurde ein Ernährungsscore orientiert an der DASH-Diät als Summe des standardisierten Verzehrs aus den Lebensmittelgruppen Gemüse, Obst und Milchprodukte definiert (44). Der DASH Score war in einer Teilstichprobe von 8552 Frauen tendenziell invers mit der Inzidenz des Bluthochdrucks assoziiert (123 Fälle; relatives Risiko [95%-Konfidenzintervall] für den Vergleich mit Quartil 1: 0,78

[0,48–1,28] für Quartil 2, 0,51 [0,29–0,89] für Quartil 3, 0,70 [0,42–1,19] für Quartil 4, p [linearer Trend] = 0,20). In einer amerikanischen Studie an 4304 jungen Erwachsenen wurde ein Ernährungsindex als Summe der Quintilränge der Verzehrshäufigkeiten von Gemüse, Obst, Vollkorngetreide, Nüssen, Milchprodukten und Fleisch (negativ bewertet) gebildet (45). Höhere Werte des Index waren mit einem geringeren Risiko für das Neuauftreten eines erhöhten Blutdrucks verbunden (997 Fälle; relatives Risiko [95%-Konfidenzintervall] für den Vergleich der extremen Quintile: 0,59 [0,45–0,76], p [linearer Trend] < 0,001). In einer Stichprobe von 8719 Teilnehmern des amerikanischen National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)-III waren der RFS (0–20 Punkte) und ein Dietary Diversity Score (DDS, 0–5 Punkte), zwei einfache Maße für die Vielfalt des Verzehrs aus den Lebensmittelgruppen Gemüse, Obst, Vollkorngetreide, fettarme Milchprodukte und mageres Fleisch/Fisch/Fleischersatz, jeweils invers mit dem systolischen und dem diastolischen Blutdruck assoziiert (Regressionskoeffizienten für 1 Punkt der Indizes: -0,14 mmHg, p < 0,05 [systolisch], -0,11 mmHg, p < 0,05 [diastolisch] für den RFS, -0,44 mmHg, p < 0,01 [systolisch], -0,28 mmHg, p < 0,05 [diastolisch] für den DDS) (46). Der HEI, als quantitatives Maß für die Adhärenz an die Empfehlungen für den Verzehr von Lebensmitteln und Nährstoffen (Tabelle 1.2), war in dieser Studie nicht mit dem Blutdruck assoziiert. In der italienischen Risk Factors and Life Expectancy (RIFLE)-Studie wurde ein Food Pyramid Index (FPI) als das Verhältnis der Verzehrshäufigkeiten von Lebensmitteln mit hohem Gehalt an gesättigtem Fett und Cholesterin zu fettarmen pflanzlichen Lebensmitteln gebildet (47). Der FPI war in einer Querschnittsstudie an 7665 Personen bei Männern positiv mit dem systolischen und dem diastolischen Blutdruck assoziiert (Regressionskoeffizienten für eine 1 Einheit des FPI [bei einer Standardabweichung von 0,16 Einheiten]: 9,4 mmHg [systolisch], 6,2 mmHg [diastolisch], jeweils p < 0,001), während bei Frauen kein Zusammenhang zu sehen war. In der EPIC-Griechenland-Kohorte war der MDS, der im Längsschnitt invers mit der KHK-Mortalität assoziiert war (38) (Tabelle 1.3), im Querschnitt invers mit dem Blutdruck assoziiert (Regressionskoeffizienten [95%-Konfidenzintervall] für 3 Punkte des MDS: -0,8 [-1,1–-0,4] mmHg [systolisch], -0,2 [-0,5–0] mmHg [diastolisch]) (48).

In der NHANES-III-Studie waren der RFS und der DDS jeweils invers mit dem Gesamtcholesterin assoziiert (Regressionskoeffizienten für einen 1 Punkt der Indizes:

-0,46 mg/dl, $p < 0,05$ für den RFS, -1,11 mg/dl, $p < 0,001$ für den DDS) (46). Die Assoziationen mit dem Low Density Lipoprotein (LDL)-Cholesterol und HDL-Cholesterol waren jeweils nicht statistisch signifikant. Der HEI war in diesen Analysen sowohl mit dem LDL- als auch mit dem HDL-Cholesterol invers assoziiert (Regressionskoeffizienten für 1 Punkt des HEI: -0,12 mg/dl, $p = 0,05$ für das LDL-Cholesterol, 0,004 mg/dl, $p < 0,05$ für das HDL-Cholesterol). Der FPI war in der RIFLE-Studie bei Frauen und Männern positiv mit dem Gesamtcholesterol assoziiert, wobei die Beziehung bei Männern stärker war (Regressionskoeffizient für 1 Einheit des FPI [bei Standardabweichungen von 0,16 Einheiten für Männer und 0,23 Einheiten für Frauen]: 31 mg/dl, $p < 0,001$ bei Männern, 10 mg/dl, $p < 0,01$ bei Frauen) (47). In einer Querschnittstudie an 2282 griechischen Frauen und Männern hatten die Personen in der oberen Hälfte der Verteilung eines MDS ähnliche mittlere Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterolkonzentrationen wie die Personen unterhalb des Medians (49).

Zusammenfassend waren die bisher in Beobachtungsstudien untersuchten Ernährungsindizes mit dem Blutdruck mehrheitlich in der erwarteten Richtung assoziiert, während mit dem Serumcholesterol widersprüchliche Beziehungen gefunden wurden. In der Mehrzahl wurden relativ einfache Indizes, die nicht auf starker wissenschaftlicher Evidenz für die Beziehungen der Nahrungskomponenten mit kardiovaskulären Endpunkten basierten, evaluiert. Die vorhandenen Daten sprechen dafür, dass die langfristige Adhärenz an ein Ernährungsmuster, das einen höheren Verzehr von nährstoffreichen pflanzlichen Lebensmitteln und Milchprodukten mit einer reduzierten Aufnahme von gesättigtem Fett verbindet, den Blutdruck senken kann. Bisherige Untersuchungen von Ernährungsindizes konnten jedoch keine starken Hypothesen zu Ernährungsmustern, die das Serumcholesterolprofil insgesamt günstig beeinflussen, generieren.

1.4 Zielsetzung und Forschungsfragen

Ernährungsindizes, die die Adhärenz an hypothesenorientiert gesunde Ernährungsmuster erfassen, waren in mehreren Kohortenstudien prädiktiv für das Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten. Ernährungsindizes waren in einigen Beobachtungsstudien auch mit den kardiovaskulären Risikofaktoren Blutdruck und Serumcholesterol assoziiert, jedoch ist die Zahl entsprechender Untersuchungen noch gering. In einer deutschen Bevölkerung sind die Beziehungen von Ernährungsindizes mit kardiovaskulären Ereignissen

oder dem Serumcholesterol bisher nicht untersucht worden, lediglich ein Index wurde als Prädiktor des Risikos für einen Bluthochdruck entwickelt und in der Tendenz bestätigt (44). Die existierenden Ernährungsindizes basieren mit einer Ausnahme (30) nicht auf starker wissenschaftlicher Evidenz für die Assoziationen einzelner Nahrungsfaktoren mit dem Krankheitsrisiko. Insbesondere wurde bisher kein Index spezifisch als Risikogradient für die Gruppe der Herz-Kreislauf-Krankheiten modelliert, was die häufig nur moderaten Beziehungen mit kardiovaskulären Endpunkten erklären könnte. Außerdem wurden Ernährungsindizes bisher nur selten in Beziehung zur Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse gesetzt, die aber hinsichtlich eines kausalen Zusammenhanges zwischen Ernährungsmuster und Krankheitsauftreten aussagekräftiger ist als die Mortalität.

Das Ziel meiner Doktorarbeit war es, in einer deutschen Bevölkerung den potentiellen Nutzen der Adhärenz an ein *a priori* optimales Ernährungsmuster für die Prävention der kardiovaskulären Krankheiten zu evaluieren. Für meine Untersuchungen standen mir die Daten einer Kohorte von süddeutschen Männern im mittleren Lebensalter zur Verfügung. Von den Studienteilnehmern waren zur Basisuntersuchung der Lebensmittelverzehr erhoben, der Blutdruck und das Serumcholesterol gemessen sowie weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren erfasst worden. Die Männer wurden anschließend bezüglich des Auftretens eines akuten Myokardinfarktes (AMI) nachbeobachtet.

Orientiert an meiner Zielsetzung und den vorhandenen Daten stellte ich mir die folgenden Forschungsfragen:

1. Die Entwicklung eines Ernährungsindex, der ein optimales Ernährungsmuster spezifisch für die Reduktion des Risikos für die kardiovaskulären Krankheiten erfasst. Mein besonderes Augenmerk galt dabei der Berücksichtigung der bestverfügbaren wissenschaftlichen Evidenz für die Beziehungen einzelner Nahrungsfaktoren mit dem Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten.
2. Die Analyse der Querschnittsassoziationen meines Kardioprotektiven Ernährungsindex mit dem systolischen und dem diastolischen Blutdruck sowie mit den Serumkonzentrationen von Nicht-HDL-Cholesterol und HDL-Cholesterol.
3. Die Analyse der Assoziation des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit der Inzidenz des nicht tödlichen und tödlichen AMI über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 18 Jahren.

Die Quer- und Längsschnittanalysen beinhalteten die sorgfältige Adjustierung für potentielle Confounder sowie die Berücksichtigung möglicher systematischer Fehler in der Erhebung des üblichen Verzehrs, um Verzerrungen der geschätzten Zusammenhänge entgegenzuwirken.

Gemäß der Definition des Kardioprotektiven Ernährungsindex ging ich davon aus, dass höhere Werte des Index mit einem geringeren Herzinfarktisiko und mit günstigeren Ausprägungen der kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert sind.

Die Ergebnisse meiner Dissertation können auf den Effekt einer Änderung des Ernährungsmusters in Richtung einer *a priori* kardiopräventiven Ernährungsweise auf die Häufigkeit der Neuerkrankungen an Herzinfarkt in der Studienbevölkerung hinweisen sowie auf biologische Mechanismen, die diesen Effekt möglicherweise vermitteln.

2 Methoden

2.1 Studiendesign und Studienteilnehmer

Meine Analysen basierten auf Daten des MONItoring of trends and determinants in CARdiovascular disease (MONICA)-Projektes Augsburg. MONICA-Augsburg war Teil des internationalen Projektes MONICA der WHO. Ziel dieses Projektes war es, in definierten Bevölkerungen in verschiedenen Ländern der Welt Trends in der Morbidität und Mortalität der KHK und des Schlaganfalls zu erfassen sowie das Ausmaß zu bestimmen, mit dem diese Trends mit Veränderungen in kardiovaskulären Risikofaktoren, die über dieselbe Zeit gemessen werden, assoziiert sind (50). Die Studie umfasste einen Zeitraum von zehn Jahren von Mitte der 1980er bis Mitte der 1990er Jahre.

In der Region Augsburg wurden zu Beginn (1984/85, Survey [S] 1), in der Mitte (1989/90, S2) und am Ende (1994/95, S3) der Zehn-Jahres-Periode drei Querschnittsstudien durchgeführt, um die Prävalenz und zeitliche Veränderungen von kardiovaskulären Risikofaktoren zu erfassen (51). Im selben Zeitraum wurden über ein bevölkerungsbasiertes Herzinfarktregister die Morbidität und Mortalität der KHK erhoben (13) (Abbildung 2.1). Die Studienregion umfasste die Stadt Augsburg sowie die angrenzenden Landkreise Augsburg und Aichach-Friedberg. Zur Studienpopulation gehörten alle Frauen und Männer im Alter von 25 bis 64 Jahren (S1) bzw. bis 74 Jahren (S2, S3), die ihren Hauptwohnsitz in der Studienregion und die deutsche Staatsbürgerschaft hatten. Für die Querschnittsstudien wurden aus der Studienpopulation drei unabhängige Zufallsstichproben gezogen. Es wurden nach Geschlecht und Zehn-Jahres-Altersgruppen stratifizierte zweistufige Clusterstichproben entnommen (51). Von den ausgewählten Personen nahmen 4022 (S1, Beteiligung 76%), 4940 (S2, 74%) und 4856 (S3, 73%) an den Querschnittsstudien teil (51).

Die Teilnehmer an den MONICA-Augsburg-Studien wurden über das Jahr 1995 hinaus im Rahmen der KOoperativen Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA) bezüglich des Auftretens eines Herzinfarktes und ihres Überlebensstatus nachbeobachtet, um prospektiv die Ätiologie der KHK und anderer chronischer Krankheiten zu erforschen (51).

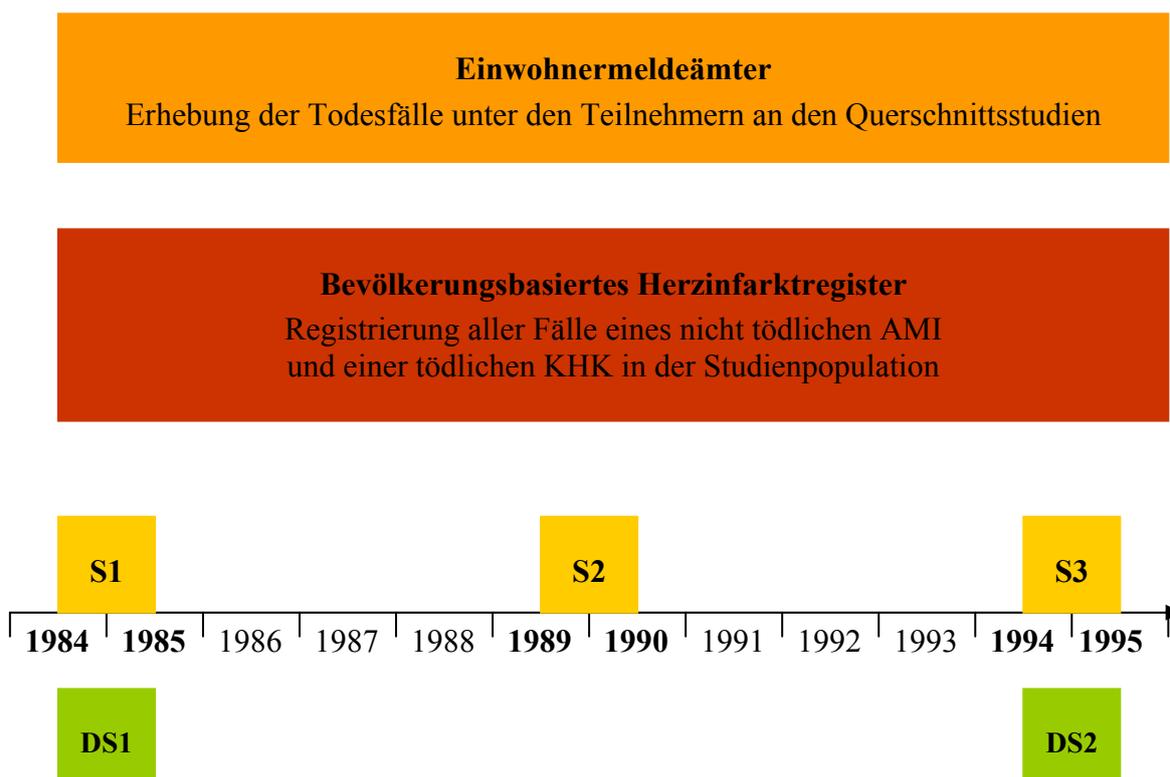


Abbildung 2.1 Design des MONICA-Projektes Augsburg

Zwischen 1984 und 1995 wurden in Fünf-Jahres-Abständen drei unabhängige Querschnittsstudien (S1, S2, S3) durchgeführt, in denen kardiovaskuläre Risikofaktoren bei den Studienteilnehmern gemessen wurden. Im selben Zeitraum und darüber hinaus wurden über ein Register alle Herzinfarkte in der Studienpopulation erfasst und über Einwohnermeldeämter die Todesfälle unter den Teilnehmern an den Querschnittsstudien erhoben. In die erste und dritte Querschnittsstudie war jeweils eine Ernährungserhebung integriert (DS1, DS2).

In das MONICA-Projekt Augsburg wurde in die erste und dritte Querschnittsstudie jeweils eine Ernährungserhebung mit Sieben-Tage-Protokollen (1984/85: Dietary Survey [DS] 1, 1994/95: DS2, Abbildung 2.1) integriert. Die Daten waren dafür vorgesehen, das Ernährungsverhalten in der Studienpopulation zu beschreiben, Veränderungen im Verzehr über den Zehn-Jahres-Zeitraum zu erfassen und länderübergreifend Zusammenhänge zwischen Trends in der Ernährungsweise und Trends im Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten zu untersuchen (52, 53). Für die Ernährungsstudien wurden die Substichproben der Männer im Alter von 45 bis 64 Jahren ausgewählt. Die zweite Ernährungserhebung grenzte die Teilnehmer weiter auf Einwohner der Stadt Augsburg ein. Nach den beiden Erhebungen lagen 899 (DS1) bzw. 430 (DS2) auswertbare Protokolle vor. Für meine Analysen wurden die Daten der beiden Erhebungen zusammengeführt. Damit waren insgesamt 1329 unabhängige Beobachtungen verfügbar.

2.2 Variablen und Datenerhebung

2.2.1 Überblick über die Analysevariablen und die Datenerhebung

Die Basisuntersuchung der Teilnehmer an den Ernährungsstudien fand in den Jahren 1984/85 bzw. 1994/95 jeweils von Oktober bis Mai statt. Zu den Datenquellen gehörten eine persönliche Befragung, eine körperliche Untersuchung sowie ein Sieben-Tage-Ernährungsprotokoll. Die Datenerhebung wurde in mehreren Untersuchungszentren der Studienregion durchgeführt. Das Ernährungsprotokoll füllten die Männer zu Hause aus. Die persönliche Befragung und die körperliche Untersuchung wurden von geschulten Krankenschwestern und Angehörigen anderer medizinischer Berufe vorgenommen. Die Ernährungserhebung wurde von Oecotrophologinnen begleitet. Die persönliche Befragung bildete den ersten Teil der Datenerhebung. Die Studienteilnehmer gaben Auskunft über soziodemographische Faktoren, das Rauchverhalten, die körperliche Aktivität, diagnostizierte Krankheiten, die Einnahme von Medikamenten, andere therapeutische Maßnahmen und weitere, in dieser Arbeit nicht berücksichtigte Merkmale. Im Anschluss an die Befragung wurden die Teilnehmer körperlich untersucht. Es wurden unter anderem die Körpergröße, das Körpergewicht und der Blutdruck gemessen. Des Weiteren wurde eine Blutprobe für die Bestimmung des Serumcholesterols und anderer Parameter entnommen. Nach der körperlichen Untersuchung wurden die Männer in einem persönlichen Gespräch in die Ernährungserhebung eingewiesen. Am Folgetag begannen sie damit, über sieben Tage ihren Lebensmittelverzehr zu protokollieren.

Alle Studienteilnehmer wurden vom Tag der Basisuntersuchung bis höchstens zum 31.12.2002 über das bevölkerungsbasierte MONICA/KORA-Herzinfarktregister Augsburg bezüglich des Auftretens eines AMI nachbeobachtet.

Tabelle 2.1 fasst die von mir verwendeten Variablen, die Datenquellen und die Behandlung der Variablen in den Analysen zusammen. Im Folgenden definiere ich diese Variablen und beschreibe die Datenerhebung genauer.

Tabelle 2.1 Überblick über die Analysevariablen und die Datenerhebung

Variable	Datenquelle	Behandlung der Variable
<i>Variablen der Basisuntersuchung</i>		
Verzehr von Lebensmitteln, Nährstoffen und Energie	Sieben-Tage-Protokoll	Exposition
Studie		Confounder
Alter	Einwohnermeldeamt	Confounder, Informationsverzerrung (Q)
Partnerstatus	persönliche Befragung	Confounder (L)
Ausbildungsjahre	persönliche Befragung	Confounder
Zigarettenrauchen	persönliche Befragung	Confounder
Alkoholkonsum	Sieben-Tage-Protokoll	Confounder
Sportliche Aktivität	persönliche Befragung	Confounder (Q)
Gesamtenergieaufnahme/ Grundumsatz	Sieben-Tage-Protokoll, körperliche Untersuchung	Confounder
BMI	körperliche Untersuchung	Intermediärfaktor, Informationsverzerrung (Q)
Prävalenter Herzinfarkt	persönliche Befragung	Informationsverzerrung (Q), Ausschlusskriterium (L)
Prävalenter Diabetes	persönliche Befragung	Informationsverzerrung
Einnahme eines Blutdrucksenkers	persönliche Befragung	Informationsverzerrung
Einnahme eines Lipidsenkers	persönliche Befragung	Informationsverzerrung
Ärztlicher Rat zu nicht medikamentösen Maßnahmen gegen erhöhten Blutdruck	persönliche Befragung	Informationsverzerrung (Q)
Diätetische Behandlung erhöhter Blutfette	persönliche Befragung	Informationsverzerrung (Q)
Ärztlich verordnete Diät	persönliche Befragung	Informationsverzerrung (Q)
Systolischer Blutdruck	körperliche Untersuchung	Endpunkt (Q), Intermediärfaktor (L)
Diastolischer Blutdruck	körperliche Untersuchung	Endpunkt (Q), Intermediärfaktor (L)
Nicht-HDL-Cholesterol	Blutprobe	Endpunkt (Q), Intermediärfaktor (L)
HDL-Cholesterol	Blutprobe	Endpunkt (Q), Intermediärfaktor (L)
<i>Variablen der Nachbeobachtung</i>		
Inzidenter AMI	Herzinfarktregister	Endpunkt (L)
Überlebenszeit für einen inzidenten AMI	Herzinfarktregister	Endpunkt (L)

L = Längsschnitt, Q = Querschnitt

2.2.2 Verzehr von Lebensmitteln, Nährstoffen und Energie

Der Lebensmittelverzehr der Studienteilnehmer wurde mit einem semiquantitativen Sieben-Tage-Protokoll erhoben, in das die Männer an sieben aufeinander folgenden Tagen Art und Menge aller verzehrten Lebensmittel, Speisen und Getränke notierten. Das Protokoll besaß Spalten für „Mahlzeit/Uhrzeit“, „Ort“, „Menge“ und „Lebensmittel, Speisen, Getränke“, innerhalb derer die Eintragungen frei vorgenommen wurden. Es erfragte zudem für jeden Tag Abweichungen vom üblichen Verzehr.

In einem standardisierten persönlichen Gespräch wurden die Teilnehmer durch eine geschulte Oecotrophologin in die Protokollführung eingewiesen. Im Einweisungsgespräch wurden die Beschreibung der verzehrten Lebensmittel und die Bestimmung der Verzehrsmengen vermittelt sowie die Protokollierung des Verzehrs für zwei Mahlzeiten beispielhaft demonstriert. Für die Mengenbestimmung wurden die Lebensmittel entweder abgewogen oder der Verzehr in haushaltsüblichen Maßen geschätzt. Die Teilnehmer wurden angewiesen, feste und halbfeste Speisen abzuwiegen und den Verzehr außer Haus sowie von Salaten, flüssigen Speisen und Getränken in haushaltsüblichen Portionen (Esslöffel, Teelöffel, Tasse, Glas, Scheibe, Stück etc.) anzugeben. Dafür wurden die Volumina der verwendeten Geschirrtile zu Hause einmalig ausgemessen und im Protokoll vermerkt. Individuelle Portionsgrößen wurden während der Einweisung durch Vergleich der üblicherweise verzehrten Portionen mit Standardportionsgrößen ermittelt. Für die Mengenbestimmung wurden den Männern ein Merkblatt, eine Diätwaage (Dr. Oetker Kleinwaage, Kapazität 250 g, DS1; Soehnle classic plus, Kapazität 1000 g, DS2; Messgenauigkeit jeweils 2 g), ein Messbecher und ein Modellblatt für Weichkäse und Kuchen mitgegeben. Eine Anweisung im Protokollheft erinnerte die Teilnehmer daran, den Verzehr während oder direkt nach dem Essen zu notieren und die Protokolle außer Haus mitzunehmen.

Während der Protokollführung telefonierte eine Oecotrophologin an zwei Tagen mit den Teilnehmern, um die Eintragungen zu überprüfen und zur Vervollständigung des Protokolls zu motivieren. Die Beteiligung an den Kontroll- und Motivationstelefonaten lag in der ersten Erhebung bei 87% für das erste Telefonat und bei 64% für das zweite Telefonat (52). Für die zweite Erhebung sind entsprechende Zahlen nicht berichtet. Die Protokolle wurden nach Ablauf der sieben Tage persönlich (86%, DS1), postalisch (11%) oder über einen Fahrdienst (3%) zurückgegeben (52). Ein Teil der ausgegebenen

Protokolle wurde nicht zurückerhalten (85 von 999, DS1 (52)). Die Protokolle wurden in einem persönlichen oder telefonischen Abschlussgespräch auf Vollständigkeit und Genauigkeit geprüft. Fehlende Angaben wurden ergänzt und ungenaue Beschreibungen präzisiert. Die Beteiligung an der Schlussbesprechung ist wiederum nur für die erste Studie publiziert. Danach wurden 98% der zurückgegebenen Protokolle in einem persönlichen (88%) oder telefonischen Gespräch kontrolliert (52).

Die protokollierten Lebensmittel und Verzehrsmengen wurden nach (DS1) bzw. parallel (DS2) zu der Ernährungserhebung durch geschultes Personal mit dem Bundeslebensmittelschlüssel, Version 2.2, kodiert. Der Energie- und Nährstoffgehalt des kodierten Lebensmittelverzehr wurde mit der Inhaltsstoffdatenbank des Bundeslebensmittelschlüssels bestimmt. Die individuellen mittleren täglichen Verzehrsmengen an Lebensmitteln und Nährstoffen wurden nachfolgend mit dem Statistical Analysis System (SAS) berechnet. Der Verzehr von Lebensmitteln wurde dafür nach dem System der Einkommens- und Verbrauchsstichprobe in nicht überlappenden Gruppen zusammengefasst (Anhang).

Die eingegebenen Daten wurden während und nach der Kodierung umfangreichen rechnerinternen und manuellen Kontrollen unterzogen. Zusätzlich wurde eine Zufallsauswahl von 10% der Protokolle von zwei Personen kodiert. Die Doppelkodierungen ergaben für die Makronährstoffe eine geringe Interkodierervariabilität (54). Auf der Ebene des Lebensmittelverzehr war eine übereinstimmende Zuordnung dagegen in einigen Fällen (Getreide, Dauer- und Feinbackwaren, Süßwaren, Fleisch- und Wurstwaren) problematisch (54). Von den zurückgegebenen Protokollen ausgeschlossen wurden nur diejenigen, die über weniger als sieben Tage geführt worden oder nicht kodierbar waren (15 von 999, DS1 (52)).

Die Methodik der Ernährungserhebung und Datenkodierung war in den beiden Studien im Wesentlichen identisch. Nach den Angaben der Teilnehmer in den Abschlussgesprächen unterschieden sich die Anteile an gewogenen und geschätzten Lebensmitteln zwischen den beiden Erhebungen kaum (55). Meine Analysen zeigten zudem eine vergleichbare Verteilung der Gesamtenergieaufnahme als Maß für die Quantität des Lebensmittelverzehr insgesamt (56). Die Mediane betragen 2454 (DS1) und 2444 (DS2) kcal/d.

2.2.3 Soziodemographische Faktoren, Lebensstilfaktoren und Körperfettmasse

Soziodemographische Faktoren und Lebensstilfaktoren behandelte ich als potentielle Confounder der Assoziationen des Ernährungsindex mit Blutdruck, Serumcholesterol und der Inzidenz des AMI. Die Körperfettmasse betrachtete ich dagegen als möglichen Mediator von Effekten des Ernährungsindex auf kardiovaskuläre Risikofaktoren und die Herzinfarktinzidenz.

Alter

Das Geburtsdatum der Studienteilnehmer lag aus den Einwohnermeldeämtern vor, deren demographische Daten die Grundlage für die geschlechts- und altersstratifizierte Stichprobenziehung bildeten. Als Variable verwendete ich das Alter in Jahren.

Partnerstatus

Der Partnerstatus wurde mit der Frage *Welchen Familienstand haben Sie?* erhoben. Die sechs möglichen Antworten (1 = ledig, allein lebend; 2 = ledig, mit Partner lebend; 3 = verheiratet, zusammenlebend; 4 = verheiratet, getrennt lebend; 5 = geschieden; 6 = verwitwet) dichotomisierte ich in die Ausprägungen „mit Partner lebend“ (2, 3, 4) und „allein lebend“ (1, 5, 6). Der Partnerstatus war von allen Teilnehmern bekannt.

Ausbildungsjahre

Informationen zur Ausbildung wurden mit den Fragen *Welches ist Ihr höchster Schul- bzw. Hochschulabschluss?* und *Welches ist Ihr höchster berufsbildender Abschluss?* erhoben. Für die Definition der Variablen Ausbildungsjahre wurden in MONICA-Augsburg die Angaben zur schulischen und beruflichen Ausbildung kombiniert (Tabelle 2.2). Die Daten zur Anzahl der Ausbildungsjahre lagen ursprünglich auf einer diskreten Skala vor. Ich überführte diese auf eine ordinale Skala mit den Ausprägungen „8“ (Hauptschule, kein Berufsabschluss), „10–11“ (Haupt- oder Realschule, Berufsschule), „12–15“ (Haupt- oder Realschule, Fach- oder Ingenieurschule; Abitur, alle berufsbildenden Abschlüsse außer Hochschule) und „17“ (Hochschule). Diese Differenzierung betrachtete ich bezüglich der Abbildung eines Risikogradienten für kardiovaskuläre Krankheiten als ausreichend. Die Anzahl der Ausbildungsjahre lag von allen Teilnehmern vor.

Tabelle 2.2 Definition der Variablen Ausbildungsjahre in MONICA-Augsburg

Höchster berufsbildender Abschluss	Höchster Schulabschluss			
	Hauptschule/ Volksschule	Realschule	Abitur/ Fachabitur	Hochschule/ Universität
Kein Abschluss	8	10	13	17
Berufsschule	10	11	13	17
Fach-/Techniker-/ Meisterschule	12	13	13	17
Ingenieurschule	15	15	15	17

Zigarettenrauchen

Das Zigarettenrauchen berücksichtigte ich als qualitatives Merkmal. Als Zigarettenraucher wurden alle Personen eingestuft, die im Interview die Frage *Rauchen Sie zurzeit Zigaretten?* bejahten. Die übrigen Personen wurden weiter gefragt *Haben Sie jemals Zigaretten geraucht?*. Personen, die bejahten, wurden als ehemalige Zigarettenraucher, Personen, die verneinten, als Nie-Zigarettenraucher klassifiziert. Zigarettenraucher wurden weiter gefragt *Rauchen Sie regelmäßig oder gelegentlich; gelegentlich heißt gewöhnlich weniger als eine Zigarette pro Tag?*. Wegen der geringen Anzahl der gelegentlichen Raucher ($n = 38$) fasste ich diese mit den regelmäßigen Rauchern in einer Gruppe zusammen. Die Variable Zigarettenrauchen berücksichtigt nicht das Rauchen von anderen Tabakwaren. Ein ehemaliger Zigarettenraucher kann damit zum Zeitpunkt der Basisuntersuchung Zigarren, Zigarillos oder Pfeife geraucht haben. Ebenso kann ein Nie-Zigarettenraucher bis einschließlich des Erhebungszeitpunktes Zigarren, Zigarillos oder Pfeife geraucht haben. Von allen männlichen Teilnehmern an der ersten und dritten Querschnittsstudie rauchte jedoch nur eine sehr geringe Anzahl regelmäßig ausschließlich Zigarren, Zigarillos oder Pfeife (55 in S1, 43 in S3 (57)). Eine Angabe zum Zigarettenrauchen war von allen Männern vorhanden.

Sportliche Aktivität

Die sportliche Betätigung wurde mit den Fragen *Wie oft betreiben Sie im Winter Sport?* und *Wie oft betreiben Sie im Sommer Sport?* erhoben. Es waren jeweils vier Antworten möglich: regelmäßig mehr als zwei Stunden in der Woche, regelmäßig ein bis zwei Stunden in der Woche, weniger als eine Stunde in der Woche, keine sportliche Betätigung. Für die Auswertungen des MONICA-Projektes Augsburg wurde eine Variable

gebildet, die die Angaben zur sportlichen Aktivität im Winter und im Sommer kombiniert (Tabelle 2.3). Die ursprünglich ordinalskalierten Daten zur sportlichen Aktivität dichotomisierte ich in die Ausprägungen „höchstens zwei Stunden in der Woche“ und „mehr als zwei Stunden in der Woche“, orientiert an den evidenzbasierten Empfehlungen zur körperlichen Freizeitaktivität für die Prävention kardiovaskulärer Krankheiten (58). Von zwei Männern fehlte der Wert der sportlichen Aktivität.

Tabelle 2.3 Definition der Variablen Sportliche Aktivität in MONICA-Augsburg

Sport im Sommer, Stunden pro Woche	Sport im Winter, Stunden pro Woche			
	> 2	1–2	< 1	kein Sport
> 2	1	2	2	3
1–2	2	2	3	3
< 1	2	3	4	4
kein Sport	3	3	4	4

Die Kombination der Angaben zur sportlichen Betätigung im Winter und im Sommer ergibt die Variable Sportliche Aktivität mit den Ausprägungen 1 = regelmäßig mehr als zwei Stunden in der Woche, 2 = regelmäßig ein bis zwei Stunden in der Woche, 3 = unregelmäßig eine Stunde in der Woche, 4 = fast keine oder keine sportliche Betätigung.

Verhältnis von Gesamtenergieaufnahme zu Grundumsatz

Die Gesamtenergieaufnahme im Verhältnis zum Grundumsatz ist ein Indikator für die körperliche Aktivität insgesamt (56). Ich berechnete das Verhältnis aus der mittleren täglichen Gesamtenergieaufnahme nach Ernährungsprotokoll und dem geschätzten Grundumsatz. Den Grundumsatz (Megajoule/d) schätzte ich mit den Informationen zu Alter und Körpergewicht nach den Gleichungen: $0,048 \times \text{Körpergewicht (kg)} + 3,653$ (Männer, 45 bis 60 Jahre) bzw. $0,049 \times \text{Körpergewicht (kg)} + 2,459$ (Männer, > 60 Jahre) (59). Von fünf Männern fehlte der Wert für das Verhältnis von Gesamtenergieaufnahme zu Grundumsatz.

BMI

Der BMI ist ein indirektes Maß für die Körperfettmasse. Der BMI (kg/m^2) ist definiert als der Quotient aus Körpergewicht (kg) und dem Quadrat der Körpergröße (m). Körpergewicht und Körpergröße der Studienteilnehmer wurden ohne Schuhe und ohne schwere Kleidungsstücke mit einer kalibrierten Körpergewichtswaage mit integrierter Messleiste (SECA 709) gemessen. Körpergewicht und Körpergröße wurden auf 0,1 kg

bzw. 0,5 cm genau bestimmt. Von fünf Personen der Analysestichprobe fehlten die Messwerte für Körpergröße und Körpergewicht.

2.2.4 Diagnosen, die mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten assoziiert sind

Männer, bei denen die Diagnose eines erhöhten Risikos für kardiovaskuläre Krankheiten gestellt wurde, könnten in der Folge ihre langfristige Ernährungsweise geändert (vor der Studienteilnahme oder während des Erhebungszeitraumes) oder fehlberichtet haben. Ich betrachtete deshalb Merkmale, die die Diagnose eines erhöhten kardiovaskulären Risikos anzeigen, als Quellen für eine mögliche differentielle Fehlklassifikation der Exposition.

Prävalenter Herzinfarkt

Ein prävalenter Herzinfarkt lag vor, wenn ein Teilnehmer jede der beiden Fragen *Hatten Sie schon einmal einen von einem Arzt festgestellten Herzinfarkt?* und *Wurden Sie damals stationär in einem Krankenhaus behandelt?* mit Ja beantwortete. Das Vorliegen eines Herzinfarktes zur Basisuntersuchung war von allen Teilnehmern bekannt.

Die Kenntnis aller prävalenten Herzinfarkte wurde auch für die Definition der Personengruppe unter Risiko bei der Bestimmung der Herzinfarktinzidenz benötigt. Es ist davon auszugehen, dass sich Personen, die wegen einer KHK stationär behandelt wurden, zuverlässig an dieses Ereignis erinnern. Damit sollte die Frage die im Krankenhaus behandelten Herzinfarkte nahezu vollständig erfasst haben. In der Studienpopulation wurden zudem Patienten mit einem diagnostizierten Herzinfarkt im Zehn-Jahres-Zeitraum vor der ersten Querschnittsstudie nahezu immer in ein Krankenhaus eingewiesen. Der Anteil der diagnostizierten, nicht stationär behandelten Herzinfarkte wurde auf höchstens 1% geschätzt (60). Damit sollte die Befragung das Auftreten der nicht tödlichen Herzinfarkte vor Studieneintritt valide erhoben haben.

Prävalenter Diabetes mellitus

Ein Diabetes mellitus zur Basisuntersuchung lag vor, wenn jede der beiden Fragen *Sind Sie zuckerkrank (Diabetiker)?* und *Ist dies von einem Arzt festgestellt oder bestätigt worden?* vom Studienteilnehmer bejaht wurde. Als prävalenter Diabetiker wurde außer-

dem angesehen, wer angab, gegenwärtig ein Antidiabetikum einzunehmen. Das Vorliegen eines Diabetes mellitus war von allen Männern der Stichprobe bekannt.

Medikamentöse Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren

Die gegenwärtige Einnahme von Medikamenten wurde im Interview mit der Frage *Haben Sie innerhalb der letzten sieben Tage Medikamente wie Tabletten, Tropfen, Zäpfchen usw. eingenommen oder Spritzen bekommen?* erhoben. Von den Personen, die das bejahten, wurden alle im genannten Zeitraum eingenommenen Medikamente in eine Liste aufgenommen. Darin wurden für jedes Medikament der genaue Name mit Stärke (nach Roter Liste 1984 bzw. 1994) sowie weitere Angaben zu Dosierung, Darreichung etc. festgehalten. Hierfür waren die Teilnehmer im Einladungsschreiben aufgefordert worden, alle Verpackungen oder Beipackzettel von Medikamenten, die sie in der Woche vor dem Untersuchungstermin eingenommen hatten, in das Untersuchungszentrum mitzubringen. Personen, die das Material vergessen hatten, wurden gebeten, den Medikamentenerhebungsbogen zu Hause auszufüllen.

Die *Einnahme eines Blutdrucksenkers* lag vor, wenn der Wirkstoff eines gegenwärtig eingenommenen Medikaments der Gruppe der Antihypertensiva zuordenbar war (Rote Liste, Hauptgruppen 02, 09, 16, 26, 35). Die *Einnahme eines Lipidsenkers* war gegeben, wenn es sich bei einem gegenwärtig eingenommenen Medikament nach Roter Liste um ein lipidsenkendes Präparat (Hauptgruppe 57) handelte. Für die Variable Einnahme eines Blutdrucksenkers enthielt der verwendete Datensatz keinen, für die Einnahme eines Lipidsenkers einen fehlenden Wert.

Nicht medikamentöse Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren

Ein *Ärztlicher Rat zu nicht medikamentösen Maßnahmen gegen erhöhten Blutdruck* war gegeben, wenn ein Teilnehmer die Frage *Hat Ihnen der Arzt zu anderen (nicht medikamentösen) Maßnahmen gegen erhöhten oder zu hohem Blutdruck geraten?* bejahte. Für diese Variable enthielt der Datensatz keinen fehlenden Wert.

Personen, die eine der beiden Fragen *Halten Sie eine bestimmte Diät oder Ernährungsweise ein?* oder *Hat Ihnen der Arzt zu anderen Maßnahmen gegen erhöhte Cholesterinwerte bzw. erhöhte Blutfette geraten?* mit Ja beantworteten, wurden weiter gefragt *Welche Diät bzw. welche Ernährungsweise ist das?* bzw. *Welche Maßnahmen waren das?*. Eine *Diätetische Behandlung erhöhter Blutfette* war gegeben, wenn der Teil-

nehmer daraufhin eine der folgenden Maßnahmen nannte: weniger gesättigte oder tierische Fette, mehr mehrfach ungesättigte Fette, weniger Cholesterin, insgesamt weniger Fett, weniger Kalorien, ärztlich verordneter Diätplan. Für diese Variable gab es keinen fehlenden Wert.

Eine nicht näher spezifizierte *Ärztlich verordnete Diät* lag vor, wenn ein Teilnehmer jede der beiden Fragen *Halten Sie eine bestimmte Diät oder Ernährungsweise ein?* und *Wurde diese Diät vom Arzt verordnet?* bejahte. Von drei Männern fehlte der Wert dieser Variablen.

Die Daten zu soziodemographischen und Lebensstilfaktoren sowie zu diagnostizierten Krankheiten und zur Therapie kardiovaskulärer Risikofaktoren beruhen auf Selbstangaben der Teilnehmer in einer standardisierten persönlichen Befragung. Reihenfolge und Formulierung der Fragen waren über den gesamten Studienzeitraum konstant. Die Anzahl der Fragen wurde dagegen im Verlauf des MONICA-Projektes ausgeweitet. Während jeder Querschnittsstudie fanden drei Qualitätskontrollen der Interviewtechnik statt.

2.2.5 Blutdruck und Serumcholesterol

Systolischer und diastolischer Blutdruck

Der Blutdruck wurde unter den standardisierten Bedingungen des internationalen MONICA-Protokolls gemessen (61). Mit der Blutdruckmessung im Anschluss an die Befragung war gewährleistet, dass jeder Teilnehmer bereits etwa 30 Minuten in Ruhehaltung am Untersuchungsplatz verbracht hatte. Die Messung erfolgte im Sitzen am rechten Oberarm mit einem Random-Zero-Sphygmomanometer. Entsprechend des Oberarmumfangs wurden drei Manschettengrößen eingesetzt (12 x 23 cm, 12 x 28 cm, 14 x 40 cm). Der Blutdruck wurde dreifach bestimmt, mit einem Abstand von mindestens drei Minuten zwischen zwei Messungen. Es wurde jeweils die erste, vierte und fünfte Phase der Korotkow-Geräusche aufgezeichnet. Für die Bestimmung des systolischen Blutdrucks wurden die Geräusche der ersten Korotkow-Phase, für die Bestimmung des diastolischen Blutdrucks die Geräusche der fünften Korotkow-Phase herangezogen. Die individuellen systolischen und diastolischen Blutdruckwerte wurden als arithmetische Mittelwerte aus der zweiten und dritten Messung berechnet. Messwerte für den systolischen und diastolischen Blutdruck lagen von allen Männern der Analysestichprobe vor.

Um systematische Unterschiede zwischen den Querschnittsstudien zu vermeiden, wurden in das internationale MONICA-Projekt umfangreiche Maßnahmen zur Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle der Blutdruckmessungen integriert (62). Diese fanden vor, während und am Ende jeder Querschnittsstudie statt. Sie beinhalteten die gründliche Ausbildung der Untersucher, die Kontrolle der Messinstrumente und Messumgebung sowie Indikatoren zur Prüfung der Messqualität. Als Maß für die Qualität der Blutdruckmessungen wurden an jedes MONICA-Zentrum Punkte vergeben. Die Region Augsburg erreichte über die gesamte Studienperiode konsistent hohe Punktzahlen für die Messqualität (63).

Serumkonzentrationen von Nicht-HDL-Cholesterol und HDL-Cholesterol

Die Serumkonzentrationen von Gesamtcholesterol und HDL-Cholesterol wurden ebenfalls unter den standardisierten Bedingungen des internationalen MONICA-Protokolls bestimmt (64). Den Studienteilnehmern wurde dafür im überwiegend nicht nüchternen Zustand Blut entnommen. Das Blut wurde zur Gerinnung für 45 Minuten bei Raumtemperatur aufbewahrt und anschließend gekühlt. Innerhalb von ein bis zwei Stunden nach Entnahme wurden die Blutproben bei 4000 g zentrifugiert und das gewonnene Serum bei 4°C gekühlt. Das Serumcholesterol wurde in einem einzigen Laboratorium im Zentralklinikum Augsburg gemessen. Die Messungen erfolgten gewöhnlich am Folgetag, in jedem Fall aber innerhalb von drei Tagen nach der Blutentnahme. Das Gesamtcholesterol wurde enzymatisch bestimmt (CHOD/PAP-Methode, Boehringer Mannheim). Das HDL-Cholesterol wurde nach Ausfällung der Apo-B-haltigen Lipoproteine mit Phosphotungstat/Mg²⁺ (Boehringer Mannheim) ebenfalls enzymatisch gemessen. Für die Analysen wurden ein mechanisches (SMAC, Technicon, S1) bzw. ein automatisches (Hitachi 717, S3) Analysegerät verwendet. Das Gesamt- und das HDL-Cholesterol wurden jeweils einmal gemessen.

Das Nicht-HDL-Cholesterol, definiert als die Summe des LDL-Cholesterols und des Very Low Density Lipoprotein (VLDL)-Cholesterols (Apo-B-haltige Lipoproteine), gilt nach der jüngeren Literatur als stärkerer Prädiktor des Risikos für kardiovaskuläre Krankheiten als das Gesamtcholesterol (3, 65). Ich verwendete daher in meinen Analysen das Nicht-HDL-Cholesterol anstelle des direkt gemessenen Gesamtcholesterols. Die individuelle Serumkonzentration an Nicht-HDL-Cholesterol berechnete ich als die Differenz aus den Messwerten für das Gesamt- und das HDL-Cholesterol.

Von 13 Personen der Stichprobe fehlten die Messwerte für das Gesamt- und/oder HDL-Cholesterol. Aus allen Analysen unter Verwendung des Serumcholesterols schloss ich außerdem eine Person mit extrem hohem HDL-Cholesterol (261 mg/dl, entsprechend 99% Anteil HDL- an Gesamtcholesterol) aus. Für diese Beobachtung, die weit entfernt von den übrigen Daten lag, hielt ich einen Messfehler für wahrscheinlich.

Auch die Cholesterolmessungen wurden im MONICA-Projekt regelmäßig vor den und während der Querschnittsstudien internen und externen Qualitätskontrollen unterzogen (64). In der Studienregion Augsburg wurden dabei keine wesentlichen Qualitätsprobleme festgestellt (63). Zusätzlich wurden hier mit der Einführung eines neuen Analysegerätes im Jahr 1994 umfangreiche Kalibrierungs- und Qualitätssicherungsmaßnahmen vorgenommen, um die Konsistenz der Cholesterolmessungen über die Zeit sicherzustellen (63). Die Qualitätssicherung lieferte keine Hinweise auf einen systematischen Messfehler in Bezug auf das Gesamt- oder HDL-Cholesterol, wobei aber nur jeweils zwei Kontrollproben mit niedriger und mittlerer Konzentration vermessen wurden (B. Thorand, Helmholtz-Zentrum München, persönliche Kommunikation).

2.2.6 Inzidenter AMI

Das Auftreten eines AMI unter den Studienteilnehmern wurde über das bevölkerungsbasierte MONICA/KORA-Herzinfarktregister Augsburg erfasst. Das Register erhebt seit Beginn des MONICA-Projektes Augsburg am 1.10.1984 in der Studienregion in der Wohnbevölkerung im Alter von 25 bis 74 Jahren alle im Krankenhaus behandelten Fälle eines AMI (ICD-9, 410, 411) und alle Todesfälle einer KHK (ICD-9, 410–414, 798).

Es wurden alle in Krankenhäusern innerhalb der Studienregion behandelten Fälle eines nicht tödlichen oder tödlichen AMI identifiziert. Dafür wurden regelmäßig mit Hilfe einer Diagnosenliste Verdachtsfälle eines AMI (ICD-9, 410) oder eines anderen akuten oder subakuten ischämischen Ereignisses (ICD-9, 411) aus den Aufnahmebüchern der Krankenhäuser erfasst. In Telefonaten mit den Stationsärzten wurden anschließend die klinisch bestätigten Diagnosen eines Herzinfarktes bzw. einer Schichtischämie erfragt. Hatte ein stationär behandelter Patient den 28. Tag nach Infarkteintritt überlebt, galt er als nicht tödlicher Fall. Ein tödlicher Fall lag vor, wenn ein stationär behandelter Patient innerhalb von 28 Tagen nach Infarkteintritt verstorben war. Für alle nicht tödlichen Infarkte diente die Entlassungsdiagnose eines Herzinfarktes bzw. einer

Schichtischämie als endgültiges Kriterium für die Aufnahme in das Register. Konnten die bestätigten Herzinfarktpatienten während ihres Krankenhausaufenthaltes kontaktiert werden, wurden sie mit einem standardisierten Fragebogen zu ihrer medizinischen Vorgeschichte und dem akuten Infarktereignis persönlich befragt. Von allen registrierten Herzinfarktfällen wurden nach deren Entlassung bzw. Tod aus den Krankenakten persönliche und klinische Daten mit einem standardisierten Erhebungsbogen extrahiert.

Des Weiteren wurden vom Register alle Todesfälle einer KHK (ICD-9, 410–414, 798) im Studiengebiet erhoben. Hierfür wurden in den regionalen Gesundheitsämtern aus den eingehenden Todesbescheinigungen diejenigen Verstorbenen ausgewählt, die zum Zeitpunkt des Todes 25 bis 74 Jahre alt waren und ihren Hauptwohnsitz in der Studienregion hatten. Anhand der Todesbescheinigungen wurden dann aus dieser Personengruppe die Fälle mit herzinfarktverdächtigen Diagnosen (ICD-9, 250, 272, 278, 401–405, 410–414, 420–429, 440–447, 797–799) ausgewählt. Die Gesundheitsämter erstellten eine Liste aller verstorbenen Mitglieder der Studienpopulation, die eine Identifikationsnummer, Geburtsdatum, Geschlecht und Herzinfarktverdacht enthielt, und schickten diese an das Register. Nach Prüfung der Gestorbenenliste forderte das Register von den Gesundheitsämtern die Todesscheine aller Verstorbenen mit herzinfarktverdächtigen Diagnosen an. Für Fälle mit einem Herzinfarkt als möglicher Todesursache schickten die Gesundheitsämter einen standardisierten Fragebogen an den zuletzt behandelnden Arzt und/oder Leichenschauer. Im Register wurden die eingehenden Fragebögen den Todesscheinen zugeordnet. Auf der Grundlage der Todesbescheinigung und des Arztfragebogens entschied dann ein Arzt des Registers über die Aufnahme eines Todesfalls in das Herzinfarktregister.

Aus der Krankenakte und gegebenenfalls der persönlichen Befragung (Krankenhausfälle) bzw. aus der Todesbescheinigung und dem Arztfragebogen (Todesfälle) lagen Informationen zu akuten Symptomen, Serumspiegeln von herzspezifischen Enzymen, EKG-Veränderungen, Autopsiebefunden und KHK-Vorgeschichte der Herzinfarktfälle vor. Nicht tödliche Ereignisse mit der klinischen Diagnose eines AMI und validierte Todesfälle einer KHK wurden im internationalen MONICA-Projekt auf der Basis der oben genannten Daten je vier diagnostischen Kategorien zugewiesen (Tabelle 2.4). Ein *nicht tödlicher AMI* war in MONICA-Augsburg definiert als ein Ereignis, das die Kriterien eines eindeutigen (NF1) oder möglichen (NF2) nicht tödlichen AMI erfüll-

te (66). Ein *tödlicher AMI* lag vor, wenn die Kriterien eines eindeutigen (F1) oder möglichen (F2) Koronartodes erfüllt waren oder die Datenlage für die Bestätigung eines koronaren Ereignisses unzureichend war (F9) (66). Ein *inzidenter AMI*, der Endpunkt dieser Arbeit, ist definiert als das Auftreten eines nicht tödlichen oder tödlichen AMI in der Zeit zwischen der Basisuntersuchung und dem Ende der Beobachtungszeit (höchstens bis zum 31.12.2002) bei einer Person, die zur Basisuntersuchung angab, niemals wegen eines Herzinfarktes stationär behandelt worden zu sein. Die Überlebenszeit für einen inzidenten AMI gibt die Zeitdauer vom Tag der Basisuntersuchung bis zum Tag des Auftretens eines inzidenten AMI oder bis zum Tag der Zensierung (75. Geburtstag, anderes tödliches Ereignis, Wegzug aus der Studienregion, Ende der Nachbeobachtung) für diese Personen an.

Maßnahmen des Herzinfarktregisters Augsburg für eine möglichst vollständige Erfassung der Herzinfarkte in der Studienbevölkerung beinhalten die Nachbeobachtung aller zunächst nicht bestätigten Verdachtsfälle bezüglich einer später gestellten Entlassungsdiagnose eines Herzinfarktes sowie die adäquate Falldefinition auf der Basis der diagnostischen Kategorien (60). Das Register identifiziert geschätzte 95% aller Fälle eines nicht tödlichen AMI und einer tödlichen KHK in der Studienpopulation (60). Zu den vom Register nicht erfassten Fällen zählen alle nicht tödlichen Herzinfarkte, die nicht im Krankenhaus oder in Krankenhäusern außerhalb der Studienregion behandelt wurden; alle koronaren Todesfälle, die sich außerhalb der Studienregion ereigneten sowie alle Herzinfarkte, die nicht innerhalb von 28 Tagen nach Infarkteintritt klinisch erkannt und diagnostiziert wurden (stumme und fehldiagnostizierte Infarkte) (60, 67).

In periodischen Abständen wurden externe Kontrollen der Herzinfarkt Diagnostik und der EKG-Kodierung durch zwei Qualitätskontrollzentren des MONICA-Projektes vorgenommen (68, 69). Zusätzlich führte das Herzinfarktregister Augsburg interne Qualitätskontrollen durch, um über die gesamte Studienperiode eine hohe Datenqualität zu sichern (60). Mit zunehmender Laufzeit des Registers war jedoch eine zunehmende Genauigkeit und Standardisierung in der Datenerhebung zu erwarten, die einen methodisch bedingten Anstieg in der Herzinfarktinzidenz über die Kalenderzeit zur Folge gehabt haben könnte (60).

Tabelle 2.4 Definition der diagnostischen Kategorien eines nicht tödlichen AMI und einer tödlichen KHK im internationalen MONICA-Projekt (67)

Nicht tödlicher AMI	Tödliche KHK
<p><i>Eindeutiger nicht tödlicher AMI (NF1)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - eindeutige EKG-Veränderungen oder - Symptome, typisch, atypisch oder unzureichend beschrieben <i>und</i> erhöhte Enzymspiegel <i>und</i> mögliche EKG-Veränderungen oder - typische Symptome <i>und</i> erhöhte Enzymspiegel <i>und</i> ischämisches oder nicht kodierbares EKG <i>oder</i> kein EKG verfügbar 	<p><i>Eindeutiger Koronartod (F1)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - in der Autopsie mit bloßem Auge erkennbarer frischer AMI und/oder Koronarverschluss
<p><i>Möglicher nicht tödlicher AMI (NF2)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - typische Symptome, mit EKG- und Enzymbefunden, die keinen eindeutigen AMI definieren 	<p><i>Möglicher Koronartod (F2)</i></p> <p>Todesfälle ohne gute Indizien für eine andere Todesursache, mit</p> <ul style="list-style-type: none"> - Symptomen, typisch, atypisch oder unzureichend beschrieben <i>oder</i> - Hinweis auf chronische/n Koronarverschluss/-stenose <i>oder</i> - alter Myokardnarbe bei Autopsie <i>oder</i> - positiver Geschichte einer chronischen KHK
<p><i>Ischämischer Herzstillstand mit erfolgreicher Reanimation (NF3)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - nicht tödliche Fälle mit spontanem Herzstillstand ohne Merkmalen eines eindeutigen oder möglichen AMI 	<p><i>Nicht klassifizierbare Todesfälle (F9)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Todesfälle, für die das Vorliegen eines AMI weder bestätigt noch ausgeschlossen werden kann
<p><i>Kein nicht tödlicher AMI (NF4)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Fälle mit Kombinationen von Symptomen und Testergebnissen, die nicht den Kriterien eines eindeutigen oder möglichen AMI oder eines ischämischen Herzstillstandes genügen oder - Fälle, wo das akute Ereignis durch eine andere Diagnose erklärt wurde 	<p><i>Kein Koronartod (F4)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Todesfälle, für die eine andere Diagnose festgestellt wurde

Symptome: plötzlich einsetzender und mehr als 20 Minuten andauernder Brustschmerz; erhöhte Enzymspiegel: mindestens eines der Enzyme Kreatinphosphokinase, Aspartataminotransferase oder Laktatdehydrogenase war innerhalb von 72 Stunden nach Einsetzen der akuten Symptome auf das Zweifache der oberen Grenze des Normwertes erhöht; EKG-Veränderungen: Q-Wellen, ST-Erhöhung. Eine ausführliche Definition der EKG-Veränderungen gibt (67). F = fatal, NF = nonfatal

Von 2% aller Teilnehmer an den Querschnittsstudien war der Fallstatus am Ende des Beobachtungszeitraumes unbekannt, da diese Personen vor dem Auftreten eines Herzinfarktes aus der Studienregion weggezogen waren (A. Schneider, Helmholtz-Zentrum München, persönliche Kommunikation). Für die hier untersuchte Stichprobe war der Verlust an Personen im Beobachtungszeitraum nicht separat ermittelt worden.

2.3 Entwicklung des Kardioprotektiven Ernährungsindex

Um den Nutzen der Adhärenz an ein optimales Ernährungsmuster für die Prävention der kardiovaskulären Krankheiten in der Studienpopulation zu evaluieren, entwickelte ich zunächst einen eigenen Kardioprotektiven Ernährungsindex, der die Gesamtheit der Herz-Kreislauf-relevanten Nahrungsfaktoren erfassen sollte.

Die Basis für die Definition des Kardioprotektiven Ernährungsindex bildete die Bewertung der wissenschaftlichen Evidenz für die Assoziationen von Ernährungsfaktoren mit dem Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten durch eine internationale Expertengruppe der WHO aus dem Jahr 2003 (4) (Tabelle 2.5). Für die adäquate Modellierung eines Risikogradienten zog ich ergänzend die Ergebnisse von Meta-Analysen von Kohortenstudien und kontrollierten Interventionsstudien heran.

Als Komponenten des Kardioprotektiven Ernährungsindex wählte ich diejenigen Nährstoffe und Lebensmittelgruppen aus, für die ein Zusammenhang mit dem Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten als überzeugend oder wahrscheinlich gewertet wurde (4) (Tabelle 2.5). Im Einzelnen schloss ich die Faktoren Myristin- und Palmitinsäure, Linolsäure, Cholesterol, Fisch und Fischöl, α -Linolensäure, Gemüse und Obst, Vollkorngetreide und Nüsse ein. Die Fettsäurezufuhr bildete ich, orientiert an der Evidenz für den Effekt auf das Risiko für die KHK aus Kohorten- und Interventionsstudien (4) und der empfohlenen Modifikation der Fettqualität (5, 70), über das Verhältnis von Linolsäure zu gesättigten Fettsäuren ab. Als Surrogat für den Verzehr von Vollkorngetreide, für den der Datensatz keine Variable enthielt, verwendete ich den Verzehr ballaststoffreicher Getreideprodukte. Einige Nahrungsbestandteile, die den Evidenzkriterien überzeugend oder wahrscheinlich genügten, berücksichtigte ich bei der Indexbildung nicht. Dazu gehörten die Faktoren, für die der Datensatz keine (*trans*-Fettsäuren, pflanzliche Sterole) oder unvollständige (Natrium) Informationen enthielt, für die der empirische Verzehr die präventive Ernährungsqualität nicht widerspiegelte (Ölsäure, mit

Wurst als Hauptquelle in der Studienpopulation (71)) und die über die eingeschlossenen Nahrungskomponenten miterfasst wurden (Kalium, Ballaststoffe, Folsäure, erfasst über den Verzehr der pflanzlichen Lebensmittelgruppen). Weiterhin berücksichtigte ich nicht den Alkoholkonsum, der als präventive Maßnahme wegen der assoziierten Gesundheitsrisiken nicht empfohlen wird (4) und zudem widersprüchlich in seiner Bedeutung als Nahrungskomponente oder psychoaktive Substanz ist (72). Ebenso schloss ich das Körpergewicht aus, das ich als potentiellen Mediator von Effekten des Ernährungsindex auf das kardiovaskuläre Risiko behandelte (73). Tabelle 2.6 zeigt die Variablen des Datensatzes, die ich den Komponenten des Ernährungsindex zuordnete.

Für die Quantifizierung der Indexkomponenten legte ich obere und untere Grenzwerte auf der Basis externer Informationen fest. Die Obergrenze gibt den angenommenen günstigsten Verzehr für die Primärprävention der kardiovaskulären Krankheiten an. Die Untergrenze repräsentiert den vermutlich ungünstigsten Verzehr für die Reduktion des kardiovaskulären Risikos. Grundlage für die Wahl der Obergrenzen waren primär die Verzehrsempfehlungen der WHO für die Primärprävention kardiovaskulärer Krankheiten (4). Diese berücksichtigen Dosis-Wirkungs-Beziehungen der Nahrungsfaktoren mit dem Krankheitsrisiko und gleichzeitig die Praktikabilität der Ernährungsweise. Wenn keine oder keine quantitative Empfehlung der WHO vorlag, zog ich Verzehrsmengen heran, die in Meta-Analysen von Kohorten- und Interventionsstudien an gesunden Personen mit der größten Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Krankheiten verbunden waren (für den Verzehr von Fisch (74) und Nüssen (75)) oder Verzehrsempfehlungen, die auf die Prävention chronischer Krankheiten allgemein abzielen (für den Verzehr ballaststoffreicher Getreideprodukte (76)). Als Untergrenze legte ich für die Lebensmittelgruppen den Nullverzehr fest. Die berichteten Dosis-Wirkungs-Beziehungen mit dem Risiko für die KHK (ohne untere Schwelle) stützen für die Lebensmittelkomponenten den Nullverzehr als ungünstigsten Verzehr (74, 75, 77). Als Untergrenze für essentielle Nahrungskomponenten (Linolsäure, α -Linolensäure) wählte ich den mittleren Bedarf (Verzehrsmenge, unterhalb der 50% der Bevölkerung einen Nährstoffmangel haben (78)), da ich kardiopräventive Wirkungen erst oberhalb dieses Wertes annahm. Die Grenzwerte für die einzelnen Indexkomponenten sind in Tabelle 2.7 begründet.

Tabelle 2.5 Stärke der Evidenz für die Assoziationen von Ernährungsfaktoren mit dem Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten (nach (4))

Stärke der Evidenz	Risikoerhöhende Faktoren	Risikosenkende Faktoren	Keine Assoziation
Überzeugend	Myristin- und Palmitinsäure <i>trans</i> -Fettsäuren	Linolsäure	Vitamin-E-Supplemente
	Natrium	Fisch und Fischöle (EPA und DHA)	
	hoher Alkoholkonsum ¹	Kalium	
	Übergewicht	Gemüse und Obst	
Wahrscheinlich	Cholesterol	geringer bis moderater Alkoholkonsum ²	
	ungefilterter Kaffee	Ölsäure	Stearinsäure
		α -Linolensäure	
		pflanzliche Sterole	
		Ballaststoffe	
		Folsäure	
		Nüsse (ungesalzen)	
		Vollkorngetreide	
Möglich	Laurinsäure	Flavonoide	
	β -Carotin-Supplemente	Sojaprodukte	
	fetale Mangelernährung		
Unzureichend	Kohlenhydrate	Vitamin C	
	Eisen	Calcium	
		Magnesium	

Die Stärke der Evidenz bestimmen folgende Kriterien (4): *Überzeugend* Die Evidenz basiert auf einer größeren Anzahl von Studien, einschließlich prospektiver Kohortenstudien und randomisierter kontrollierter klinischer Studien von ausreichender Größe, Dauer und Qualität, die konsistente Assoziationen zwischen Exposition und Krankheit zeigen, mit wenig oder keinen Hinweisen auf das Gegenteil. *Wahrscheinlich* Die Evidenz basiert auf Beobachtungsstudien und klinischen Studien, die ziemlich konsistente Assoziationen zwischen Exposition und Krankheit zeigen, wobei jedoch Defizite in der vorhandenen Evidenz (unzureichende Studienanzahl/Stichprobengröße/Studiendauer, unvollständige Nachbeobachtung) oder Hinweise auf eine gegenteilige Assoziation vorliegen. Die laborexperimentelle Evidenz spricht für den Zusammenhang. *Möglich* Die Evidenz basiert im Wesentlichen auf Querschnitts- und Fall-Kontroll-Studien. Unzureichende kontrollierte klinische Studien und Beobachtungsstudien sind vorhanden. Die Evidenz aus anderen Studienrichtungen (Laboruntersuchungen) spricht für den Zusammenhang. *Unzureichend* Die Evidenz basiert auf einigen Studien, die für einen Zusammenhang sprechen, jedoch nicht ausreichen, um Assoziationen zwischen Exposition und Krankheit zu postulieren. Aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien liegt begrenzte oder keine Evidenz vor. In allen Fällen sollte eine Assoziation zwischen Nahrungsfaktor und kardiovaskulärem Risiko biologisch plausibel sein. ¹ für Schlaganfall, ² für KHK, DHA = docosahexaenoic acid, EPA = eicosapentaenoic acid

Tabelle 2.6 Zuordnung der Variablen des Datensatzes zu den Komponenten des Kardioprotektiven Ernährungsindex

Komponente	Variablen des Datensatzes
Linolsäure/gesättigte Fettsäuren	Linolsäure, gesättigte Fettsäuren
Cholesterol, mg/d	Cholesterol
Fisch, g/d	Fisch und Fischprodukte (frischer Fisch, Fischkonserven, andere Fischprodukte)
α -Linolensäure, E%	Linolensäure
Gemüse und Obst, g/d	Frischgemüse, roh und gegart (Blatt- und Stängelgemüse, Blumenkohl, sonstiger Kohl, Karotten, Tomaten, Gurken, sonstiges Fruchtgemüse, Zwiebelgemüse, sonstiges frisches Gemüse [Wurzelgemüse, Hülsenfrüchte, Pilze, Mischgemüse]), Gemüseprodukte (tiefgefrorenes Gemüse, Gemüsekonserven, sonstige Gemüseerzeugnisse), Frischobst, roh und gegart (Äpfel, sonstiges Kernobst, Weintrauben, Pfirsiche, Kirschen, sonstiges Steinobst, Erdbeeren, sonstige Beeren, Orangen/Mandarinen/Clementinen, Grapefruits, sonstige Zitrusfrüchte, Bananen, sonstige Südfrüchte), Obstprodukte (Obstkonserven, Trockenobst)
Ballaststoffreiche Getreideprodukte, g/d	Graubrot (Vollkorn-, Roggen-, Roggenmisch-, Weizenmisch-, Mehrkorn-, Spezialbrot), Knäckebrötchen, grobe Getreideerzeugnisse (Getreideflocken, -grieß, -grütze, -kleie, -keime, -schrot, -mehl, -körner)
Nüsse, g/d	Nüsse (frisch, geröstet, geröstet und gesalzen, Nussmus)

In Klammern ist die Zusammensetzung der Variablen angegeben. Nicht eingeschlossen habe ich in die Komponente *Gemüse und Obst*: Gemüse- und Obstsäfte (unspezifische Definition der verfügbaren Variablen), Kartoffeln (kein Element der Empfehlungen zum Gemüseverzehr (4)), unklare Bewertung in der Literatur (79)), anderes Nährstoffprofil als typisches Gemüse), trockene, ausgelöste Hülsenfrüchte (anderes Nährstoffprofil als typisches Gemüse), Fruchtaufstriche (hoher Zuckeranteil); in die Komponente *ballaststoffreiche Getreideprodukte*: Frühstücksgetreide (Bestandteil einer unspezifischen Variablen), Brötchen, Fein- und Dauerbackwaren, Weizenmehl, Reis, Teigwaren (verfügbare Variablen differenzierten nicht zwischen der Getreidequalität, Lebensmittel sind in der Studienpopulation jedoch überwiegend ballaststoffarm). E% = Anteil an der Gesamtenergieaufnahme

Tabelle 2.7 Festlegung der Grenzwerte für die Komponenten des Kardioprotektiven Ernährungsindex

Komponente	Obergrenze [1]	Untergrenze [2]	Begründung der Grenzwerte
Linolsäure/ gesättigte Fettsäuren	≥ 0,8	≤ 0,2	[1] orientiert an den empfohlenen Zufuhren von Linolsäure (5–8 E%) und gesättigten Fettsäuren (< 10 E%) (4), [2] orientiert am mittleren Bedarf an Linolsäure (1,9 E% (78)) und der empfohlenen Höchstzufuhr von gesättigten Fettsäuren (10 E% (4))
Cholesterol, mg/d	< 300	≥ 300	[1] empfohlene Zufuhr (4), [2] empfohlene Höchstzufuhr (4)
Fisch, g/d	≥ 25	0	[1] 250 mg/d EPA + DHA entsprechend 170 g/Woche fetter Fisch mit der größten Risikoreduktion für die tödliche KHK assoziiert (74), [2] Annahme, Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Verzehr von Fisch/Fischöl und Risiko für die tödliche KHK (74)
α-Linolensäure, E%	≥ 2	≤ 0,4	[1] 1–2 E% aus n-3-Fettsäuren (davon 200–500 mg/d entsprechend 0,07–0,2 E% aus EPA + DHA) empfohlen (4), [2] mittlerer Bedarf an α-Linolensäure (78)
Gemüse und Obst, g/d	≥ 500	0	[1] 400–500 g/d frisches Gemüse und Obst empfohlen (4), [2] Annahme, Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Verzehr von Gemüse und Obst (Portionen/d) und Risiko für die KHK (77)
Ballaststoffreiche Getreideprodukte, g/d	≥ 250	0	[1] 200–300 g/d Brot und Getreideflocken (in Abhängigkeit von der Energiezufuhr) empfohlen (76), [2] Annahme
Nüsse, g/d	≥ 24	0	[1] wöchentlich 6 Portionen Nüssen á 28,35 g mit der größten Risikoreduktion für die tödliche KHK assoziiert (75), [2] Annahme, Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Verzehr von Nüssen (Portionen/d) und Risiko für die tödliche KHK (75)

Bei empfohlenen Verzehrspannen wählte ich den höheren Wert als Obergrenze, unter der Annahme, dass ein höherer Verzehr den risikosenkenden Effekt verstärkt. Eine Ausnahme bildet die vom Energiebedarf und damit vom Alter der Studienteilnehmer abhängige Empfehlung zum Verzehr von Getreideprodukten. DHA = docosahexaenoic acid, EPA = eicosapentaenoic acid, E% = Anteil an der Gesamtenergieaufnahme

Für das Erreichen oder Überschreiten der Obergrenze vergab ich zehn Punkte, für einen Verzehr entsprechend der Untergrenze keinen Punkt. Den Verzehr innerhalb der Grenzwerte bewertete ich proportional mit Punktzahlen zwischen 0 und 10. Die Quantifizierung der Indexkomponenten auf einer metrischen Skala widerspiegelt die annähernd linearen Beziehungen der meisten Komponenten mit dem Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten (74, 75, 77, 80, 81). Lediglich die Cholesterolfuhr modellierte ich als dichotome Variable, da hierfür keine Dosis-Wirkungs-Beziehung mit klinischen kardiovaskulären Endpunkten bekannt ist (82). Die Skala von 0 bis 10 Punkten wählte ich wegen ihrer einfachen Interpretierbarkeit. Sie gibt unmittelbar das anteilige Erreichen des optimalen Verzehrs einer Nahrungskomponente an.

Tabelle 2.8 fasst die Definition des Kardioprotektiven Ernährungsindex zusammen.

Für jeden Studienteilnehmer rechnete ich den mittleren täglichen Verzehr der einzelnen Komponenten in Punktzahlen zwischen 0 und 10 um. Die Punktzahlen für die Einzelkomponenten addierte ich dann zum Wert des Kardioprotektiven Ernährungsindex.

Für die Analyse der Assoziationen mit kardiovaskulären Risikofaktoren und der Herzinfarktinzidenz bildete ich Kategorien des ursprünglich metrischen Ernährungsindex. Damit kann die Form der Beziehungen flexibler geschätzt und der Einfluss von Extremwerten der Exposition auf die Datenanpassung reduziert werden (83). Ich bildete vier Kategorien mit den Intervallen ≤ 10 , $> 10-20$, $> 20-30$ und > 30 Punkte. Vier Kategorien sah ich in dieser kleinen Stichprobe und mit der beobachteten geringen Variabilität des Ernährungsindex als ausreichend an, um Beziehungen verschiedener Stufen des Ernährungsindex mit kardiovaskulären Zielgrößen zu schätzen. Eine biologisch relevante Differenzierung, die die Abgrenzung der *optimalen* Adhärenz an das Ernährungsmuster vom übrigen Verzehr beinhaltet hätte, war wegen der Verteilung des Ernährungsindex unter den Studienteilnehmern nicht möglich. Die alternativ gewählten Klassenbreiten von zehn Punkten nahm ich als relevante Unterschiede in der Kombination der Indexkomponenten an. Sie können als das Hinzukommen des günstigsten Verzehrs einer Komponente oder des suboptimalen Verzehrs mehrerer Komponenten beim Übergang von einer Kategorie zur nächsten interpretiert werden.

Tabelle 2.8 Definition des Kardioprotektiven Ernährungsindex

Komponente	Wertebereich (Punkte) ¹	Obergrenze (10 Punkte)	Untergrenze (0 Punkte)
Linolsäure/gesättigte Fettsäuren	0–10	≥ 0,8	≤ 0,2
Cholesterol, mg/d	0;10	< 300	≥ 300
Fisch, g/d	0–10	≥ 25	0
α-Linolensäure, E%	0–10	≥ 2	≤ 0,4
Gemüse und Obst, g/d	0–10	≥ 500	0
Ballaststoffreiche Getreideprodukte, g/d	0–10	≥ 250	0
Nüsse, g/d	0–10	≥ 24	0
Kardioprotektiver Ernährungsindex	0–70		

¹ Den Verzehr der Indexkomponenten maß ich auf einer metrischen Skala. Lediglich die Cholesterolaufnahme modellierte ich als dichotome Variable (Begründung im Text). E% = Anteil an der Gesamtenergieaufnahme

2.4 Datenanalyse

2.4.1 Charakterisierung des Kardioprotektiven Ernährungsindex

Ich untersuchte zunächst die Verteilungen der einzelnen Indexkomponenten und des Kardioprotektiven Ernährungsindex unter den Studienteilnehmern. Ich berechnete den Median, weitere Quantile und die Extremwerte der Daten für die Gesamtstichprobe sowie separat für die Stichproben der ersten und zweiten Ernährungserhebung (nur für den Index). Die Daten zum Verzehr von Lebensmitteln und Nährstoffen waren überwiegend asymmetrisch verteilt. Deshalb verwendete ich für alle VerzehrsvARIABLEN zur Angabe des Zentrums und der Streuung der Daten die robusteren Maße Median und Quartilsabstand (25%-Quantil–75%-Quantil).

Weiterhin analysierte ich die Assoziationen des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit Nahrungsfaktoren mit Relevanz für das kardiovaskuläre Risiko, um zu evaluieren, welche Ernährungsqualität der Index in der Stichprobe abbildet. Neben den Indexkomponenten betrachtete ich Nahrungsbestandteile, für die die Evidenz für eine Assoziation mit dem Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten als überzeugend oder wahrscheinlich gewertet wurde (4) (Tabelle 2.5), die ich aber nicht oder nicht explizit in den Index aufgenommen hatte: gesättigte Fettsäuren (Surrogat für Myristin- und Palmitinsäure, Anteil an der Gesamtenergieaufnahme [E%]), einfach ungesättigte Fettsäuren (Surrogat für Ölsäure), Linolsäure (E%), Eicosapentaen- und Docosahexaensäure, Kalium, Ballaststoffe, Folsäure und Natrium (aus Lebensmitteln, ohne Berücksichtigung des Zusatzens). Weiterhin berücksichtigte ich Lebensmittelgruppen, deren eingeschränkter oder gesteigerter Verzehr in den Empfehlungen für eine kardiopräventive Ernährungsweise genannt wird (4, 70): Fleisch und Fleischwaren, Milch und Milchprodukte, Butter, pflanzliche Öle und Fette sowie raffinierte Getreideprodukte. Ich berechnete Rangkorrelationskoeffizienten nach SPEARMAN (r_s), um die monotonen Zusammenhänge des Ernährungsindex mit den Nahrungskomponenten zu quantifizieren. Ich ermittelte die Mediane und Quartilsabstände der Daten in den vier Kategorien des Ernährungsindex. Ich verglich die Verzehrsmengen in der höchsten Indexkategorie mit dem optimalen Verzehr für die Prävention kardiovaskulärer Krankheiten (Obergrenzen der Indexkomponenten, sonstige Verzehrsempfehlungen (4, 76, 78)).

Des Weiteren untersuchte ich die Assoziationen des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit soziodemographischen Faktoren, Lebensstilfaktoren und der Körperfettmasse,

um Beziehungen der Studienexposition mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren aufzudecken. Als Variablen wählte ich bekannte Determinanten der Studienendpunkte (Abschnitte 2.4.2, 2.4.3): Alter, Partnerstatus (Surrogat für psychosoziale Faktoren), Ausbildungsjahre (Indikator für den Sozialstatus), Rauchstatus, Alkoholkonsum, sportliche Aktivität, Verhältnis von Gesamtenergieaufnahme zu Grundumsatz und BMI. Für metrische Daten berechnete ich in Abhängigkeit vom Verteilungstypus Korrelationskoeffizienten nach SPEARMAN oder PEARSON (r) sowie für die vier Kategorien des Ernährungsindex Mediane und Quartilsabstände oder arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen. Für ordinale und qualitative Daten ermittelte ich die relativen und absoluten Häufigkeiten für die vier Stufen des Ernährungsindex.

Schließlich charakterisierte ich die Beziehungen des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit Diagnosen, die mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten einhergehen. Ich verwendete dafür die folgenden Variablen der Basisuntersuchung: prävalenter Herzinfarkt, prävalenter Diabetes, Einnahme eines Blutdrucksenkers, Einnahme eines Lipidsenkers, ärztlicher Rat zu nicht medikamentösen Maßnahmen gegen erhöhten Blutdruck, diätetische Behandlung erhöhter Blutfette und ärztlich verordnete Diät. Ich berechnete für die vier Kategorien des Ernährungsindex jeweils die Anteile und Anzahlen der Personen, die das Vorliegen eines Merkmals berichtet hatten. Wegen der eingeschränkten Informationen des Datensatzes konnte ich nicht alle relevanten Merkmale betrachten. Unberücksichtigt blieben andere diagnostizierte kardiovaskuläre Krankheiten (wie Angina pectoris, Schlaganfall) und pathologische Konditionen, die mit kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert sind (wie Nierenkrankheiten).

Für die Charakterisierung des Kardioprotektiven Ernährungsindex nutzte ich ausschließlich deskriptive Methoden. Ich verwendete auf dieser Stufe der Datenanalyse keine Maße der induktiven Statistik (Konfidenzintervalle, p-Werte).

2.4.2 Analyse der Assoziationen des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit Blutdruck und Serumcholesterol

Die Senkung des Blutdrucks oder des Nicht-HDL-Cholesterols bzw. die Erhöhung des HDL-Cholesterols sind mögliche Mechanismen, über die die Adhärenz an das kardiopräventive Ernährungsmuster das Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten senken könnte. Mit den Daten der Basisuntersuchung generierte ich Hypothesen zu den Effekten des

Kardioprotektiven Ernährungsindex auf den Blutdruck (systolisch, diastolisch) und das Serumcholesterol (Nicht-HDL-Cholesterol, HDL-Cholesterol).

Zunächst untersuchte ich die Verteilungen des Blutdrucks und des Serumcholesteroles unter den Studienteilnehmern. Ich berechnete die arithmetischen Mittelwerte, Standardabweichungen, Extremwerte und verschiedene Quantile des Blutdrucks und des Serumcholesteroles für die Gesamtstichprobe und separat für die Teilnehmer an der ersten und zweiten Ernährungsstudie. Darüber hinaus ermittelte ich die Anteile der Personen mit Bluthochdruck (≥ 140 mmHg systolisch oder ≥ 90 mmHg diastolisch oder Einnahme blutdrucksenkender Medikamente (84)), hohem Nicht-HDL-Cholesterol (≥ 190 mg/dl (16)) und niedrigem HDL-Cholesterol (< 40 mg/dl (16)). Des Weiteren berechnete ich die arithmetischen Mittelwerte und Standardabweichungen des Blutdrucks und des Serumcholesteroles in den vier Kategorien des Ernährungsindex.

Anschließend analysierte ich in linearen Modellen die Assoziationen des Ernährungsindex mit Blutdruck und Serumcholesterol unter Berücksichtigung verschiedener potentieller Confounder. Als potentielle Confounder wählte ich Faktoren aus, die als etablierte Determinanten des Blutdrucks bzw. des Serumcholesteroles beschrieben sind und für die eine Assoziation mit der Studienexposition aus der Kenntnis ernährungsepidemiologischer Studien plausibel ist: Alter, Zigarettenrauchen (nur für den Endpunkt Serumcholesterol), Alkoholkonsum und körperliche Aktivität. Entsprechend der Evidenz für die Effekte unterschiedlicher Aktivitätsformen auf den Blutdruck und die Lipoproteine bildete ich die körperliche Aktivität über das Verhältnis von Gesamtenergieaufnahme zu Grundumsatz ab (85, 86). Im Modell mit dem Blutdruck als abhängiger Variablen berücksichtigte ich zusätzlich die sportliche Aktivität (85). Als potentiellen Confounder behandelte ich außerdem den Studienzeitpunkt, um für mögliche systematische Unterschiede in den Messungen der abhängigen Variablen zwischen den beiden Erhebungsphasen und/oder für säkulare Trends, die nicht über das Ernährungsmuster vermittelt sind, zu kontrollieren. Den Sozialstatus berücksichtigte ich in den Hauptanalysen nicht als Störfaktor. Ich ging davon aus, dass der bekannte günstige Einfluss des Sozialstatus auf den Blutdruck und das Serumcholesterol zu einem großen Teil über die Ernährungsweise und andere Lebensstilfaktoren vermittelt ist. Unter dieser Annahme werden die interessierenden Zusammenhänge mit der Adjustierung für den Sozialstatus möglicherweise unterschätzt. Den BMI betrachtete ich als Faktor in der Kausalkette von

Ernährungsmuster zu Blutdruck und Serumcholesterol (73) und nahm ihn deshalb nicht in das Hauptmodell auf. Bei der Modellierung der Kovariablen als quantitative oder kategoriale Variablen orientierte ich mich an der publizierten Form der Beziehungen mit den Endpunkten oder alternativ an entsprechenden Annahmen oder an den empirischen Assoziationen. Alle kategorialen unabhängigen Variablen modellierte ich als ein Set von $k-1$ dichotomen Variablen (k = Anzahl der Kategorien).

In den linearen Modellen schätzte ich die Parameter (95%-Konfidenzintervalle) für die Kategorien 2, 3 und 4 des Ernährungsindex jeweils mit der Kategorie 1 als Referenz. Die adjustierten Parameterschätzer repräsentieren den Unterschied im mittleren Blutdruck (mmHg) bzw. Serumcholesterol (mg/dl) zwischen den Männern, die sich in Kategorie 2 (bzw. 3, 4) und Kategorie 1 des Ernährungsindex befinden und für alle Kovariablen gleiche Ausprägungen besitzen. In einem ersten Modell schätzte ich die rohen Assoziationen des Ernährungsindex mit Blutdruck bzw. Serumcholesterol. Anschließend adjustierte ich schrittweise für Alter (Jahre [systolischer Blutdruck, SBD], 45–49, 50–54, 55–59, 60–64 Jahre [diastolischer Blutdruck, DBD, Nicht-HDL-Cholesterol, N-HDL-C, HDL-Cholesterol, HDL-C]) (Modell 2), Rauchstatus (Nierraucher, ehemalige Raucher, aktuelle Raucher [N-HDL-C, HDL-C]), Alkoholkonsum (< 30 , ≥ 30 g/d [SBD, DBD], < 10 , 10 – < 30 , ≥ 30 g/d [N-HDL-C], g/d [HDL-C]), körperliche Aktivität (Gesamtenergieaufnahme/Grundumsatz; Sport, ≤ 2 , > 2 Stunden/Woche [SBD, DBD]) und Studie (DS1, DS2) (Modell 3). Die Adjustierung für die sportliche Aktivität beeinflusste die interessierenden Parameterschätzer nicht, weshalb ich die Variable für die Schätzung der Assoziationen des Ernährungsindex mit dem Blutdruck aus dem Modell nahm. In einem vierten Modell adjustierte ich zusätzlich für den BMI (kg/m^2 [SBD, DBD], < 25 , 25 – $< 27,5$, $27,5$ – < 30 , ≥ 30 kg/m^2 [N-HDL-C, HDL-C]), um zu evaluieren, in welchem Ausmaß die Assoziationen des Ernährungsindex mit Blutdruck und Serumcholesterol möglicherweise über die Körperfettmasse vermittelt sind.

In einer Sensitivitätsanalyse fügte ich Modell 3 die Ausbildungsjahre (8, 10–11, 12–15, 17) hinzu, um für mögliche Störeffekte des Sozialstatus zu kontrollieren, die über fehlerhaft gemessene Lebensstilfaktoren oder andere, nicht erfasste Faktoren (psychosoziale Faktoren, Umweltfaktoren) vermittelt sind. In einer weiteren Sensitivitätsanalyse schloss ich die Männer mit der Diagnose eines erhöhten Risikos für kardiovaskuläre

Krankheiten aus der Analytestichprobe aus, um einen möglichen differentiellen Fehler in der Erhebung der üblichen Ernährungsweise zu erfassen.

Ergänzend analysierte ich die Assoziation des Ernährungsindex mit dem Verhältnis von Gesamtcholesterol zu HDL-Cholesterol (nach Modell 3) in der Gesamtstichprobe und nach Ausschluss der Männer mit der Diagnose eines erhöhten kardiovaskulären Risikos. Das Verhältnis von Gesamtcholesterol zu HDL-Cholesterol berücksichtigt simultane Einflüsse eines Ernährungsfaktors auf die atherogene und antiatherogene Lipoproteinfraktion und drückt daher den Effekt auf das Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten wahrscheinlich am besten aus (87).

Um die Validität der Querschnittsassoziationen des Ernährungsindex mit Blutdruck und Serumcholesterol weiter zu beleuchten, untersuchte ich nach Ausschluss der Männer mit der Diagnose eines erhöhten Risikos für kardiovaskuläre Krankheiten mögliche Modifikationen dieser Beziehungen durch das Alter und den BMI. Dabei nahm ich an, dass die Diagnose eines erhöhten kardiovaskulären Risikos und ein damit assoziierter systematischer Fehler in der Erhebung des üblichen Verzehrs bei älteren und bei übergewichtigen Männern wahrscheinlicher sind. Damit sollten sich die wahren Beziehungen des Ernährungsindex mit Blutdruck und Serumcholesterol eher bei den jüngeren bzw. schlankeren Männern zeigen. Ich dichotomisierete die Variablen Alter und BMI und verwendete die Stichprobenmediane als Grenzwerte. Ich bildete jeweils drei Interaktionsterme durch Kreuzmultiplikation einer der dichotomen Modifikatorvariablen mit jeder der drei dichotomen Variablen für den Ernährungsindex. Die Interaktionsterme und die dichotome Modifikatorvariable fügte ich dem Modell mit allen Confoundern (Modell 3) hinzu. In diesem Modell repräsentieren die Parameterschätzer des Ernährungsindex die geschätzte Assoziation mit dem Blutdruck bzw. dem Serumcholesterol für eine der beiden Gruppen des Alters bzw. des BMI. Durch alternatives Kodieren der Modifikatorvariablen und Neuberechnen der Interaktionsterme erhält man die Parameterschätzer für die jeweils andere Gruppe des potentiellen Modifikators (88). Die statistische Signifikanz der Interaktionen beurteilte ich an Hand der p-Werte der Typ-I-Quadratsummen der Interaktionsterme in Modellen mit dem Kreuzprodukt aus Ernährungsindex (kategorial) und Alter bzw. BMI (dichotom) als letztem Term (SAS-Prozedur GLM) (89).

Für jeden Endpunkt prüfte ich für die Gesamtstichprobe für das Modell 3 die Annahmen des allgemeinen linearen Modells. An Hand von Residuenplots beurteilte ich die zufällige Verteilung und die konstante Varianz der Fehlerterme. Mit Hilfe von Quantil-Quantil-Plots prüfte ich die Standardnormalverteilung der Residuen. Ich stellte keine groben Abweichungen von den Modellannahmen fest (Daten nicht gezeigt). Einige Beobachtungen, die die Maxima der Blutdruckverteilungen bildeten, produzierten jedoch extrem große standardisierte Residuen ($> 4,0$, $n = 5$). Das Modell mit dem HDL-Cholesterol als abhängiger Variablen lieferte ebenfalls einige sehr große Residuen ($> 4,0$ bis $> 9,0$, $n = 4$). Ausreißer in den Daten haben einen starken Einfluss auf die Anpassung der Regressionsebenen und sollten im Zweifelsfall gesondert berücksichtigt werden (89). Da in diesen Fällen keine Hinweise auf Messfehler oder auf biologische Besonderheiten vorlagen, behandelte ich die Ausreißer nicht separat.

2.4.3 Analyse der Assoziation des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit der Inzidenz des AMI

Das Hauptinteresse meiner Arbeit galt der Frage, ob der Kardioprotektive Ernährungsindex prädiktiv für das Neuauftreten eines Herzinfarktes ist. Dazu setzte ich die über einen Zeitraum von bis zu 18 Jahren erhobenen Daten zur Inzidenz des nicht tödlichen und tödlichen AMI in Beziehung zu den Werten des Ernährungsindex zur Basisuntersuchung.

Zunächst charakterisierte ich die Studienteilnehmer in Bezug auf die Daten der Nachbeobachtung. Ich ermittelte den Median, weitere Quantile, die Extremwerte und die Summe (Personenjahre) der Überlebenszeiten für einen inzidenten AMI für die Gesamtstichprobe und separat für die Teilnehmer mit unterschiedlichem Studieneintrittszeitraum. Weiterhin bestimmte ich die Anzahlen der inzidenten AMI und die Inzidenzdichten (Ereignisse pro Personenjahre) des AMI für die Gesamtstichprobe und für die beiden Teilstichproben. Die Personenjahre, die Anzahlen der inzidenten AMI und die Inzidenzdichten berechnete ich außerdem für die vier Kategorien des Ernährungsindex.

Nachfolgend analysierte ich in Cox-Proportional-Hazard-Modellen die Assoziation des Ernährungsindex mit der Inzidenz des AMI unter Berücksichtigung potentieller Confounder. Als abhängige Variable verwendete ich die Überlebenszeit für einen inzidenten AMI (in Tagen). Als potentielle Confounder wählte ich Faktoren, die in der Lite-

ratur als wesentliche Risikofaktoren für die KHK genannt und wahrscheinlich mit einer kardiopräventiven Ernährungsweise assoziiert sind: Alter, psychosoziale Faktoren, Zigarettenrauchen, Alkoholkonsum und körperliche Aktivität. Als Indikator für psychosoziale Faktoren verwendete ich den Partnerstatus. Die körperliche Aktivität bildete ich über den Quotienten aus Gesamtenergieaufnahme und Grundumsatz ab, da das Niveau der körperlichen Aktivität insgesamt als Prädiktor des KHK-Risikos beschrieben ist (58). Den sozioökonomischen Status und den Studieneintrittszeitraum berücksichtigte ich in den Hauptanalysen nicht als Störfaktoren. Wie im Fall der physiologischen Risikofaktoren ging ich davon aus, dass der Sozialstatus das Risiko für die KHK in erheblichem Maße über den Lebensstil einschließlich der Ernährungsweise beeinflusst (58) (vergleiche Abschnitt 2.4.2). Für den Studieneintrittszeitraum traf ich eine ähnliche Annahme. Da keine systematischen Unterschiede in der Fallerhebung über den Nachbeobachtungszeitraum bekannt waren, ist eine Abnahme des Herzinfarkttrisikos über den Zehn-Jahres-Zeitraum wahrscheinlich zu einem großen Teil auf zeitliche Trends in der Ernährungsqualität und in anderen Lebensstilfaktoren zurückzuführen (90, 91). Damit könnte die Adjustierung für den Studieneintritt die Beziehung des Ernährungsindex mit der Herzinfarktinzidenz möglicherweise unterschätzen. Die physiologischen Risikofaktoren Körperfettmasse, Blutdruck und Serumcholesterol behandelte ich als Faktoren in der Kausalkette vom Ernährungsmuster zum Herzinfarkt und schloss sie somit nicht in das Hauptmodell ein. Basierend auf der in der Literatur berichteten Form der Beziehungen mit dem KHK-Risiko oder auf entsprechenden Annahmen kategorisierte ich die Kovariablen. Die unabhängigen Variablen modellierte ich als $k-1$ dichotome Variablen (k = Anzahl der Kategorien).

In Bezug auf das Herzinfarkttrisiko nahm ich eine Interaktion zwischen der Adhärenz an das kardiopräventive Ernährungsmuster und der Diagnose eines hohen KHK-Risikos zur Basisuntersuchung an. Letztere definierte ich als das Vorliegen eines Diabetes mellitus, die Einnahme eines Blutdrucksenkers oder die Einnahme eines Lipidsenkers. Die nicht medikamentöse Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren berücksichtigte ich hier nicht, da ausschließlich Personen mit hohem Koronarrisiko erfasst werden sollten. Die Interaktion des Ernährungsindex mit der Diagnose eines hohen KHK-Risikos bei Studieneintritt modellierte ich über drei Produktterme aus jeweils einer der dichotomen Variablen für den Index und der dichotomen Variablen für das di-

agnostizierte Hochrisiko. Im multivariablen Modell mit diesen Interaktionstermen repräsentieren die Parameterschätzer des Ernährungsindex die Schätzer für die Assoziation mit der Herzinfarktinzidenz für eine der beiden Gruppen (vergleiche Abschnitt 2.4.2). Mit dem Likelihood-Ratio-Test testete ich auf signifikante Unterschiede in der Anpassungsgüte der Modelle mit und ohne (jedoch mit Indikatorvariable für das hohe KHK-Risiko) Interaktionstermen. Ich ging im Voraus davon aus, dass ich die Interaktion in diesem kleinen Datensatz nicht mit statistischer Sicherheit nachweisen kann. Da ich jedoch das validere Modell anstrebte, nahm ich die Interaktion ungeachtet ihrer statistischen Signifikanz in das Hauptmodell auf.

In den Cox-Modellen schätzte ich die Hazard Ratios (95%-Konfidenzintervalle) für einen inzidenten AMI für den Vergleich der Kategorien 2, 3 bzw. 4 des Ernährungsindex jeweils mit der Kategorie 1. Die adjustierte Hazard Ratio gibt an, um das Wievielfache das Risiko, einen inzidenten AMI zu erleiden, für die Männer in Kategorie 2 (bzw. 3, 4) des Ernährungsindex bei gleichen Ausprägungen der Kovariablen geringer (höher) ist als für die Männer in Kategorie 1. In einem ersten Modell schätzte ich die rohe Assoziation des Ernährungsindex mit der Inzidenz des AMI. Nachfolgend adjustierte ich für das Alter (45–49, 50–54, 55–59, 60–64 Jahre) (Modell 2) und zusätzlich für den Rauchstatus (Nie-Raucher, ehemalige Raucher, aktuelle Raucher) (Modell 3). Anschließend nahm ich die Interaktion zwischen Ernährungsindex und der Diagnose eines hohen KHK-Risikos bei Studieneintritt auf (Modell 4). Bei der schrittweisen Adjustierung für einzelne potentielle Confounder beeinflussten nur Alter und Rauchstatus die geschätzten Hazard Ratios (für die Gesamtstichprobe und nach Modellierung der Interaktion). Die Modelle mit den Kovariablen Alter und Rauchstatus lieferten ähnliche Schätzer für die Assoziationsmaße wie die Modelle mit zusätzlicher Kontrolle für Partnerstatus (mit Partner lebend, ohne Partner lebend), Alkoholkonsum (> 43 , $29-43$, $14- < 29$, $> 0- < 14$, 0 g/d) und körperliche Aktivität (Gesamtenergieaufnahme/Grundumsatz, $< 1,2$, $1,2- < 1,4$, $1,4- < 1,6$, $\geq 1,6$) (Daten nicht gezeigt). Daher berücksichtigte ich nur Alter und Rauchstatus als die wichtigsten Confounder der geschätzten Assoziation des Ernährungsindex mit der Inzidenz des AMI.

In einer Sensitivitätsanalyse fügte ich den Modellen 3 und 4 noch die Ausbildungsjahre (8, 10–11, 12–15, 17) und den Studieneintrittszeitraum (DS1, DS2) hinzu, um potentielle Störeffekte zu berücksichtigen, die über die eingeschlossenen Variablen feh-

lerhaft oder nicht (z. B. psychosoziale Faktoren, medizinische Versorgung, mögliche Änderungen in der Fallerhebung über die Zeit oder säkulare Trends, die nicht über das Ernährungsmuster vermittelt sind) erfasst wurden. Weiterhin nahm ich in die Modelle 3 und 4 zusätzlich den systolischen Blutdruck (< 140 , ≥ 140 mmHg), das Nicht-HDL-Cholesterol (< 190 , ≥ 190 mg/dl), das HDL-Cholesterol (≥ 40 , < 40 mg/dl) und den BMI (< 25 , $25 - < 27,5$, $27,5 - < 30$, ≥ 30 kg/m²) auf, um abzuschätzen, wie viel des für Confounder adjustierten Effekts des Ernährungsindex auf das Herzinfarktrisiko möglicherweise über die Ausprägungen der physiologischen Risikofaktoren zur Basisuntersuchung vermittelt ist. Wegen der starken Korrelation zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck ($r = 0,69$) wählte ich nur den systolischen Blutdruck als den stärkeren Risikofaktor aus (2).

Des Weiteren schätzte ich die nicht für Confounder adjustierten Verteilungsfunktionen der Überlebenszeit für einen inzidenten AMI ($F[t] = 1 - S[t]$; $S[t]$ = Überlebenszeitfunktion) für die vier Kategorien des Ernährungsindex für die Gesamtstichprobe und separat für die Männer ohne und mit Diagnose eines hohen KHK-Risikos zur Basisuntersuchung. Die Verteilungsfunktion der Überlebenszeit entspricht der kumulativen Inzidenz. Mit dem Log-Rank-Test testete ich auf signifikante Unterschiede in den Überlebenskurven zwischen den vier Indexkategorien.

Das Cox-Modell geht davon aus, dass das Verhältnis der Hazards von Vergleichs- und Referenzgruppe (Hazard Ratio) zu allen Beobachtungszeiten gleich ist. Die Proportionalität der geschätzten Hazards überprüfte ich graphisch für alle unabhängigen Variablen. Dazu trug ich die nicht adjustierten Schätzer der logarithmierten kumulativen Hazardfunktionen ($H[t] = \log_e\{-\log_e S[t]\}$) gegen den natürlichen Logarithmus der Überlebenszeit für die Kategorien jeweils einer Variablen ab. Unter der Annahme der Proportionalität der Hazards liefert der Hazardplot ein Set parallel verlaufender Kurven. Die graphische Evaluation wies nicht auf eine Zeitabhängigkeit der Assoziationen der Kovariablen mit dem Herzinfarktrisiko hin (Daten nicht gezeigt). Das Kurvenset für den Ernährungsindex schien dagegen über die Beobachtungszeit nicht parallel zu verlaufen (Daten nicht gezeigt). Für den Ernährungsindex passte ich deshalb zusätzlich ein zeitabhängiges Cox-Modell als einen objektiven Test auf die Proportionalität der Hazards an (88). Ich bildete drei Produktterme aus jeweils einer der dichotomen Variablen für den Index und dem natürlichen Logarithmus der Überlebenszeit. Die zeitabhängigen Variab-

len fügte ich den Modellen mit Adjustierung für Confounder (Modell 3) und mit zusätzlicher Interaktion zwischen Ernährungsindex und Diagnose eines hohen Basisrisikos (Modell 4) hinzu. Mit dem Likelihood-Ratio-Test testete ich auf signifikante Unterschiede in der Anpassungsgüte der Modelle 3 und 4, jeweils ohne und mit zeitabhängigen Variablen für den Ernährungsindex.

2.4.4 Verwendete Software

Ich führte die statistischen Analysen mit der SAS-Software, Version 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA), durch. Für die deskriptiven Analysen verwendete ich die Prozeduren UNIVARIATE, MEANS, FREQ und CORR, für die linearen Regressionsanalysen die Prozeduren REG und GLM sowie für die Überlebenszeitanalysen die Prozeduren PHREG und LIFETEST.

3 Ergebnisse

3.1 Beteiligung an den Ernährungsstudien des MONICA-Projektes Augsburg

Im Rahmen der ersten und dritten Querschnittsstudie des MONICA-Projektes Augsburg waren aus den Populationen der Männer im Alter von 45 bis 64 Jahren mit Hauptwohnsitz in der Studienregion (DS1) bzw. in der Stadt Augsburg (DS2) zwei unabhängige Stichproben von 1328 (DS1) bzw. 622 (DS2) Personen zufällig gezogen worden (Abbildung 3.1). Davon waren 44 bzw. 15 Personen nicht verfügbar (auf Grund von Fehlern in den Einwohnermelderegistern, Unterbringung in Heimen oder Anstalten, Tod oder Wegzug aus der Studienregion). Von den verfügbaren Personen nahmen 1074 bzw. 458 Männer an den Querschnittsstudien teil. Von den Teilnehmern an den Querschnittsstudien erklärten sich 999 bzw. 452 Männer bereit, über sieben Tage ein Ernährungsprotokoll zu führen. Von 899 bzw. 430 Teilnehmern an den Ernährungserhebungen wurden auswertbare Protokolle zurückerhalten, entsprechend einem Anteil von 70% bzw. 71% der verfügbaren Personen.

Damit standen von 1329 Männern Daten zum Verzehr von Lebensmitteln und Nährstoffen über einen Zeitraum von sieben Tagen zur Verfügung. Die Stichprobenumfänge in meinen Analysen variierten wegen fehlender Daten für Lebensstilvariablen, medizinische Variablen und biologische Variablen sowie wegen Modifikationen der Einschlusskriterien. Sie sind in den entsprechenden Tabellen genannt.

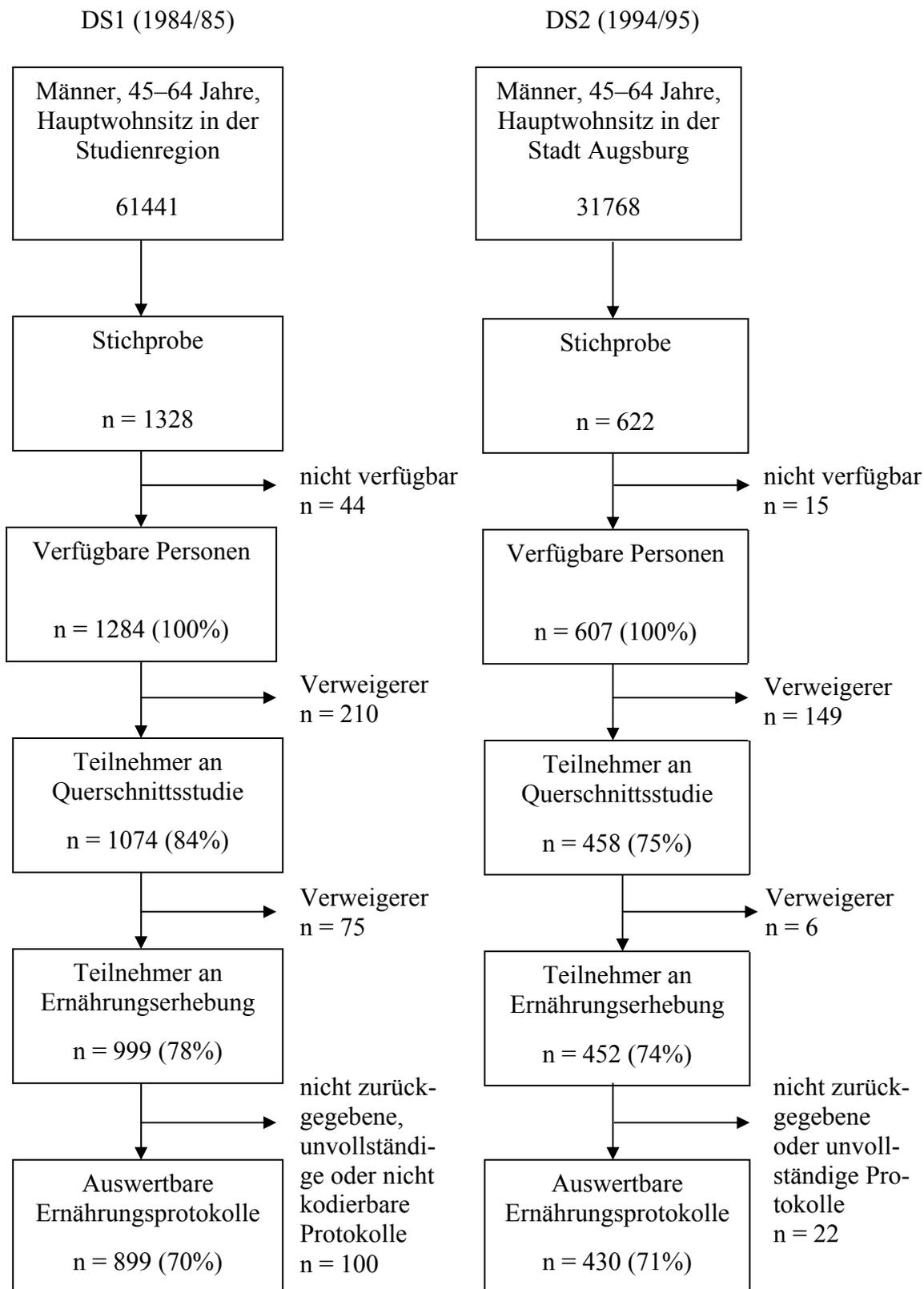


Abbildung 3.1 Beteiligung an den Ernährungsstudien des MONICA-Projektes Augsburg 1984/85 und 1994/95 (52, 71)

3.2 Charakteristika des Kardioprotektiven Ernährungsindex

3.2.1 Verteilungen der Indexkomponenten und des Kardioprotektiven Ernährungsindex

Der Median der einzelnen Komponenten des Kardioprotektiven Ernährungsindex lag in der Stichprobe jeweils deutlich unterhalb bzw. oberhalb (für Cholesterol) der für die Kardioprävention optimalen Menge (Tabelle 3.1). Die 50% mittleren Werte (25%-Quantil–75%-Quantil) streuten für den Fettsäurequotienten, die Cholesterolaufnahme und die Aufnahme von α -Linolensäure nur gering, für den Nussverzehr gar nicht. Dagegen variierte der Verzehr von Gemüse und Obst, ballaststoffreichen Getreideprodukten und insbesondere von Fisch stärker.

Damit war auch der Ernährungsindex unter den Studienteilnehmern ungünstig verteilt (Tabelle 3.2). Die Hälfte der Männer erreichte höchstens 18,7 der maximal möglichen 70 Punkte des Kardioprotektiven Ernährungsindex. Die 50% mittleren Werte streuten zwischen 13,0 und 24,4 Punkten. Insgesamt variierten die Ausprägungen des Ernährungsindex zwischen 3,2 und 47,4 Punkten. Die Verteilung des Ernährungsindex war für die Teilnehmer an der Ernährungserhebung 1994/95 zu geringfügig höheren Werten verschoben. Sie erzielten im Median 3,5 Punkte mehr als die Teilnehmer an der Ernährungserhebung 1984/85.

Für die Analyse der Assoziationen des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit Blutdruck, Serumcholesterol und der Inzidenz des AMI bildete ich vier Kategorien der Exposition. In der ersten Kategorie (≤ 10 Punkte) befanden sich 14% ($n = 187$), in der vierten Kategorie (> 30 Punkte) 10% ($n = 132$) der Studienteilnehmer. Auf die zweite Kategorie (> 10 – 20 Punkte) entfielen 43% ($n = 566$) und auf die dritte Kategorie (> 20 – 30 Punkte) 33% ($n = 444$) der Männer.

Tabelle 3.1 Verteilungen der Komponenten des Kardioprotektiven Ernährungsindex unter Männern im Alter von 45 bis 64 Jahren, MONI-CA-Augsburg-Querschnittsstudien 1984/85 und 1994/95

Komponente	Minimum	Maximum	Q5	Q10	Q25	Q50	Q75	Q90	Q95	Optimum ¹
Linolsäure/gesättigte Fettsäuren										
	0,10	1,53	0,17	0,19	0,24	0,30	0,38	0,48	0,57	≥ 0,8
Punkte	0	10	0	0	0,6	1,7	3,0	4,7	6,1	10
Cholesterol										
mg/d	100	1343	253	286	357	443	549	669	761	< 300
Punkte	0	10	- ²	-	-	-	-	-	-	10
Fisch										
g/d	0	186	0	0	0	14	29	47	62	≥ 25
Punkte	0	10	0	0	0	5,6	10,0	10,0	10,0	10
α-Linolensäure										
E%	0,24	2,32	0,37	0,41	0,47	0,53	0,59	0,67	0,74	≥ 2
Punkte	0	10	0	0,1	0,4	0,8	1,2	1,7	2,1	10
Gemüse und Obst										
g/d	4	1747	60	82	133	214	320	452	550	≥ 500
Punkte	0,1	10	1,2	1,6	2,6	4,3	6,4	9,0	10,0	10
Ballaststoffreiche Getreideprodukte										
g/d	0	482	26	40	64	100	146	199	236	≥ 250
Punkte	0	10	1,0	1,6	2,6	4,0	5,8	7,9	9,4	10
Nüsse										
g/d	0	69	0	0	0	0	0	7	14	≥ 24
Punkte	0	10	0	0	0	0	0	3,0	5,6	10

N = 1329. ¹ Verzehr für die maximale Punktzahl für eine Komponente bei der Bildung des Kardioprotektiven Ernährungsindex. ² Die Cholesterolaufnahme modellierte ich als dichotome Variable. Qx = x%-Quantil

Tabelle 3.2 Verteilung des Kardioprotektiven Ernährungsindex unter Männern im Alter von 45 bis 64 Jahren, MONICA-Augsburg-Querschnittsstudien 1984/85 und 1994/95

	Minimum	Maximum	Q5	Q10	Q25	Q50	Q75	Q90	Q95
	Kardioprotektiver Ernährungsindex, Punkte								
Gesamtstichprobe	3,2	47,4	6,7	8,2	13,0	18,7	24,4	29,9	33,8
DS1	3,2	47,4	6,4	8,1	12,6	17,6	23,2	28,5	31,9
DS2	3,7	47,4	7,3	9,3	14,6	21,1	26,5	33,0	35,6

N = 1329 (Gesamtstichprobe), 899 (DS1), 430 (DS2). Der theoretische Wertebereich des Kardioprotektiven Ernährungsindex betrug 0–70 Punkte. Q_x = x%-Quantil

3.2.2 Assoziationen des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit Nahrungsfaktoren mit Relevanz für das kardiovaskuläre Risiko

Der Kardioprotektive Ernährungsindex war nicht monoton mit der Gesamtenergieaufnahme assoziiert (Tabelle 3.3). Die Männer in den Kategorien 2 und 3 des Index hatten im Median geringfügig höhere Energieaufnahmen als die Männer in den Kategorien 1 und 4.

Der Kardioprotektive Ernährungsindex war mit allen Einzelkomponenten in der erwarteten Richtung, aber mit unterschiedlicher Stärke assoziiert (Tabelle 3.3). Über die vier Kategorien des Index nahmen im Median vor allem der Verzehr von Fisch und von Gemüse und Obst zu. Die Unterschiede im Median über die vier Stufen des Index waren vergleichsweise gering für den Fettsäurequotienten, die Cholesterolaufnahme und den Verzehr ballaststoffreicher Getreideprodukte. Die Aufnahme von α -Linolensäure variierte im Median zwischen den Männern in unterschiedlichen Kategorien der Exposition kaum und der Verzehr von Nüssen gar nicht.

Der Kardioprotektive Ernährungsindex war auch mit dem Verzehr nahezu aller sonstigen Nahrungsfaktoren mit Relevanz für das kardiovaskuläre Risiko in der wünschenswerten Richtung assoziiert (Tabelle 3.3). Der Ernährungsindex war positiv assoziiert mit den Aufnahmen von Linolsäure, Eicosapentaen- und Docosahexaensäure, Kalium, Ballaststoffen und Folsäure. Er war negativ assoziiert mit den Aufnahmen von gesättigten Fettsäuren und einfach ungesättigten Fettsäuren. Auf der Ebene des Lebensmittelverzehrs waren höhere Werte des Ernährungsindex mit einem höheren Verzehr von Käse, pflanzlichem Öl und Margarine sowie mit einem geringeren Verzehr von Fleisch, Butter und raffinierten Getreideprodukten verbunden. Die Korrelationen des Ernährungsindex mit dem Verzehr sonstiger Herz-Kreislauf-relevanter Nahrungsfaktoren waren mit Ausnahme von Linolsäure, langkettigen n-3-Fettsäuren, Kalium und Ballaststoffen schwach ($|r_s| = 0,10$ – $|r_s| = 0,22$), die Unterschiede im Median über die vier Kategorien des Index entsprechend nicht groß. Der Ernährungsindex korrelierte unerwünscht schwach positiv mit der Natriumaufnahme. Der Median der Natriumaufnahme unterschied sich zwischen den vier Kategorien des Index jedoch nur gering. Zudem nahm die Aufnahme von Natrium im Verhältnis zu Kalium mit wachsenden Werten des Ernährungsindex ab.

Gemessen an den optimalen Mengen für die Prävention der kardiovaskulären Krankheiten war der Verzehr der meisten Nahrungsfaktoren im Median auch unter den Männern mit den höchsten Werten des Ernährungsindex noch ungenügend (Tabelle 3.3). Lediglich der Verzehr von Fisch, langkettigen n-3-Fettsäuren und Kalium überschritt im Median in Kategorie 4 das Optimum für die Reduktion des kardiovaskulären Risikos. Der Verzehr von Gemüse und Obst sowie die Aufnahmen von Linolsäure, Cholesterin und Ballaststoffen erreichten im Median in dieser Gruppe annähernd den empfohlenen Mindestverzehr bzw. Höchstverzehr.

Tabelle 3.3 Assoziationen des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit Nahrungsfaktoren mit Relevanz für das kardiovaskuläre Risiko unter Männern im Alter von 45 bis 64 Jahren, MONICA-Augsburg-Querschnittsstudien 1984/85 und 1994/95

Nahrungsfaktor	Kategorien des Kardioprotektiven Ernährungsindex, Punkte				r _s	Optimum ¹
	≤ 10	> 10–20	> 20–30	> 30		
Index, Median (Spannweite)	7,5 (3,2–9,9)	15,5 (10,0–20,0)	24,0 (20,0–29,9)	33,8 (30,1–47,4)		
N	187	566	444	132		
Energieaufnahme, kcal/d	2376 (2028–2641)	2465 (2160–2807)	2486 (2131–2862)	2367 (1953–2756)	0,03	
<i>Komponenten des Kardioprotektiven Ernährungsindex</i>						
Linolsäure/gesättigte Fettsäuren	0,24 (0,21–0,30)	0,28 (0,23–0,34)	0,33 (0,27–0,41)	0,45 (0,34–0,57)	0,43	≥ 0,8
Cholesterol, mg/d	446 (387–550)	463 (384–565)	431 (336–545)	307 (270–459)	-0,21	< 300
Fisch, g/d	0 (0–0)	2 (0–19)	25 (14–36)	35 (21–52)	0,66	25
α-Linolensäure, E%	0,50 (0,44–0,57)	0,52 (0,47–0,58)	0,54 (0,47–0,60)	0,57 (0,49–0,66)	0,16	1–2
Gemüse und Obst, g/d	116 (84–164)	192 (123–280)	260 (182–368)	380 (292–532)	0,50	400–500
Ballaststoffreiches Getreide, g/d	64 (44–97)	98 (63–140)	114 (76–160)	129 (91–202)	0,31	200–300
Nüsse, g/d	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–1)	0 (0–12)	– ²	24
<i>Sonstige Nahrungsfaktoren mit Relevanz für das Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten</i>						
Gesättigte Fettsäuren, E%	16,7 (14,4–18,7)	16,3 (14,3–18,4)	15,6 (13,7–17,7)	14,3 (12,4–16,2)	-0,20	< 10
MUFA, E%	15,0 (13,4–16,5)	14,8 (13,2–16,3)	14,4 (12,9–16,0)	13,8 (12,0–15,5)	-0,12	15–20
Linolsäure, E%	4,0 (3,4–4,7)	4,5 (3,7–5,4)	5,0 (4,2–6,1)	6,3 (5,0–7,6)	0,36	5–8
EPA + DHA, mg/d	100 (80–150)	160 (100–340)	330 (180–540)	415 (200–600)	0,45	250
Kalium, mg/d	2595 (2198–2931)	2839 (2454–3249)	3004 (2650–3482)	3352 (2853–3796)	0,29	> 2000
Ballaststoffe, g/d	13 (12–16)	17 (14–21)	20 (16–24)	25 (18–29)	0,46	> 25
Folsäure, µg/d	234 (193–313)	275 (225–362)	290 (237–375)	329 (265–443)	0,19	400
Natrium, mg/d ³	3171 (2647–3838)	3469 (2849–4210)	3505 (2894–4335)	3385 (2690–4532)	0,09	< 2000
Natrium ³ /Kalium	1,26 (1,04–1,48)	1,24 (1,03–1,46)	1,20 (0,96–1,42)	1,08 (0,87–1,29)	-0,13	≤ 1

Tabelle 3.3 (Fortsetzung)

Fleisch und Fleischwaren, g/d	240 (190–305)	229 (175–285)	205 (160–257)	168 (123–241)	-0,22	43–86
Milch und Milchprodukte, g/d	76 (29–224)	69 (28–158)	94 (37–195)	92 (40–196)	0,05	200–250
Käse und Quark, g/d	14 (3–29)	22 (9–39)	29 (14–47)	33 (13–71)	0,21	50–60
Butter, g/d	12 (5–21)	15 (7–26)	11 (3–23)	9 (3–20)	-0,10	15–30 ⁴
Margarine, g/d	3 (2–5)	4 (2–8)	4 (2–11)	9 (3–20)	0,20	15–30 ⁴
Pflanzliches Öl, g/d	4 (2–6)	5 (3–8)	6 (4–10)	6 (4–12)	0,19	10–15
Weißbrot und Brötchen, g/d	43 (21–70)	36 (17–55)	33 (16–56)	29 (8–49)	-0,11	(gering)
Fein- und Dauerbackwaren, g/d	74 (39–129)	71 (37–129)	67 (34–103)	53 (21–89)	-0,13	(gering)

N = 1329. Für die vier Kategorien des Ernährungsindex sind die Mediane (25%-Quantil–75%-Quantil) der Nahrungsfaktoren angegeben. ¹ Das Optimum ist der günstigste Verzehr der Indexkomponenten unter Berücksichtigung von Verzehrsspannen (Tabelle 2.7) oder der für die Prävention kardiovaskulärer oder chronischer Krankheiten empfohlene Verzehr sonstiger Nahrungsfaktoren (4, 76, 78). ² Wegen der großen Zahl von Bindungen berechnete ich keinen Korrelationskoeffizienten. ³ Das Zusalzen ist nicht berücksichtigt. ⁴ 15–30 g/d Butter *oder* Margarine. Die Lebensmittelgruppen sind im Anhang definiert. DHA = docosahexaenoic acid, EPA = eicosapentaenoic acid, MUFA = monounsaturated fatty acids

3.2.3 Assoziationen des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit soziodemographischen Faktoren, Lebensstilfaktoren und der Körperfettmasse

Höhere Werte des Kardioprotektiven Ernährungsindex waren in der Stichprobe mit günstigeren Ausprägungen einiger soziodemographischer und Lebensstilfaktoren assoziiert (Tabelle 3.4). Der Anteil der Studienteilnehmer mit höherem Bildungsstand, vor allem mit Hochschulabschluss, stieg über die Kategorien des Ernährungsindex an. Der Anteil der aktiven Zigarettenraucher nahm mit wachsenden Werten des Ernährungsindex ab, während die Anteile der Nie-Raucher und der ehemaligen Raucher zunahmen. Der Alkoholkonsum war schwach negativ mit dem Ernährungsindex korreliert ($r_s = -0,12$), der Median des Alkoholkonsums fiel über die vier Kategorien des Index ab. Der Anteil der regelmäßig sportlich aktiven Männer nahm mit wachsenden Werten des Ernährungsindex zu.

Das Alter der Männer war schwach positiv mit dem Ernährungsindex korreliert ($r_s = 0,08$), der Median des Alters in der Kategorie 4 höher als in den übrigen Kategorien. Der Anteil der Männer ohne Lebenspartner war in den vier Kategorien des Ernährungsindex ähnlich. Das Verhältnis von Gesamtenergieaufnahme zu Grundumsatz war nicht monoton mit dem Ernährungsindex assoziiert ($r_s = 0,03$), der Median des Verhältnisses jedoch in den Kategorien 2 und 3 geringfügig höher als in den Kategorien 1 und 4. Der BMI war nicht mit der Studienexposition korreliert ($r = 0,01$) und im Mittel zwischen den vier Kategorien des Ernährungsindex vergleichbar.

Tabelle 3.4 Verteilungen von soziodemographischen Variablen, Lebensstilvariablen und des BMI über die vier Kategorien des Kardioprotektiven Ernährungsindex unter Männern im Alter von 45 bis 64 Jahren, MONICA-Augsburg-Querschnittsstudien 1984/85 und 1994/95

Variable	Kategorien des Kardioprotektiven Ernährungsindex, Punkte			
	≤ 10	> 10–20	> 20–30	> 30
Ernährungsindex, Median (Spannweite)	7,5 (3,2–9,9)	15,5 (10,0–20,0)	24,0 (20,0–29,9)	33,8 (30,1–47,4)
N	187	566	444	132
Alter, Jahre	54,0 (49,0–57,0)	54,5 (50,0–60,0)	54,0 (49,5–60,0)	56,0 (52,0–61,0)
Ohne Partner lebend, % (n)	8,6 (16)	9,7 (55)	7,0 (31)	11,4 (15)
Ausbildungsjahre, % (n)				
8	17,1 (32)	10,8 (61)	7,7 (34)	7,6 (10)
10–11	62,6 (117)	61,8 (350)	57,0 (253)	51,5 (68)
12–15	13,9 (26)	19,1 (108)	21,6 (96)	20,4 (27)
17	6,4 (12)	8,3 (47)	13,7 (61)	20,4 (27)
Rauchstatus, % (n)				
Nie-Raucher	21,4 (40)	25,8 (146)	29,7 (132)	29,5 (39)
Ehemalige Raucher	32,6 (61)	41,9 (237)	46,6 (207)	48,5 (64)
Aktuelle Raucher	46,0 (86)	32,3 (183)	23,6 (105)	22,0 (29)
Alkoholkonsum, g/d	35 (16–54)	32 (15–51)	27 (13–46)	19 (6–39)
> 2 Stunden/Woche Sport, % (n)	19,8 (37)	15,2 (86)	24,3 (108)	27,5 (36)
Gesamtenergieaufnahme/Grundumsatz	1,35 (1,14–1,51)	1,41 (1,22–1,63)	1,41 (1,22–1,62)	1,33 (1,13–1,65)
BMI, kg/m ²	27,6 ± 3,1	27,7 ± 3,3	28,0 ± 3,3	27,4 ± 3,4

N = 1329. Für metrische Daten sind die Mediane (25%-Quantil–75%-Quantil) oder der Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Für die sportliche Aktivität und das Verhältnis von Gesamtenergieaufnahme zu Grundumsatz basieren die Angaben wegen fehlender Daten auf 1327 bzw. 1324 Beobachtungen.

3.2.4 Assoziationen des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit Diagnosen, die mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten assoziiert sind

Der Kardioprotektive Ernährungsindex war unter den Studienteilnehmern konsistent positiv assoziiert mit Merkmalen, die die Diagnose eines erhöhten Risikos für kardiovaskuläre Krankheiten zur Basisuntersuchung anzeigen (Tabelle 3.5).

Der Anteil der Männer mit einem prävalenten Herzinfarkt oder einem prävalenten Diabetes nahm über die vier Kategorien des Ernährungsindex jeweils deutlich zu. Auch der Anteil der Studienteilnehmer mit einem medikamentös behandelten Bluthochdruck nahm über die vier Stufen des Ernährungsindex zu. In der höchsten Kategorie des Index wurden zudem häufiger Lipidsenker eingenommen. Weiterhin stiegen die Anteile der Personen, die wegen ungünstiger Werte für den Blutdruck oder die Blutfette oder aus nicht erfragten Gründen diätetisch oder nicht medikamentös behandelt wurden, mit wachsenden Werten des Ernährungsindex stark an. Der Anteil der Studienteilnehmer, die mindestens eines der genannten Merkmale berichtet hatten, nahm über die vier Kategorien des Ernährungsindex gleichmäßig zu und war in Kategorie 4 zweieinhalbmal so hoch wie in Kategorie 1.

Tabelle 3.5 Verteilungen von Diagnosen, die mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten assoziiert sind, über die vier Kategorien des Kardioprotektiven Ernährungsindex unter Männern im Alter von 45 bis 64 Jahren, MONICA-Augsburg-Querschnittsstudien 1984/85 und 1994/95

Variable	Kategorien des Kardioprotektiven Ernährungsindex, Punkte			
	≤ 10	> 10–20	> 20–30	> 30
Ernährungsindex, Median (Spannweite)	7,5 (3,2–9,9)	15,5 (10,0–20,0)	24,0 (20,0–29,9)	33,8 (30,1–47,4)
N	187	566	444	132
Prävalenter Herzinfarkt, % (n)	2,1 (4)	3,4 (19)	4,5 (20)	7,6 (10)
Prävalenter Diabetes mellitus, % (n)	2,1 (4)	4,9 (28)	4,7 (21)	11,4 (15)
Einnahme eines Blutdrucksenkers, % (n)	10,7 (20)	11,5 (65)	16,9 (75)	26,5 (35)
Einnahme eines Lipidsenkers, % (n)	2,1 (4)	3,4 (19)	2,3 (10)	7,6 (10)
Ärztlicher Rat zu nicht medikamentösen Maßnahmen gegen erhöhten Blutdruck, % (n)	9,6 (18)	12,9 (73)	18,7 (83)	22,0 (29)
Diätetische Behandlung erhöhter Blutfette, % (n)	5,3 (10)	9,4 (53)	15,5 (69)	20,4 (27)
Ärztlich verordnete Diät, % (n)	4,8 (9)	9,9 (56)	12,8 (57)	22,7 (30)
Eines der Merkmale, % (n)	20,9 (39)	30,9 (174)	37,5 (166)	53,0 (70)

N = 1329. Für die Einnahme eines Lipidsenkers, die ärztlich verordnete Diät und die Kombination der Merkmale basieren die Angaben wegen fehlender Daten auf 1328, 1326 bzw. 1325 Beobachtungen.

3.3 Assoziationen des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit Blutdruck und Serumcholesterol

3.3.1 Verteilungen des Blutdrucks und des Serumcholesterols

Die Studienteilnehmer hatten im Mittel einen Blutdruck von 138 mmHg systolisch und 85 mmHg diastolisch (Tabelle 3.6). Die 68% mittleren Blutdruckwerte (Bereich \pm eine Standardabweichung) streuten zwischen 120 und 156 mmHg systolisch sowie zwischen 74 und 96 mmHg diastolisch. Ein Anteil von 54% der Männer war als Hypertoniker klassifizierbar (Daten nicht gezeigt). Die Teilnehmer an der Ernährungsstudie 1994/95 hatten einen höheren systolischen Blutdruck als die Teilnehmer an der Ernährungsstudie 1984/85. Der Unterschied betrug im Mittel 3 mmHg und nahm mit wachsenden Werten des systolischen Blutdrucks zu. Der diastolische Blutdruck war zwischen den beiden Studien ähnlich verteilt.

In der Stichprobe wurden im Mittel Serumkonzentrationen von 194 mg/dl für das Nicht-HDL-Cholesterol und 49 mg/dl für das HDL-Cholesterol gemessen (Tabelle 3.7). Die 68% mittleren Werte lagen in Bereichen von 148 bis 240 mg/dl für das Nicht-HDL-Cholesterol und 34 bis 64 mg/dl für das HDL-Cholesterol. Ein Anteil von 51% der Studienteilnehmer hatte ein hohes Nicht-HDL-Cholesterol. Dagegen hatten nur 26% der Männer ein niedriges HDL-Cholesterol (Daten nicht gezeigt). Die Teilnehmer an der zweiten Ernährungsstudie hatten ein niedrigeres HDL-Cholesterol als die Teilnehmer an der ersten Ernährungsstudie. Der Unterschied betrug im Mittel 3 mg/dl und nahm mit wachsenden Werten des HDL-Cholesterols zu. Das Nicht-HDL-Cholesterol unterschied sich an verschiedenen Lagepunkten inkonsistent zwischen den beiden Studien und war im Mittel vergleichbar.

Der mittlere systolische und diastolische Blutdruck nahmen über die Kategorien 1 bis 3 des Kardioprotektiven Ernährungsindex zu (Tabelle 3.8). Die Männer in Kategorie 4 hatten im Mittel einen ähnlichen systolischen und diastolischen Blutdruck wie die Männer in Kategorie 1. Die mittleren Nicht-HDL- und HDL-Cholesterolwerte waren zwischen den Männern in den Kategorien 1, 2 und 3 des Ernährungsindex vergleichbar. Die Männer in Kategorie 4 hatten im Mittel sowohl ein niedrigeres Nicht-HDL-Cholesterol als auch ein niedrigeres HDL-Cholesterol als die übrigen Gruppen.

Tabelle 3.6 Verteilungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks unter Männern im Alter von 45 bis 64 Jahren, MONICA-Augsburg-Querschnittsstudien 1984/85 und 1994/95

	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	Q10	Q25	Q50	Q75	Q90
Blutdruck, mmHg									
Gesamtstichprobe									
SBD	138	18	84	222	116	125	135	148	163
DBD	85	11	44	142	71	77	84	91	99
DS1									
SBD	137	18	84	222	117	124	134	147	161
DBD	84	11	44	142	71	77	84	91	98
DS2									
SBD	140	19	93	204	116	126	137	151	166
DBD	85	12	49	131	72	77	85	92	100

N = 1329 (Gesamtstichprobe), 899 (DS1), 430 (DS2). DBD = diastolischer Blutdruck, Q_x = x%-Quantil, SBD = systolischer Blutdruck, SD = Standardabweichung

Tabelle 3.7 Verteilungen der Serumkonzentrationen von Nicht-HDL-Cholesterol und HDL-Cholesterol unter Männern im Alter von 45 bis 64 Jahren, MONICA-Augsburg-Querschnittsstudien 1984/85 und 1994/95

	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	Q10	Q25	Q50	Q75	Q90
Serumcholesterol, mg/dl									
Gesamtstichprobe									
N-HDL-C	194	46	51	383	140	162	191	226	255
HDL-C	49	15	6	188	33	39	48	58	68
DS1									
N-HDL-C	194	46	51	367	138	162	192	227	255
HDL-C	50	15	6	188	33	40	49	59	70
DS2									
N-HDL-C	195	46	84	383	143	162	189	222	257
HDL-C	47	13	21	130	32	38	46	54	63

N = 1315 (Gesamtstichprobe), 890 (DS1), 425 (DS2). Ausgeschlossen sind die Männer mit fehlenden Daten für das Serumcholesterol (n = 13) und ein extremer Wert für das HDL-Cholesterol. HDL-C = HDL-Cholesterol, N-HDL-C = Nicht-HDL-Cholesterol, Qx = x%-Quantil, SD = Standardabweichung

Tabelle 3.8 Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen des Blutdrucks und des Serumcholesterols für die vier Kategorien des Kardioprotektiven Ernährungsindex unter Männern im Alter von 45 bis 64 Jahren, MONICA-Augsburg-Querschnittsstudien 1984/85 und 1994/95

	Kategorien des Kardioprotektiven Ernährungsindex, Punkte			
	≤ 10	> 10–20	> 20–30	> 30
Ernährungsindex, Median (Spannweite)	7,5 (3,2–9,9)	15,5 (10,0–20,0)	24,0 (20,0–29,9)	33,8 (30,1–47,4)
Blutdruck, mmHg				
N	187	566	444	132
Systolischer Blutdruck	136,2 ± 18,0	137,5 ± 19,1	139,5 ± 17,8	135,9 ± 18,4
Diastolischer Blutdruck	83,4 ± 10,7	84,5 ± 11,2	85,8 ± 11,8	83,2 ± 11,0
Serumcholesterol, mg/dl				
N	186	561	439	129
Nicht-HDL-Cholesterol	196,6 ± 50,1	194,8 ± 46,1	194,9 ± 45,9	189,1 ± 42,8
HDL-Cholesterol	49,5 ± 13,8	50,2 ± 15,7	49,2 ± 14,5	46,0 ± 13,3

N = 1329 (für den Blutdruck), 1315 (für das Serumcholesterol). Aus den Angaben des Serumcholesterols sind die Männer mit fehlenden Daten für das Serumcholesterol (n = 13) und ein extremer Wert für das HDL-Cholesterol ausgeschlossen.

3.3.2 Assoziationen des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit dem systolischen und dem diastolischen Blutdruck

Im linearen Modell ohne Kovariablen hatten die Männer in den Kategorien 2 und 3 jeweils einen höheren systolischen Blutdruck als die Männer in Kategorie 1 des Ernährungsindex, die Männer in Kategorie 4 dagegen einen ähnlichen systolischen Blutdruck wie die Referenzgruppe (Tabelle 3.9). Die Adjustierung für das Alter schwächte die Unterschiede im systolischen Blutdruck zwischen den Männern in den beiden mittleren Kategorien des Index und der untersten Kategorie ab. Die weitere Adjustierung für den Alkoholkonsum, das Verhältnis von Gesamtenergieaufnahme zu Grundumsatz und die Studie verstärkte diese Blutdruckunterschiede wieder. Im Modell mit allen potentiellen Confoundern hatten die Männer in Kategorie 2 einen geringfügig höheren und die Männer in Kategorie 3 einen deutlich höheren systolischen Blutdruck als die Männer in Kategorie 1, während sich der systolische Blutdruck der Männer in Kategorie 4 nicht von der Referenzgruppe unterschied. Die zusätzliche Kontrolle für die Ausbildungsjahre änderte die in Tabelle 3.9 (Modell 3) genannten Blutdruckunterschiede kaum (Daten nicht gezeigt). Die Adjustierung für den BMI schwächte die für Confounder adjustierten Blutdruckunterschiede zwischen den Männern in den Kategorien 2 bzw. 3 und der Referenzkategorie leicht ab (Unterschied im mittleren systolischen Blutdruck [mmHg, 95%-Konfidenzintervall] zu Kategorie 1: 1,3 [-1,6–4,3] für Kategorie 2; 3,0 [-0,0–6,1] für Kategorie 3; -0,4 [-4,4–3,5] für Kategorie 4).

Nach Ausschluss der Männer mit Diagnosen, die mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten einhergehen, war der positive Unterschied im systolischen Blutdruck zwischen den Männern in den Kategorien 3 und 1 des Ernährungsindex in allen drei Modellen geringer als in der Gesamtstichprobe (Tabelle 3.9). Des Weiteren deutete sich in allen Modellen für die Männer in Kategorie 4 ein geringerer systolischer Blutdruck als in Kategorie 1 an.

Der Ernährungsindex war mit dem diastolischen Blutdruck erwartungsgemäß ähnlich assoziiert wie mit dem systolischen Blutdruck. Im Modell ohne Kovariablen und nach Kontrolle für das Alter hatten die Männer in den Kategorien 2 und 3 jeweils einen höheren diastolischen Blutdruck und die Männer in Kategorie 4 einen ähnlichen Blutdruck verglichen mit den Männern in Kategorie 1 des Ernährungsindex (Tabelle 3.10). Die weitere Adjustierung für den Alkoholkonsum, die Gesamtenergieaufnahme im Ver-

hältnis zum Grundumsatz und die Studie verstärkte die Blutdruckunterschiede zwischen den Männern in den beiden mittleren Kategorien und der untersten Kategorie des Index. Im Modell mit allen potentiellen Confoundern hatten die Männer in Kategorie 2 einen mäßig höheren und die Männer in Kategorie 3 einen deutlich höheren diastolischen Blutdruck als die Referenzgruppe, während sich der diastolische Blutdruck zwischen den Männern in der obersten und untersten Kategorie des Ernährungsindex nicht unterschied. Ähnliche Parameter wurden nach zusätzlicher Kontrolle für die Ausbildungsjahre geschätzt (Daten nicht gezeigt). Die Adjustierung für den BMI schwächte die für Confounder adjustierten Blutdruckunterschiede zwischen den Männern in den mittleren Kategorien und der Kategorie 1 leicht ab (Unterschied im mittleren diastolischen Blutdruck [mmHg, 95%-Konfidenzintervall] zu Kategorie 1: 1,3 [-0,5–3,1] für Kategorie 2; 2,4 [0,5–4,3] für Kategorie 3; 0,4 [-2,1–2,9] für Kategorie 4).

Nach Ausschluss der Männer mit der Diagnose eines erhöhten kardiovaskulären Risikos waren die positiven Unterschiede im diastolischen Blutdruck zwischen den Männern in den beiden mittleren Kategorien und der untersten Kategorie in allen drei Modellen geringer als in der Gesamtstichprobe (Tabelle 3.10). In den Modellen ohne Kovariablen und nach Kontrolle für das Alter deutete sich zudem für die Männer in Kategorie 4 ein niedrigerer diastolischer Blutdruck als für die Männer in Kategorie 1 an.

Nach Ausschluss der Männer mit Diagnosen, die mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten assoziiert sind, unterschieden sich die Assoziationen des Ernährungsindex mit dem systolischen und dem diastolischen Blutdruck zwischen jüngeren und älteren Studienteilnehmern (Tabelle 3.11). Unter den jüngeren Teilnehmern (45 bis 54 Jahre) hatten die Männer in Kategorie 4 gegenüber der Referenzgruppe einen stark erniedrigten systolischen Blutdruck und einen ebenfalls deutlich geringeren diastolischen Blutdruck. Unter den älteren Teilnehmern (55 bis 64 Jahre) hatten dagegen die Männer in den Kategorien 2 bis 4 in der Tendenz höhere systolische und diastolische Blutdruckwerte als die Männer in Kategorie 1. Die beobachteten Modifikationen der Assoziationen des Ernährungsindex mit dem Blutdruck durch das Alter der Studienteilnehmer waren grenzwertig signifikant (p für Interaktion: 0,11 für den systolischen Blutdruck, 0,06 für den diastolischen Blutdruck). Unter den Teilnehmern mit geringerem BMI ($< 27,5 \text{ kg/m}^2$) war der Ernährungsindex nicht mit dem Blutdruck assoziiert. Unter den Teilnehmern mit höherem BMI ($\geq 27,5 \text{ kg/m}^2$) hatten die Männer in den beiden

mittleren Kategorien tendenziell höhere Blutdruckwerte, die Männer in Kategorie 4 tendenziell geringere Blutdruckwerte als die Referenzgruppe. Die statistischen Tests zeigten keine Interaktionen des Ernährungsindex mit dem BMI in Bezug auf den systolischen ($p = 0,37$) oder den diastolischen ($p = 0,66$) Blutdruck.

Tabelle 3.9 Unterschiede im mittleren systolischen Blutdruck (95%-Konfidenzintervalle) über die vier Kategorien des Kardioprotektiven Ernährungsindex unter Männern im Alter von 45 bis 64 Jahren, MONICA-Augsburg-Querschnittsstudien 1984/85 und 1994/95

	Kategorien des Kardioprotektiven Ernährungsindex, Punkte			
	≤ 10	> 10–20	> 20–30	> 30
Gesamtstichprobe (n = 1324) ¹				
Ernährungsindex, Median (Spannweite)	7,5 (3,2–9,9)	15,5 (10,0–20,0)	24,0 (20,0–29,9)	33,8 (30,1–47,4)
N	185	564	443	132
Unterschied im mittleren systolischen Blutdruck (mmHg, 95%-Konfidenzintervall) zu Kategorie 1				
Modell 1	Referenz	1,2 (-1,8–4,3)	3,2 (0–6,3)	-0,4 (-4,5–3,7)
Modell 2	Referenz	0,7 (-2,3–3,8)	2,6 (-0,5–5,8)	-1,6 (-5,7–2,5)
Modell 3	Referenz	1,7 (-1,2–4,7)	3,7 (0,6–6,7)	-0,3 (-4,4–3,7)
Männer ohne Diagnosen, die mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten assoziiert sind (n = 874) ²				
Ernährungsindex, Median (Spannweite)	7,4 (3,2–9,9)	15,2 (10,0–19,9)	23,6 (20,0–29,9)	33,8 (30,4–46,9)
N	147	388	277	62
Unterschied im mittleren systolischen Blutdruck (mmHg, 95%-Konfidenzintervall) zu Kategorie 1				
Modell 1	Referenz	1,2 (-2,1–4,5)	1,7 (-1,8–5,1)	-2,6 (-7,8–2,5)
Modell 2	Referenz	1,0 (-2,3–4,2)	1,7 (-1,7–5,1)	-3,2 (-8,3–1,8)
Modell 3	Referenz	1,8 (-1,4–5,0)	2,4 (-0,9–5,8)	-1,5 (-6,6–3,5)

Die Unterschiede im systolischen Blutdruck sind nicht adjustiert (Modell 1), adjustiert für Alter (Jahre) (Modell 2), adjustiert für Alter, Alkoholkonsum (< 30, ≥ 30 g/d), Gesamtenergieaufnahme/Grundumsatz und Studie (DS1, DS2) (Modell 3). ¹ Ausgeschlossen sind die Männer mit fehlenden Daten für die Kovariablen (n = 5). ² Ausgeschlossen sind die Männer, die das Vorliegen eines der folgenden Merkmale berichtet hatten: prävalenter Herzinfarkt, prävalenter Diabetes, Einnahme eines Blutdrucksenkers, Einnahme eines Lipidsenkers, ärztlicher Rat zu nicht medikamentösen Maßnahmen gegen erhöhten Blutdruck, diätetische Behandlung erhöhter Blutfette, ärztlich verordnete Diät (n = 449) und die Männer mit fehlenden Daten für eines dieser Merkmale (n = 4) oder die Kovariablen (n = 5).

Tabelle 3.10 Unterschiede im mittleren diastolischen Blutdruck (95%-Konfidenzintervalle) über die vier Kategorien des Kardioprotektiven Ernährungsindex unter Männern im Alter von 45 bis 64 Jahren, MONICA-Augsburg-Querschnittsstudien 1984/85 und 1994/95

	Kategorien des Kardioprotektiven Ernährungsindex, Punkte			
	≤ 10	> 10–20	> 20–30	> 30
Gesamtstichprobe (n = 1324) ¹				
Ernährungsindex, Median (Spannweite)	7,5 (3,2–9,9)	15,5 (10,0–20,0)	24,0 (20,0–29,9)	33,8 (30,1–47,4)
N	185	564	443	132
Unterschied im mittleren diastolischen Blutdruck (mmHg, 95%-Konfidenzintervall) zu Kategorie 1				
Modell 1	Referenz	0,9 (-0,9–2,8)	2,3 (0,3–4,2)	-0,3 (-2,9–2,2)
Modell 2	Referenz	1,1 (-0,7–3,0)	2,4 (0,5–4,4)	-0,1 (-2,6–2,5)
Modell 3	Referenz	1,6 (-0,3–3,4)	2,9 (0,9–4,8)	0,5 (-2,0–3,0)
Männer ohne Diagnosen, die mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten assoziiert sind (n = 874) ²				
Ernährungsindex, Median (Spannweite)	7,4 (3,2–9,9)	15,2 (10,0–19,9)	23,6 (20,0–29,9)	33,8 (30,4–46,9)
N	147	388	277	62
Unterschied im mittleren diastolischen Blutdruck (mmHg, 95%-Konfidenzintervall) zu Kategorie 1				
Modell 1	Referenz	0,8 (-1,2–2,8)	1,8 (-0,3–3,9)	-1,6 (-4,7–1,5)
Modell 2	Referenz	0,9 (-1,1–2,9)	1,9 (-0,2–4,0)	-1,5 (-4,7–1,6)
Modell 3	Referenz	1,3 (-0,7–3,3)	2,3 (0,2–4,4)	-0,6 (-3,8–2,5)

Die Unterschiede im diastolischen Blutdruck sind nicht adjustiert (Modell 1), adjustiert für Alter (45–49, 50–54, 55–59, 60–64 Jahre) (Modell 2), adjustiert für Alter, Alkoholkonsum (< 30, ≥ 30 g/d), Gesamtenergieaufnahme/Grundumsatz und Studie (DS1, DS2) (Modell 3). ¹ Ausgeschlossen sind die Männer mit fehlenden Daten für die Kovariablen (n = 5). ² Ausgeschlossen sind die Männer, die das Vorliegen eines der folgenden Merkmale berichtet hatten: prävalenter Herzinfarkt, prävalenter Diabetes, Einnahme eines Blutdrucksenkers, Einnahme eines Lipidsenkens, ärztlicher Rat zu nicht medikamentösen Maßnahmen gegen erhöhten Blutdruck, diätetische Behandlung erhöhter Blutfette, ärztlich verordnete Diät (n = 449) und die Männer mit fehlenden Daten für eines dieser Merkmale (n = 4) oder die Kovariablen (n = 5).

Tabelle 3.11 Unterschiede im mittleren Blutdruck (95%-Konfidenzintervalle) über die vier Kategorien des Kardioprotektiven Ernährungsindex in Abhängigkeit von Alter und BMI unter Männern ohne Diagnosen, die mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten assoziiert sind

Ernährungsindex, Punkte	Systolischer Blutdruck		Diastolischer Blutdruck	
	< 55 Jahre	≥ 55 Jahre	< 55 Jahre	≥ 55 Jahre
	Unterschied im mittleren Blutdruck (mmHg, 95%-Konfidenzintervall) zu Kategorie 1			
≤ 10	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz
> 10–20	-0,3 (-4,5–3,9)	4,7 (-0,1–9,6)	0,9 (-1,7–3,5)	1,6 (-1,4–4,6)
> 20–30	1,3 (-3,1–5,8)	3,8 (-1,4–9,0)	2,7 (0–5,5)	1,5 (-1,7–4,7)
> 30	-7,8 (-15,1–0,5)	3,7 (-3,3–10,7)	-4,3 (-8,9–0,2)	2,3 (-2,0–6,6)
	Unterschied im mittleren Blutdruck (mmHg, 95%-Konfidenzintervall) zu Kategorie 1			
	< 27,5 kg/m ²	≥ 27,5 kg/m ²	< 27,5 kg/m ²	≥ 27,5 kg/m ²
≤ 10	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz
> 10–20	0,4 (-3,9–4,8)	3,4 (-1,2–8,1)	0,9 (-1,8–3,6)	1,8 (-1,1–4,7)
> 20–30	2,2 (-2,4–6,8)	2,5 (-2,4–7,4)	2,1 (-0,8–4,9)	2,4 (-0,7–5,4)
> 30	0,1 (-6,4–6,6)	-4,2 (-12,0–3,6)	0,5 (-3,6–4,5)	-2,3 (-7,1–2,6)

N = 874. Die Unterschiede im Blutdruck sind adjustiert für Alter (Jahre [systolischer Blutdruck], 45–49, 50–54, 55–59, 60–64 Jahre [diastolischer Blutdruck], in den Modellen mit Interaktionstermen aus Ernährungsindex und BMI), Alkoholkonsum (< 30, ≥ 30 g/d), Gesamtenergieaufnahme/Grundumsatz und Studie (DS1, DS2). Ausgeschlossen sind die Männer, die das Vorliegen eines der folgenden Merkmale berichtet hatten: prävalenter Herzinfarkt, prävalenter Diabetes, Einnahme eines Blutdrucksenkers, Einnahme eines Lipidsenkers, ärztlicher Rat zu nicht medikamentösen Maßnahmen gegen erhöhten Blutdruck, diätetische Behandlung erhöhter Blutfette, ärztlich verordnete Diät (n = 449) und die Männer mit fehlenden Daten für eines dieser Merkmale (n = 4) oder die Kovariablen (n = 5). P für die Interaktion zwischen Ernährungsindex und Alter: 0,11 (systolischer Blutdruck), 0,06 (diastolischer Blutdruck), p für die Interaktion zwischen Ernährungsindex und BMI: 0,37 (systolischer Blutdruck), 0,66 (diastolischer Blutdruck).

3.3.3 Assoziationen des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit dem Nicht-HDL-Cholesterol und dem HDL-Cholesterol

Im linearen Modell ohne Kovariablen hatten die Männer in Kategorie 4 des Ernährungsindex in der Tendenz ein niedrigeres Nicht-HDL-Cholesterol als die Referenzgruppe, während sich das Nicht-HDL-Cholesterol der Männer in den Kategorien 2 und 3 kaum von den Männern in Kategorie 1 unterschied (Tabelle 3.12). Die Adjustierung für das Alter veränderte die Parameterschätzer nicht wesentlich. Die weitere Kontrolle für den Rauchstatus, den Alkoholkonsum, die Gesamtenergieaufnahme im Verhältnis zum Grundumsatz und die Studie schwächte den Unterschied im Nicht-HDL-Cholesterol zwischen den Männern in den Kategorien 4 und 1 ab. Im Modell mit allen potentiellen Confoundern war der Ernährungsindex nicht mit dem Nicht-HDL-Cholesterol assoziiert. Die Regressionskoeffizienten waren nach der zusätzlichen Adjustierung für die Ausbildungsjahre mit den in Tabelle 3.12 (Modell 3) gezeigten vergleichbar (Daten nicht gezeigt). Die Adjustierung für den BMI beeinflusste die für Confounder adjustierten Unterschiede im Nicht-HDL-Cholesterol zwischen den Männern in Kategorie 1 und den ranghöheren Kategorien ebenso nicht wesentlich (Unterschied im mittleren Nicht-HDL-Cholesterol [mg/dl, 95%-Konfidenzintervall] zu Kategorie 1: 0,9 [-6,7–8,5] für Kategorie 2; 1,4 [-6,6–9,3] für Kategorie 3; -3,4 [-13,9–7,0] für Kategorie 4).

Der Ausschluss der Männer mit der Diagnose eines erhöhten Risikos für kardiovaskuläre Krankheiten vergrößerte den geschätzten Unterschied im Nicht-HDL-Cholesterol zwischen den Männern in den Kategorien 4 und 1 des Ernährungsindex in allen drei Modellen (Tabelle 3.12). In der Teilstichprobe hatten die Männer in Kategorie 4 nach Kontrolle für alle potentiellen Confounder ein mäßig niedrigeres Nicht-HDL-Cholesterol als die Referenzgruppe.

Im nicht adjustierten linearen Modell hatten die Männer in Kategorie 4 ein mäßig niedrigeres HDL-Cholesterol als die Männer in Kategorie 1 des Ernährungsindex, während sich das HDL-Cholesterol der Männer in den Kategorien 2 und 3 nicht von der Referenzgruppe unterschied (Tabelle 3.13). Die Adjustierung für das Alter sowie zusätzlich für die Lebensstilfaktoren und die Studie änderte diesen Befund nicht wesentlich. Auch die Aufnahme der Ausbildungsjahre in das Modell veränderte die Regressionskoeffizienten des Ernährungsindex kaum (Daten nicht gezeigt). Die Adjustierung für den BMI beeinflusste die für Confounder adjustierten Parameterschätzer ebenfalls nicht

nennenswert (Unterschied im mittleren HDL-Cholesterol [mg/dl, 95%-Konfidenzintervall] zu Kategorie 1: 0,2 [-2,1–2,6] für Kategorie 2; 0,0 [-2,5–2,4] für Kategorie 3; -3,1 [-6,4–0,1] für Kategorie 4).

Nach Ausschluss der Männer mit Diagnosen, die mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert sind, war der geschätzte Unterschied im HDL-Cholesterol zwischen den Männern in den Kategorien 4 und 1 des Ernährungsindex in allen drei Modellen geringer als in der Gesamtstichprobe (Tabelle 3.13).

Das Verhältnis von Gesamtcholesterol zu HDL-Cholesterol unterschied sich in der Gesamtstichprobe nach Adjustierung für potentielle Confounder zwischen den Männern in Kategorie 1 und den Männern in den ranghöheren Kategorien des Ernährungsindex nur geringfügig (Unterschied im mittleren Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol [95%-Konfidenzintervall] zu Kategorie 1: 0,04 [-0,31–0,38] für Kategorie 2; 0,18 [-0,18–0,54] für Kategorie 3; 0,19 [-0,28–0,67] für Kategorie 4). Nach Ausschluss der Männer mit der Diagnose eines erhöhten kardiovaskulären Risikos war das Verhältnis zwischen den Männern in unterschiedlichen Kategorien des Ernährungsindex vergleichbar (Unterschied im mittleren Verhältnis von Gesamt- zu HDL-Cholesterol [95%-Konfidenzintervall] zu Kategorie 1: 0,02 [-0,29–0,34] für Kategorie 2; 0,03 [-0,31–0,36] für Kategorie 3; -0,05 [-0,55–0,45] für Kategorie 4).

Nach Ausschluss der Männer mit Diagnosen, die mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert sind, schien die Assoziation des Ernährungsindex mit dem Nicht-HDL-Cholesterol mit dem Alter der Studienteilnehmer zu variieren (Tabelle 3.14). Unter den jüngeren Teilnehmern (45 bis 54 Jahre) hatten die Männer in Kategorie 4 gegenüber der Referenzgruppe ein stark erniedrigtes Nicht-HDL-Cholesterol, während der Ernährungsindex unter den älteren Teilnehmern (55 bis 64 Jahre) nicht mit dem Nicht-HDL-Cholesterol assoziiert war. Der beobachtete Unterschied in der Assoziation des Ernährungsindex mit dem Nicht-HDL-Cholesterol zwischen den Altersgruppen war jedoch nicht statistisch signifikant (p für Interaktion: 0,23). Die Assoziation des Ernährungsindex mit dem HDL-Cholesterol war vom Alter der Männer unabhängig (p für Interaktion: 0,74). In beiden Altersgruppen war das HDL-Cholesterol für höhere Werte des Ernährungsindex geringfügig niedriger. Unter den Teilnehmern mit geringerem BMI ($< 27,5 \text{ kg/m}^2$) war der Ernährungsindex ebenfalls in der Tendenz invers mit dem Nicht-HDL-Cholesterol assoziiert, wobei jedoch keine Dosisabhängigkeit zu beobach-

ten war. Unter den Personen mit höherem BMI ($\geq 27,5 \text{ kg/m}^2$) war der Ernährungsindex nicht mit dem Nicht-HDL-Cholesterol assoziiert. Der Ernährungsindex war nur bei Personen mit höherem BMI tendenziell invers mit dem HDL-Cholesterol assoziiert, während bei Personen mit geringerem BMI keine Beziehung zu erkennen war. Die Unterschiede in den Assoziationen des Ernährungsindex mit dem Serumcholesterol zwischen Männern mit unterschiedlichem BMI waren nicht statistisch signifikant (p für Interaktion: 0,20 für das Nicht-HDL-Cholesterol, 0,15 für das HDL-Cholesterol).

Tabelle 3.12 Unterschiede im mittleren Nicht-HDL-Cholesterol (95%-Konfidenzintervalle) über die vier Kategorien des Kardioprotektiven Ernährungsindex unter Männern im Alter von 45 bis 64 Jahren, MONICA-Augsburg-Querschnittsstudien 1984/85 und 1994/95

	Kategorien des Kardioprotektiven Ernährungsindex, Punkte			
	≤ 10	> 10–20	> 20–30	> 30
Gesamtstichprobe (n = 1310) ¹				
Ernährungsindex, Median (Spannweite)	7,5 (3,2–9,9)	15,5 (10,0–20,0)	24,0 (20,0–29,9)	33,8 (30,1–47,4)
N	184	559	438	129
Unterschied im mittleren Nicht-HDL-Cholesterol (mg/dl, 95%-Konfidenzintervall) zu Kategorie 1				
Modell 1	Referenz	-2,0 (-9,7–5,7)	-1,8 (-9,7–6,2)	-7,5 (-18,0–2,9)
Modell 2	Referenz	-1,9 (-9,7–5,8)	-1,7 (-9,7–6,2)	-7,8 (-18,2–2,7)
Modell 3	Referenz	1,1 (-6,6–8,8)	1,8 (-6,2–9,9)	-3,8 (-14,3–6,7)
Männer ohne Diagnosen, die mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten assoziiert sind (n = 869) ²				
Ernährungsindex, Median (Spannweite)	7,4 (3,2–9,9)	15,2 (10,0–19,9)	23,6 (20,0–29,9)	33,8 (30,4–46,9)
N	147	387	273	62
Unterschied im mittleren Nicht-HDL-Cholesterol (mg/dl, 95%-Konfidenzintervall) zu Kategorie 1				
Modell 1	Referenz	-2,7 (-11,2–5,8)	-4,3 (-13,3–4,7)	-13,0 (-26,3–0,3)
Modell 2	Referenz	-2,9 (-11,5–5,6)	-4,3 (-13,3–4,7)	-13,5 (-26,8–0,2)
Modell 3	Referenz	-0,3 (-8,7–8,2)	-0,8 (-9,8–8,3)	-8,3 (-21,7–5,1)

Die Unterschiede im Nicht-HDL-Cholesterol sind nicht adjustiert (Modell 1), adjustiert für Alter (45–49, 50–54, 55–59, 60–64 Jahre) (Modell 2), adjustiert für Alter, Zigarettenrauchen (Nie-Raucher, ehemalige Raucher, aktuelle Raucher), Alkoholkonsum (< 10, 10–< 30, ≥ 30 g/d), Gesamtenergieaufnahme/Grundumsatz und Studie (DS1, DS2) (Modell 3). ¹ Ausgeschlossen sind die Männer mit fehlenden Daten für das Serumcholesterol (n = 13) oder die Kovariablen (n = 5) und ein Ausreißer für das HDL-Cholesterol. ² Ausgeschlossen sind die Männer, die das Vorliegen eines der folgenden Merkmale berichtet hatten: prävalenter Herzinfarkt, prävalenter Diabetes, Einnahme eines Blutdrucksenkers, Einnahme eines Lipidsenkers, ärztlicher Rat zu nicht medikamentösen Maßnahmen gegen erhöhten Blutdruck, diätetische Behandlung erhöhter Blutfette, ärztlich verordnete Diät (n = 449), die Männer mit fehlenden Daten für eines dieser Merkmale (n = 4), das Serumcholesterol (n = 13) oder die Kovariablen (n = 5) und ein Ausreißer für das HDL-Cholesterol.

Tabelle 3.13 Unterschiede im mittleren HDL-Cholesterol (95%-Konfidenzintervalle) über die vier Kategorien des Kardioprotektiven Ernährungsindex unter Männern im Alter von 45 bis 64 Jahren, MONICA-Augsburg-Querschnittsstudien 1984/85 und 1994/95

	Kategorien des Kardioprotektiven Ernährungsindex, Punkte			
	≤ 10	> 10–20	> 20–30	> 30
Gesamtstichprobe (n = 1310) ¹				
Ernährungsindex, Median (Spannweite)	7,5 (3,2–9,9)	15,5 (10,0–20,0)	24,0 (20,0–29,9)	33,8 (30,1–47,4)
N	184	559	438	129
Unterschied im mittleren HDL-Cholesterol (mg/dl, 95%-Konfidenzintervall) zu Kategorie 1				
Modell 1	Referenz	0,7 (-1,8–3,2)	-0,3 (-2,9–2,2)	-3,5 (-6,9–0,2)
Modell 2	Referenz	0,7 (-1,8–3,2)	-0,3 (-2,9–2,2)	-3,5 (-6,9–0,2)
Modell 3	Referenz	-0,1 (-2,5–2,3)	-0,6 (-3,1–1,9)	-3,2 (-6,5–0,1)
Männer ohne Diagnosen, die mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten assoziiert sind (n = 869) ²				
Ernährungsindex, Median (Spannweite)	7,4 (3,2–9,9)	15,2 (10,0–19,9)	23,6 (20,0–29,9)	33,8 (30,4–46,9)
N	147	387	273	62
Unterschied im mittleren HDL-Cholesterol (mg/dl, 95%-Konfidenzintervall) zu Kategorie 1				
Modell 1	Referenz	0,4 (-2,5–3,3)	-0,1 (-3,2–2,9)	-1,8 (-6,3–2,7)
Modell 2	Referenz	0,4 (-2,5–3,3)	-0,1 (-3,1–2,9)	-1,9 (-6,4–2,7)
Modell 3	Referenz	-0,1 (-2,9–2,7)	-0,3 (-3,3–2,7)	-1,8 (-6,3–2,6)

Die Unterschiede im HDL-Cholesterol sind nicht adjustiert (Modell 1), adjustiert für Alter (45–49, 50–54, 55–59, 60–64 Jahre) (Modell 2), adjustiert für Alter, Zigarettenrauchen (Nie-Raucher, ehemalige Raucher, aktuelle Raucher), Alkoholkonsum (g/d), Gesamtenergieaufnahme/Grundumsatz und Studie (DS1, DS2) (Modell 3). ¹ Ausgeschlossen sind die Männer mit fehlenden Daten für das Serumcholesterol (n = 13) oder die Kovariablen (n = 5) und ein Ausreißer für das HDL-Cholesterol. ² Ausgeschlossen sind die Männer, die das Vorliegen eines der folgenden Merkmale berichtet hatten: prävalenter Herzinfarkt, prävalenter Diabetes, Einnahme eines Blutdrucksenkers, Einnahme eines Lipidsenkers, ärztlicher Rat zu nicht medikamentösen Maßnahmen gegen erhöhten Blutdruck, diätetische Behandlung erhöhter Blutfette, ärztlich verordnete Diät (n = 449), die Männer mit fehlenden Daten für eines dieser Merkmale (n = 4), das Serumcholesterol (n = 13) oder die Kovariablen (n = 5) und ein Ausreißer für das HDL-Cholesterol.

Tabelle 3.14 Unterschiede im mittleren Serumcholesterol (95%-Konfidenzintervalle) über die vier Kategorien des Kardioprotektiven Ernährungsindex in Abhängigkeit von Alter und BMI unter Männern ohne Diagnosen, die mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten assoziiert sind

Ernährungsindex, Punkte	Nicht-HDL-Cholesterol		HDL-Cholesterol	
	< 55 Jahre	≥ 55 Jahre	< 55 Jahre	≥ 55 Jahre
	Unterschied im mittleren Serumcholesterol (mg/dl, 95%-Konfidenzintervall) zu Kategorie 1			
≤ 10	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz
> 10–20	-0,2 (-11,3–10,9)	0,3 (-12,6–13,1)	0,1 (-3,6–3,8)	-0,4 (-4,7–3,9)
> 20–30	-3,3 (-15,0–8,5)	2,5 (-11,3–16,4)	0,8 (-3,2–4,7)	-1,9 (-6,6–2,7)
> 30	-21,7 (-41,1–2,3)	2,8 (-15,7–21,3)	-2,1 (-8,6–4,3)	-1,9 (-8,1–4,2)
	Unterschied im mittleren Serumcholesterol (mg/dl, 95%-Konfidenzintervall) zu Kategorie 1			
	< 27,5 kg/m ²	≥ 27,5 kg/m ²	< 27,5 kg/m ²	≥ 27,5 kg/m ²
≤ 10	Referenz	Referenz	Referenz	Referenz
> 10–20	-7,8 (-19,3–3,6)	8,7 (-3,6–21,1)	2,6 (-1,2–6,4)	-3,3 (-7,4–0,7)
> 20–30	-3,6 (-15,9–8,6)	2,2 (-10,8–15,3)	0,8 (-3,2–4,9)	-1,4 (-5,7–2,9)
> 30	-11,8 (-29,2–5,6)	-3,7 (-24,3–17,0)	-0,2 (-6,0–5,5)	-4,3 (-11,1–2,5)

N = 869. Die Unterschiede im Serumcholesterol sind adjustiert für Alter (45–49, 50–54, 55–59, 60–64 Jahre, in den Modellen mit Interaktionstermen aus Ernährungsindex und BMI), Zigarettenrauchen (Nie-Raucher, ehemalige Raucher, aktuelle Raucher), Alkoholkonsum (< 10, 10–< 30, ≥ 30 g/d [Nicht-HDL-Cholesterol], g/d [HDL-Cholesterol]), Gesamtenergieaufnahme/Grundumsatz und Studie (DS1, DS2). Ausgeschlossen sind die Männer, die das Vorliegen eines der folgenden Merkmale berichtet hatten: prävalenter Herzinfarkt, prävalenter Diabetes, Einnahme eines Blutdrucksenkers, Einnahme eines Lipidsenkers, ärztlicher Rat zu nicht medikamentösen Maßnahmen gegen erhöhten Blutdruck, diätetische Behandlung erhöhter Blutfette, ärztlich verordnete Diät (n = 449), die Männer mit fehlenden Daten für eines dieser Merkmale (n = 4), das Serumcholesterol (n = 13) oder die Kovariablen (n = 5) und ein Ausreißer für das HDL-Cholesterol. P für die Interaktion zwischen Ernährungsindex und Alter: 0,23 (Nicht-HDL-Cholesterol), 0,74 (HDL-Cholesterol), p für die Interaktion zwischen Ernährungsindex und BMI: 0,20 (Nicht-HDL-Cholesterol), 0,15 (HDL-Cholesterol).

3.4 Assoziation des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit der Inzidenz des AMI

3.4.1 Verteilung der Nachbeobachtungsdaten

Die Zeitdauer von der Basisuntersuchung bis zum Auftreten eines nicht tödlichen oder tödlichen AMI streute unter den Männern, die bei Studieneintritt noch keinen Myokardinfarkt erlitten hatten, zwischen 39 Tagen und 18,2 Jahren (Tabelle 3.15). Die zur Basisuntersuchung ereignisfreien Teilnehmer an der zweiten Ernährungsstudie wurden maximal 8,2 Jahre nachbeobachtet. Die Hälfte der Männer der Gesamtstichprobe stand bezüglich des Neuauftretens eines AMI bis zu 12,2 Jahren unter Beobachtung. Von den Teilnehmern an der ersten Ernährungsstudie wurde die Hälfte bis zu 17,5 Jahren nachbeobachtet, von den Teilnehmern an der zweiten Ernährungsstudie stand die Hälfte bis zu 7,8 Jahren unter Beobachtung.

Im Beobachtungszeitraum wurden in der Gesamtstichprobe 15691 Personenjahre akkumuliert und 136 Fälle eines inzidenten AMI registriert (Tabelle 3.16). Davon wurden über 12574 Personenjahre 118 Fälle unter den Teilnehmern an der ersten Ernährungsstudie erfasst.

Die Inzidenzdichte des AMI nahm über die vier Kategorien des Kardioprotektiven Ernährungsindex ab (Tabelle 3.17).

Tabelle 3.15 Verteilung der Überlebenszeit für einen inzidenten AMI unter Männern im Alter von 45 bis 64 Jahren zur Basisuntersuchung, MONICA/KORA-Augsburg-Kohortenstudie 1984 bis 2002

	Minimum	Maximum	Q10	Q25	Q50	Q75	Q90
Überlebenszeit für einen inzidenten AMI, Jahre							
Gesamtstichprobe	0,1 (39 d)	18,2	7,5	7,9	12,2	17,8	18,0
DS1	0,2 (62 d)	18,2	8,0	12,1	17,5	17,9	18,1
DS2	0,1 (39 d)	8,2	7,1	7,7	7,8	8,0	8,1

N = 1276 (Gesamtstichprobe), 861 (DS1), 415 (DS2). Die Männer traten in den Jahren 1984/85 (DS1) oder 1994/95 (DS2) in die Kohortenstudie ein. Ausgeschlossen sind die Männer mit einem prävalenten Herzinfarkt (n = 53, Gesamtstichprobe). Q_x = x%-Quantil

Tabelle 3.16 Personenjahre, Anzahlen der inzidenten AMI und Inzidenzdichten des AMI unter Männern im Alter von 45 bis 64 Jahren zur Basisuntersuchung, MONICA/KORA-Augsburg-Kohortenstudie 1984 bis 2002

	N	Personenjahre	Inzidenter AMI, n	Inzidenter AMI (n)/100000 Personenjahre
Gesamtstichprobe	1276	15691,2	136	867
DS1	861	12574,5	118	938
DS2	415	3116,6	18	578

Die Männer traten in den Jahren 1984/85 (DS1) oder 1994/95 (DS2) in die Kohortenstudie ein. Ausgeschlossen sind die Männer mit einem prävalenten Herzinfarkt (n = 53, Gesamtstichprobe).

Tabelle 3.17 Personenjahre, Anzahlen der inzidenten AMI und Inzidenzdichten des AMI für die vier Kategorien des Kardioprotektiven Ernährungsindex unter Männern im Alter von 45 bis 64 Jahren zur Basisuntersuchung, MONICA/KORA-Augsburg-Kohortenstudie 1984 bis 2002

	Kategorien des Kardioprotektiven Ernährungsindex, Punkte			
	≤ 10	> 10–20	> 20–30	> 30
Ernährungsindex, Median (Spannweite)	7,5 (3,2–9,9)	15,3 (10,0–20,0)	24,0 (20,0–29,9)	33,8 (30,1–47,4)
N	183	547	424	122
Personenjahre	2388,4	6838,3	5119,5	1345,0
Inzidenter AMI, n	24	65	40	7
Inzidenter AMI (n)/100000 Personenjahre	1005	950	781	520

N = 1276. Ausgeschlossen sind die Männer mit einem prävalenten Herzinfarkt (n = 53).

3.4.2 Assoziation des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit der Inzidenz des nicht tödlichen und tödlichen AMI

Im Cox-Modell nahm das nicht adjustierte relative Risiko für einen inzidenten AMI im Beobachtungszeitraum über die vier Stufen des Kardioprotektiven Ernährungsindex monoton ab (Tabelle 3.18). Die Adjustierung für das Alter zur Basisuntersuchung verstärkte die Tendenz einer inversen Assoziation des Ernährungsindex mit dem relativen Herzinfarkttrisiko leicht. Die zusätzliche Kontrolle für den Rauchstatus bei Studieneintritt hob die Tendenz einer monotonen Abnahme des relativen Herzinfarkttrisikos mit zunehmenden Werten des Ernährungsindex auf. Nach Adjustierung für Alter und Rauchstatus hatten die Männer in Kategorie 4 ein relatives Risiko für einen inzidenten nicht tödlichen oder tödlichen AMI von 0,60 (95%-Konfidenzintervall: 0,26–1,40) im Vergleich mit den Männern in Kategorie 1. Das relative Herzinfarkttrisiko für den Vergleich der Männer in den Kategorien 2 und 3 jeweils mit der Referenzgruppe war dagegen nicht reduziert.

Die Interaktion des Ernährungsindex mit der Diagnose eines hohen KHK-Risikos zur Basisuntersuchung erreichte keine statistische Signifikanz ($p = 0,18$). Die Punktschätzer für die Hazard Ratios wiesen jedoch auf eine Modifikation der Assoziation des Ernährungsindex mit der Herzinfarktinzidenz durch das KHK-Risiko bei Studieneintritt hin (Tabelle 3.19). Unter den Teilnehmern ohne der Diagnose eines hohen KHK-Risikos hatten die Männer in Kategorie 4 ein relatives Risiko für einen inzidenten AMI von 0,35 (95%-Konfidenzintervall: 0,10–1,17) im Vergleich mit den Männern in Kategorie 1, während das relative Herzinfarkttrisiko der Männer in den Kategorien 2 und 3 jeweils verglichen mit der Referenzgruppe kaum abgesenkt war. In der kleinen Gruppe der Männer mit hohem prävalenten KHK-Risiko ließen die Punktschätzer für die Hazard Ratios keine Beziehung des Ernährungsindex mit dem Herzinfarkttrisiko erkennen, die Präzision dieser Schätzer war jedoch äußerst gering.

Die Kontrolle für die Ausbildungsjahre und den Studieneintrittszeitraum wirkte sich nach Adjustierung für Alter und Rauchstatus sowie nach zusätzlicher Modellierung der Interaktion kaum auf die geschätzten Assoziationsmaße aus (Daten nicht gezeigt). Die Adjustierung für die zur Basisuntersuchung gemessenen Werte des BMI, des systolischen Blutdrucks, des Nicht-HDL-Cholesterols und des HDL-Cholesterols beeinflusste diese Schätzer ebenfalls nicht wesentlich (Daten nicht gezeigt).

Tabelle 3.18 Hazard Ratios (95%-Konfidenzintervalle) für einen inzidenten nicht tödlichen oder tödlichen AMI für die vier Kategorien des Kardioprotektiven Ernährungsindex unter Männern im Alter von 45 bis 64 Jahren zur Basisuntersuchung, MONICA/KORA-Augsburg-Kohortenstudie 1984 bis 2002

	Kategorien des Kardioprotektiven Ernährungsindex, Punkte			
	≤ 10	> 10–20	> 20–30	> 30
Ernährungsindex, Median (Spannweite)	7,5 (3,2–9,9)	15,3 (10,0–20,0)	24,0 (20,0–29,9)	33,8 (30,1–47,4)
Personen unter Risiko, n	181	542	418	119
Inzidenter AMI, n	24	64	39	7
Hazard Ratio (95%-Konfidenzintervall)				
Modell 1	1,00	0,93 (0,58–1,49)	0,77 (0,46–1,28)	0,53 (0,23–1,24)
Modell 2	1,00	0,88 (0,55–1,42)	0,76 (0,45–1,26)	0,46 (0,20–1,06)
Modell 3	1,00	1,03 (0,64–1,65)	0,97 (0,58–1,63)	0,60 (0,26–1,40)

N = 1260. Die Hazard Ratios sind nicht adjustiert (Modell 1), adjustiert für Alter (45–49, 50–54, 55–59, 60–64 Jahre) (Modell 2), adjustiert für Alter und Zigarettenrauchen (Nie-Raucher, ehemalige Raucher, aktuelle Raucher) (Modell 3). Ausgeschlossen sind die Männer mit einem prävalenten Herzinfarkt (n = 53) und mit fehlenden Daten für die Variablen der Überlebenszeitanalysen (n = 16).

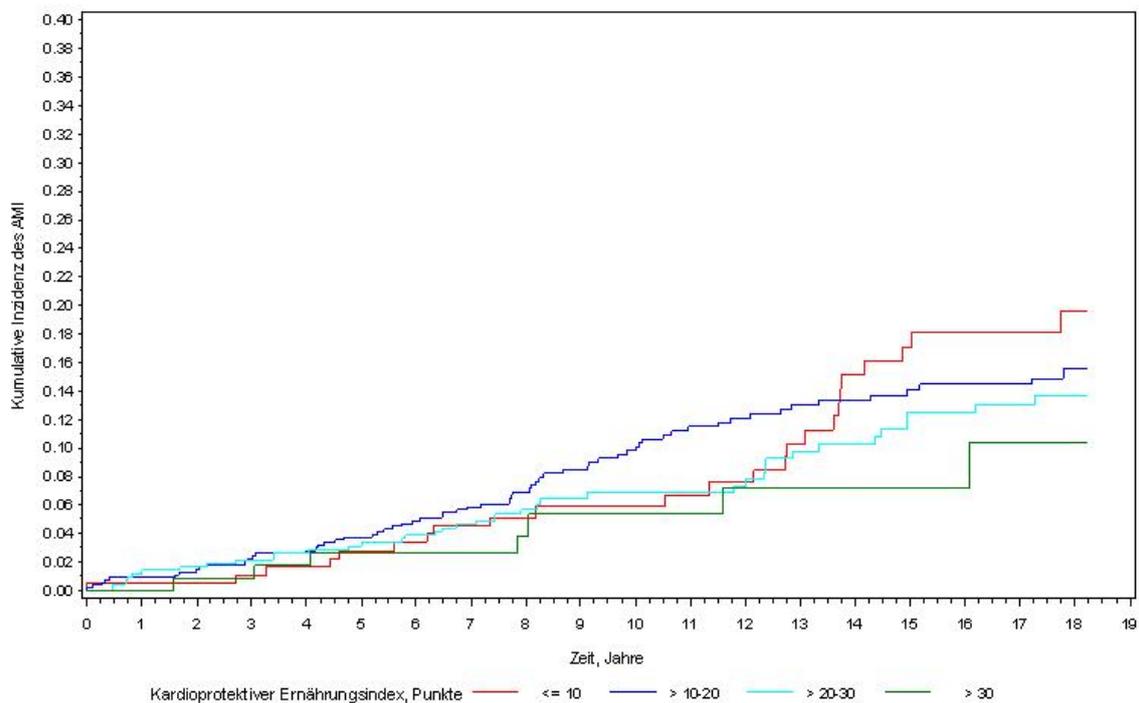
Tabelle 3.19 Hazard Ratios (95%-Konfidenzintervalle) für einen inzidenten nicht tödlichen oder tödlichen AMI für die vier Kategorien des Kardioprotektiven Ernährungsindex in Abhängigkeit vom KHK-Risiko zur Basisuntersuchung

	Kategorien des Kardioprotektiven Ernährungsindex, Punkte			
	≤ 10	> 10–20	> 20–30	> 30
Ernährungsindex, Median (Spannweite)	7,5 (3,2–9,9)	15,3 (10,0–20,0)	24,0 (20,0–29,9)	33,8 (30,1–47,4)
Männer ohne der Diagnose eines hohen KHK-Risikos zur Basisuntersuchung				
Personen unter Risiko, n	162	465	340	82
Inzidenter AMI, n	21	44	30	3
Hazard Ratio (95%-Konfidenzintervall)	1,00	0,85 (0,50–1,43)	0,95 (0,54–1,67)	0,35 (0,10–1,17)
Männer mit der Diagnose eines hohen KHK-Risikos zur Basisuntersuchung				
Personen unter Risiko, n	19	77	78	37
Inzidenter AMI, n	3	20	9	4
Hazard Ratio (95%-Konfidenzintervall)	1,00	2,06 (0,61–7,00)	1,04 (0,28–3,90)	1,28 (0,28–5,81)

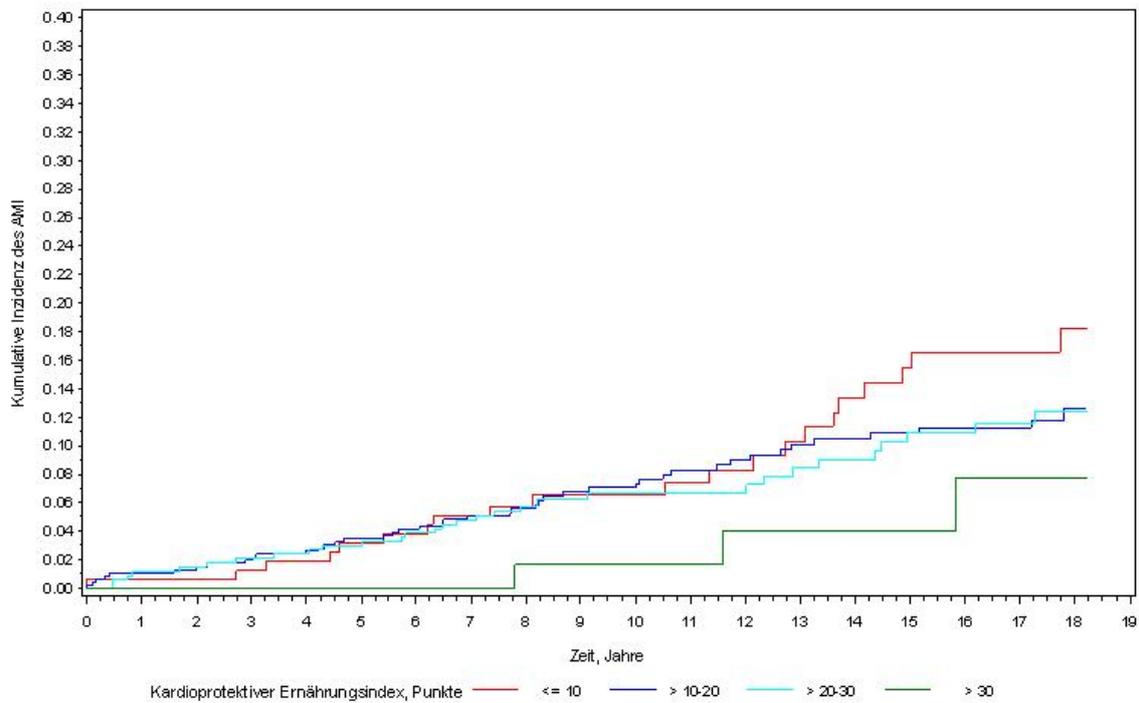
N = 1049 (Männer ohne der Diagnose eines hohen KHK-Risikos zur Basisuntersuchung), 211 (Männer mit der Diagnose eines hohen KHK-Risikos zur Basisuntersuchung). Die Diagnose eines hohen KHK-Risikos zur Basisuntersuchung ist definiert als das Vorliegen eines Diabetes, die Einnahme eines Blutdrucksenkers oder die Einnahme eines Lipidsenkers. Die Hazard Ratios sind adjustiert für Alter (45–49, 50–54, 55–59, 60–64 Jahre) und Zigarettenrauchen (Nie-Raucher, ehemalige Raucher, aktuelle Raucher). Ausgeschlossen sind die Männer mit einem prävalenten Herzinfarkt (n = 53, Gesamtstichprobe) und mit fehlenden Daten für die Variablen der Überlebenszeitanalysen (n = 16, Gesamtstichprobe). P für die Interaktion: 0,18.

Die nicht adjustierte kumulative Inzidenz des AMI schien zwischen den vier Kategorien des Ernährungsindex mit der Beobachtungszeit zu variieren. Sie unterschied sich in der Gesamtstichprobe bis zu einer Beobachtungszeit von etwa acht Jahren zwischen den vier Stufen des Ernährungsindex kaum (Abbildung 3.2A). Im Zeitraum von acht bis 13 Jahren entwickelte sich die Herzinfarktinzidenz in den Kategorien 1, 3 und 4 weiterhin ähnlich, während das Herzinfarktrisiko in Kategorie 2 stärker anstieg. Nach etwa 13 Jahren nahm die Herzinfarktinzidenz in Kategorie 1 relativ stark zu, die Kurve der Referenzgruppe kreuzte zu diesem Zeitpunkt die Kurve von Kategorie 2. Im Zeitraum von 13 bis 18 Jahren stellte sich der erwartete Abstand zwischen den kumulativen Inzidenzen in Kategorie 1 und den ranghöheren Kategorien des Ernährungsindex ein. Die Unterschiede in den Überlebenskurven zwischen den vier Kategorien des Ernährungsindex waren nicht statistisch signifikant ($p = 0,39$). Unter den Männern ohne der Diagnose eines hohen KHK-Risikos zur Basisuntersuchung war die kumulative Inzidenz des AMI in Kategorie 4 anders als in der Gesamtstichprobe zu allen Beobachtungszeiten geringer als in den rangniedrigeren Kategorien des Ernährungsindex (Abbildung 3.2B). Die Herzinfarktinzidenz in den Kategorien 2 und 3 war zu allen Beobachtungszeiten vergleichbar. Die Herzinfarktinzidenz in Kategorie 1 entwickelte sich bis zu einer Beobachtungszeit von etwa 13 Jahren ähnlich der Inzidenz in den Kategorien 2 und 3 und stieg danach auch in dieser Teilstichprobe stärker an. Im Zeitintervall von 13 bis 18 Jahren schienen sich die erwarteten Abstände zwischen den Überlebenskurven einzustellen. Die Unterschiede in den Überlebenskurven waren wiederum nicht statistisch signifikant ($p = 0,24$). In der kleinen Gruppe der Männer mit der Diagnose eines hohen Koronarrisikos waren die Verläufe der kumulativen Herzinfarktinzidenz nur eingeschränkt auswertbar (Abbildung 3.2C). Die Herzinfarktinzidenz in Kategorie 4 erreichte nach 8 Jahren ihr Maximum und war über den gesamten Beobachtungszeitraum mit dem Herzinfarktrisiko in Kategorie 3 etwa vergleichbar. Die kumulative Inzidenz in Kategorie 2 nahm im Zeitraum von acht bis 13 Jahren stärker zu als in den übrigen Gruppen. In Kategorie 1 trat der erste Herzinfarkt erst nach zehn Jahren auf. Für längere Beobachtungszeiten war die kumulative Inzidenz in den Kategorien 1 und 2 vergleichbar und höher als in den Kategorien 3 und 4. Die Unterschiede in den Überlebenskurven waren nicht statistisch signifikant ($p = 0,15$).

A



B



C

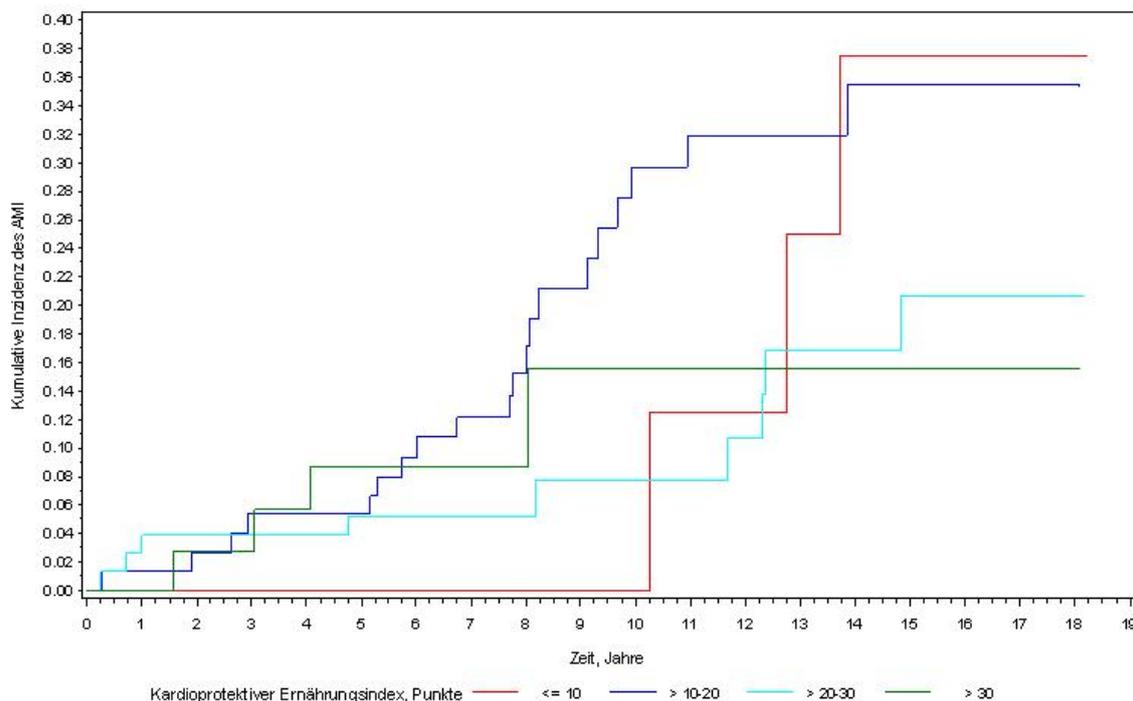


Abbildung 3.2 Nicht adjustierte Schätzer der kumulativen Inzidenz des AMI für die vier Kategorien des Kardioprotektiven Ernährungsindex in der Gesamtstichprobe (A), unter den Männern ohne der Diagnose eines hohen KHK-Risikos zur Basisuntersuchung (B) und unter den Männern mit der Diagnose eines hohen KHK-Risikos zur Basisuntersuchung (C)

N = 1260 (A), 1049 (B), 211 (B). Die Diagnose eines hohen KHK-Risikos zur Basisuntersuchung ist definiert als das Vorliegen eines Diabetes, die Einnahme eines Blutdrucksenkers oder die Einnahme eines Lipidsenkers. Ausgeschlossen sind die Männer mit einem prävalenten Herzinfarkt (n = 53, Gesamtstichprobe) und mit fehlenden Daten für die Variablen der Überlebenszeitanalysen (n = 16, Gesamtstichprobe).

In Cox-Modellen mit zeitabhängigen Variablen für den Ernährungsindex waren die Hazard Ratios nach Adjustierung für Confounder (Modell 3) und nach zusätzlicher Aufnahme der Interaktion des Index mit einem hohen prävalenten KHK-Risiko (Modell 4) nicht signifikant von der Beobachtungszeit abhängig ($p = 0,11$ [Modell 3], $p = 0,14$ [Modell 4]). Die Maximum-Likelihood-Schätzer der zeitabhängigen Variablen ($b < 0$ für alle drei Terme, $p < 0,10$ für Zeitvariablen der Indexkategorien 2 und 3) deuteten jedoch auf eine Zeitabhängigkeit der adjustierten Hazard Ratios für den Vergleich der ranghöheren Kategorien jeweils mit der Kategorie 1 des Index hin. Die Hazard Ratios schienen demnach mit zunehmender Beobachtungszeit tendenziell abzunehmen.

4 Diskussion

4.1 Hauptergebnisse

In meiner Dissertation untersuchte ich erstmals in einer deutschen Bevölkerung den potentiellen Nutzen der Adhärenz an ein hypothesenorientiert optimales Ernährungsmuster für die Prävention der kardiovaskulären Krankheiten.

Als Modell für ein optimales Ernährungsmuster für die Reduktion des kardiovaskulären Risikos entwickelte ich einen Ernährungsindex, der krankheitsrelevante Variabilität in der Fettsäurezusammensetzung der Kost, der Cholesterolaufnahme, der Zufuhr von α -Linolensäure sowie im Verzehr von Fisch, Gemüse und Obst, ballaststoffreichen Getreideprodukten und Nüssen erfasst.

Für die Analyse der Assoziationen meines Kardioprotektiven Ernährungsindex mit kardiovaskulären Hauptrisikofaktoren und der Inzidenz des AMI bei Männern im mittleren Alter aus der Region Augsburg bildete ich vier Kategorien der Exposition, die vermutlich biologisch relevante Unterschiede in der Kombination der Indexkomponenten diskriminieren. Ranghöhere Kategorien repräsentieren dabei *a priori* ein zunehmend besseres Ernährungsverhalten bezüglich der Kardioprävention.

Im Querschnitt hatten in der Gesamtstichprobe die Männer in den Kategorien 2 und 3 des Ernährungsindex jeweils einen höheren adjustierten systolischen und diastolischen Blutdruckmittelwert als die Männer in Kategorie 1, während sich der Blutdruck der Männer in Kategorie 4 nicht von der Referenzgruppe unterschied. Die Männer in Kategorie 4 hatten jedoch einen niedrigeren adjustierten HDL-Cholesterolmittelwert als die Männer in Kategorie 1. Der Ernährungsindex war nicht mit dem Nicht-HDL-Cholesterol assoziiert. Nach Ausschluss der Männer mit Hinweisen auf die Diagnose eines erhöhten Risikos für kardiovaskuläre Krankheiten hatten die jüngeren Personen in Kategorie 4 einen niedrigeren adjustierten systolischen und diastolischen Blutdruck sowie ein ebenfalls niedrigeres adjustiertes Nicht-HDL-Cholesterol als die Referenzgruppe; unter älteren Personen fand ich diese Assoziationen nicht.

Über einen Beobachtungszeitraum von im Median 12,2 Jahren hatten in der Gesamtstichprobe die Männer in Kategorie 4 des Ernährungsindex ein für Alter und Rauchstatus adjustiertes relatives Risiko für einen inzidenten nicht tödlichen oder tödlichen AMI von 0,60 mit einem 95%-Konfidenzintervall von 0,26 bis 1,40 im Vergleich

mit den Männern in Kategorie 1. Unter den Teilnehmern ohne Diagnose eines hohen KHK-Risikos bei Studieneintritt betrug das entsprechende relative Risiko 0,35 (0,10–1,17).

4.2 Interne Validität der Ergebnisse

Verschiedene methodische Faktoren können die Schätzer für die Assoziationen des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit den kardiovaskulären Risikofaktoren und der Inzidenz des AMI verzerrt und deren Präzision gemindert haben. Als Hauptquellen für eine Verzerrung der von mir geschätzten Assoziationsmaße sehe ich Fehler in der Ermittlung der Studienexposition und die unvollständige Kontrolle für Confounder, für eine unzureichende Präzision der Schätzer den geringen Stichprobenumfang an. Fehler in der Erhebung der Studienendpunkte können zum Gesamtfehler meiner Arbeit beigetragen haben, jedoch wahrscheinlich in vergleichsweise geringem Ausmaß.

4.2.1 Quellen für eine Verzerrung der geschätzten Assoziationsmaße

Fehler in der Ermittlung der üblichen Werte des Kardioprotektiven Ernährungsindex

In ernährungsepidemiologischen Studien gilt der übliche Verzehr eines Nahrungsfaktors als die konzeptionell interessierende Exposition (56). Der übliche Verzehr einer Person ist definiert als der mittlere Verzehr über eine längere Zeitperiode (56). In Bezug auf kardiovaskuläre Risikofaktoren kann der Verzehr über mehrere Wochen oder Monate, in Bezug auf die KHK der Verzehr über mehrere Jahre als relevantes Zeitfenster angenommen werden (92). Ich berechnete die individuellen Werte des Kardioprotektiven Ernährungsindex auf der Basis der Daten eines semiquantitativen Sieben-Tage-Protokolls. Das Protokoll erfasste Art und Menge (abgewogen oder geschätzt) aller Lebensmittel, die von den Studienteilnehmern an den ausgewählten Tagen verzehrt wurden. Fehler im Berichten des Lebensmittelverzehr, Änderungen des Essverhaltens während der Erhebungsphase, intraindividuelle Variabilität im Lebensmittelverzehr sowie Fehler in der Datenkodierung und in der Berechnung der Nährstoffaufnahmen können zu einer fehlerhaften Schätzung der üblichen Werte des Ernährungsindex geführt haben.

Das unvollständige Protokollieren der verzehrten Lebensmittel sowie Ungenauigkeiten im Schätzen der Portionsgrößen und in der Beschreibung der verzehrten Lebensmittel und Speisen können zu systematisch fehlerhaften Angaben von Menge und

Art des Lebensmittelverzehr an den sieben ausgewählten Tagen geführt haben (93). Die aufwändige Protokollierung und die damit verbundene intensive Beschäftigung mit der eigenen Ernährung können zudem eine Änderung des Essverhaltens im Erhebungszeitraum bewirkt haben (93). Der protokollierte Verzehr kann in diesem Fall den Verzehr an den Studientagen relativ genau abbilden, er weicht jedoch systematisch von dem ab, was verzehrt worden wäre, wenn die Person nicht an der Untersuchung teilgenommen hätte. Umfangreiche Maßnahmen zur Sicherung von Vollständigkeit und Genauigkeit des Protokollierens waren Bestandteil der Qualitätssicherung der Ernährungsstudien des MONICA-Projektes Augsburg (Abschnitt 2.2.2). Abweichungen vom üblichen Verzehr wurden ebenfalls erfragt, die Protokolltage mit angegebenen Abweichungen dann jedoch bei der Datenkodierung mitgeführt.

Die berichtete Gesamtenergieaufnahme ist ein Surrogat für die Gesamtmenge des Lebensmittelverzehr (56). Ein Fehlberichten der Energieaufnahme resultiert in fehlerhaften Informationen zum Verzehr der meisten Lebensmittel und Nährstoffe, da diese im Allgemeinen mit der Energiezufuhr korrelieren (56, 94). Die berichtete Energieaufnahme ist damit ein nützliches Maß für die Qualität der erhobenen Ernährungsdaten (56). Sie kann durch den direkten Vergleich mit dem gemessenen Energieverbrauch oder durch den Vergleich des geschätzten Verhältnisses von Energieaufnahme zu Grundumsatz mit Annahmen zum Energieverbrauch im Verhältnis zum Grundumsatz (Physical Activity Level [PAL]) für die Population validiert werden (56). Nach Messungen des Energieverbrauchs ist die Messung der Energieaufnahme mit Ernährungsprotokollen mit einem erheblichen systematischen Fehler behaftet. Demnach unterschätzen Wiegeprotokolle die tatsächliche Energieaufnahme im Mittel um 20% (93). Der Verzehr von Lebensmitteln wird dabei nicht insgesamt, sondern selektiv unterschätzt. Personen, die ihre Energiezufuhr unterberichten, tendieren dazu, den Verzehr ungesunder Lebensmittel unterzubereiten, den Verzehr gesunder Lebensmittel dagegen überzubereiten (56). Der systematische Fehler in der Messung der Energie- und damit in der Lebensmittelaufnahme ist zudem individuell unterschiedlich ausgeprägt. Das Alter, das relative Körpergewicht und das Einhalten spezieller Diäten – Merkmale, die mit dem kardiovaskulären Risiko assoziiert sind – sind mit dem Unterberichten der Energieaufnahme positiv assoziiert (56). Der Messfehler der Protokollmethode wird primär auf Fehler im Berichten des Verzehr zurückgeführt (93). Entsprechende Untersuchun-

gen zeigen jedoch auch, dass die Studienteilnehmer im Erhebungszeitraum weniger und anders, vor allem einfacher zusammengesetzte Speisen, als normalerweise essen (56). Die Validität der Schätzung des üblichen Verzehrs nimmt mit zunehmender Dauer der Protokollführung ab (95).

Das geschätzte Verhältnis von Gesamtenergieaufnahme zu Grundumsatz lag in der hier untersuchten Stichprobe im Median bei 1,39. Der Vergleich mit dem PAL-Referenzwert von 1,60 für Personen im Alter von 51 bis 65 Jahren (78) lässt eine deutliche Unterschätzung der insgesamt verzehrten Lebensmittelmenge mit der verwendeten Protokollmethode vermuten. Das Verhältnis von Energieaufnahme zu Grundumsatz war nicht mit dem Kardioprotektiven Ernährungsindex assoziiert. Die vergleichsweise hohe Variabilität und in Bezug auf die empfohlenen Mengen günstigen Verteilungen des Verzehrs von Fisch sowie von Gemüse und Obst sind dagegen konsistent mit einem selektiven Überschätzen des Verzehrs gesunder Lebensmittel. Der Kardioprotektive Ernährungsindex war übereinstimmend und stark positiv mit den Diagnosen eines Herzinfarktes und ungünstiger Werte für kardiovaskuläre Risikofaktoren assoziiert. Die starke Evidenz für günstige Effekte höherer Werte des Ernährungsindex auf die KHK und kardiovaskuläre Hauptrisikofaktoren (4) erfordert eine kritische Interpretation dieser Querschnittsassoziationen. Ich fand für die Männer mit der Diagnose eines erhöhten kardiovaskulären Risikos im Vergleich mit den übrigen Studienteilnehmern nämlich nicht nur höhere Werte des Ernährungsindex (Median 20,6 versus 17,5 Punkte), sondern auch eine geringere Energieaufnahme im Verhältnis zum Grundumsatz (Median 1,31 versus 1,43). Diese Beobachtung stützt die Vermutung, dass Diagnosen, die mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten assoziiert sind, zu einem stärkeren Fehlberichten oder Ändern der Ernährungsweise im Erhebungszeitraum in Richtung einer gesünderen Kost geführt haben. Eine Umstellung der langfristigen Ernährungsweise *vor* Studieneintritt als Folge von kardiovaskulärer Morbidität könnte die Befunde mit erklären. Die Pathogenese der KHK ist jedoch ein langfristiger, üblicherweise mehrere Jahrzehnte umfassender Prozess (96). Höhere Werte des Ernährungsindex bei Männern mit der Diagnose eines erhöhten KHK-Risikos zur Basisuntersuchung reflektieren damit selbst bei dauerhafter Ernährungsumstellung wahrscheinlich nicht die Exposition, die das Auftreten eines Herzinfarktes im Beobachtungszeitraum ursächlich beeinflusst hat. Ebenso ist es plausibel anzunehmen, dass bei Personen mit Bluthoch-

druck oder Dyslipidämie der Blutdruck und die Blutlipide auch bei einer langfristigen Kostumstellung ungünstiger verteilt bleiben als bei Personen mit stets normalen Werten. Eine tatsächliche Änderung der Ernährungsweise als Folge der Kenntnis einer KHK oder ungünstiger Werte für kardiovaskuläre Risikofaktoren kann damit ebenfalls als ein systematischer Fehler in der Erhebung des üblichen Verzehrs gewertet werden.

Für die stark positiven Beziehungen des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit Diagnosen, die mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten assoziiert sind, fand ich in der Literatur wenig übereinstimmende Beobachtungen. Studien zu Assoziationen von Ernährungsindizes mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder dem Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten berichteten diese Beziehungen häufig nicht. Die beschriebenen Zusammenhänge sind inkonsistent. Einige Autoren beobachteten positive Assoziationen von Ernährungsindizes mit der Prävalenz des Diabetes, der Hypertonie, der Hypercholesterolämie und der medikamentösen Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren (35, 36, 97-101). Die Unterschiede in den genannten Merkmalen über Kategorien der Exposition waren jedoch überwiegend gering. Andere Studien fanden keine Zusammenhänge zwischen der Adhärenz an gesunde Ernährungsmuster und den Diagnosen KHK, Diabetes, Hypertonie, Hypercholesterolämie, der Einnahme von Blutdrucksenkern oder Lipidsenkern (28, 102, 103). Unterschiede in den Merkmalen der Studienteilnehmer könnten die davon abweichenden Beobachtungen meiner Arbeit erklären. Kritische Personengruppen, insbesondere mit kardiovaskulären Krankheiten und Diabetes in der Anamnese, wurden in anderen Studien teilweise von vornherein ausgeschlossen. Mehrere Studien hatten besonders motivierte und vergleichsweise gesunde Teilnehmer (Angehörige von Gesundheitsberufen, Blutspender, Universitätsabsolventen) rekrutiert. Die MONICA-Augsburg-Ernährungsstudien beinhalteten dagegen Männer aus der Allgemeinbevölkerung im mittleren Lebensalter und mit relativ hohem mittlerem BMI. Das Alter und insbesondere der BMI sind mit einem systematischen Fehler in der Erhebung des üblichen Verzehrs assoziiert (56). Des Weiteren basierte die Expositionsermittlung in anderen Studien fast ausschließlich auf den Daten von Verzehrshäufigkeitsfragebögen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die hier verwendete prospektive und aufwändige Erhebungsmethode anfälliger für einen differentiellen Reporting Bias ist als die Abfrage der vergangenen Verzehrshäufigkeiten. Das Ernährungsprotokoll gilt jedoch als der Goldstandard unter den Methoden der

Verzehrserhebung (93). Tatsächlich ist die relative Validität der verschiedenen Ernährungserhebungsmethoden aber unzureichend untersucht (56).

Der Verzehr frei lebender Personen ist durch beträchtliche Schwankungen an verschiedenen Tagen gekennzeichnet (92). Die Erhebung des Verzehrs an nur wenigen Tagen und/oder über eine unzureichende Zeitspanne geht daher mit einem großen zufälligen Fehler in der Schätzung des üblichen Verzehrs einher (92). Im Allgemeinen ist die Erhebung des Verzehrs an drei bis vier Tagen in jeder der vier Jahreszeiten für eine gute Schätzung des üblichen Verzehrs notwendig (93). Die einmalige Erhebung des Verzehrs der Studienteilnehmer an sieben aufeinander folgenden Tagen hat daher wahrscheinlich die intraindividuelle Variabilität im Verzehr der Komponenten des Kardioprotektiven Ernährungsindex unzureichend erfasst und den üblichen Verzehr zur Basisuntersuchung nicht sehr präzise geschätzt. Der Ernährungserhebung bei Studieneintritt folgte im prospektiven Studienteil eine sehr lange Nachbeobachtungszeit von bis zu 18 Jahren, in der der Verzehr nicht wiederholt gemessen wurde. Die intraindividuelle Variabilität im Verzehr der Indexkomponenten im Beobachtungszeitraum blieb damit vollständig unberücksichtigt und hat die Präzision der Schätzung des üblichen Verzehrs zusätzlich gemindert. Ein präziser Schätzwert für den üblichen Verzehr eines Nahrungsbestandteils gilt jedoch in großen ernährungsepidemiologischen Studien generell als hypothetisch (56). In anderen Kohortenstudien, die Beziehungen von Ernährungsindizes mit dem Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten untersuchten, wurde aber die Ernährung bei längeren Beobachtungszeiten in einigen Fällen in kürzeren Abständen nacherhoben und die kumulative Exposition zur Schätzung der Risikobeziehungen verwendet (30, 35, 36, 97, 98).

Die in den Protokollen genannten Lebensmittel, Speisen und Verzehrsmengen wurden mit dem Bundeslebensmittelschlüssel kodiert. Die Energie- und Nährstoffzufuhr über die kodierten Lebensmittel wurde mit der Inhaltsstoffdatenbank des Bundeslebensmittelschlüssels berechnet. Dabei kann es zu Ungenauigkeiten bei der Eingabe der Protokolldaten, zur Auswahl falscher Codes für die protokollierten Lebensmittel oder zur fehlerhaften Kodierung der verzehrten Mengen gekommen sein (93). Die Inhaltsstoffdatenbank liefert zudem für jeden Nährstoff in jedem Lebensmittel nur einen einzigen Wert, der nicht repräsentativ für das vom Studienteilnehmer verzehrte Lebensmittel sein muss (93). Verschiedene Maßnahmen zielten auf die Reduktion von Eingabe- und

Kodierungsfehlern bei der Aufbereitung der Ernährungsdaten der MONICA-Augsburg-Studien ab (Abschnitt 2.2.2). Die Doppelkodierung einer Zufallsauswahl der Protokolle spricht zudem nicht für eine hohe Interkodierervariabilität für die Komponenten des Kardioprotektiven Ernährungsindex (54). Die Kodierung und Berechnung von Art und Menge des Verzehrs sind dennoch als weitere Quellen für systematische und zufällige Fehler in der Messung des üblichen Verzehrs der Komponenten des Ernährungsindex zu berücksichtigen.

Für die Schätzung der üblichen Werte des Kardioprotektiven Ernährungsindex auf der Basis des Sieben-Tage-Protokolls sind damit nach der Literatur und zum Teil eigenen deskriptiven Analysen sowohl systematische, differentielle Fehler als auch zufällige Fehler anzunehmen. Das Ausmaß dieser Fehler könnte demnach erheblich sein. Die Kombination von systematischem und zufälligem Fehler in der Ermittlung der Exposition kann die geschätzten Assoziationsmaße in schwer vorhersagbarer Richtung verzerrt haben (104). Auf Grund der Komplexität der Verzehrserhebung in Beobachtungsstudien sind ernste Messfehler mit den gegenwärtig verfügbaren Techniken jedoch kaum vermeidbar und müssen in der Datenanalyse und/oder -interpretation angemessen berücksichtigt werden (56, 104). In meinen Analysen versuchte ich, einen möglichen Bias auf Grund eines differentiellen Fehlers in der Erhebung des üblichen Verzehrs zu kontrollieren und ging dabei schrittweise vor. Die Ergebnisse dieser Analysen, die ich im inhaltlichen Teil genauer diskutiere, stützen die Annahme, dass die Schätzer für die Assoziationsmaße in der Gesamtstichprobe durch einen differentiellen Fehler in der Expositionsermittlung verzerrt worden sein könnten. Das Ausmaß dieser Verzerrungen ist hingegen schwer zu quantifizieren.

Fehler in der Erhebung der inzidenten AMI

Das Auftreten eines Herzinfarktes unter den Studienteilnehmern wurde über ein bevölkerungsbasiertes Herzinfarktregister erfasst. Mit der passiven Nachbeobachtung durch ein Krankheitsregister war der Verlust an Studienpersonen im Beobachtungszeitraum sehr gering (Abschnitt 2.2.6) und sehr wahrscheinlich von der Ernährungsweise unabhängig. Verluste im Beobachtungszeitraum sollten daher die Validität der geschätzten Assoziationsmaße nicht beeinträchtigt haben. Des Weiteren können die Untererfassung von Herzinfarkten durch das Register, der Einschluss von Fällen, die nach der MONICA-Falldefinition (Tabelle 2.4) nicht eindeutig zuordenbar waren und fehlerhafte

Selbstangaben zu prävalenten Herzinfarkten zu einer Fehlklassifikation der inzidenten Herzinfarkte geführt haben, die jedoch wiederum unabhängig von der Studienexposition gewesen sein sollte. Die nicht differentielle Fehlklassifikation eines dichotomen Endpunktes führt im Allgemeinen zu einer Unterschätzung relativer Assoziationsmaße (105). Der Fehler in der Erhebung der Herzinfarkte über das Augsburger Register ist jedoch ebenfalls sehr gering (Abschnitte 2.2.4, 2.2.6) und ein möglicher Einfluss auf die Schätzer für die Assoziation des Ernährungsindex mit der Inzidenz des AMI damit wahrscheinlich unerheblich.

In anderen Kohortenstudien wurden Krankheitsfälle häufig über die Kombination von selbstberichteten Ereignissen und anschließender ärztlicher Verifizierung des Krankheitsstatus erfasst. Selbstberichte der Zielkrankheit können aber mit der Ernährungsweise assoziiert sein und in der Folge einen Effekt entweder über- oder unterschätzen (105). Weiterhin können bei dieser Methode Verluste an Studienteilnehmern, sofern sie sowohl mit dem Expositions- als auch mit dem Krankheitsstatus assoziiert sind, die Validität der geschätzten Risikobeziehungen mindern (106).

Unvollständige Kontrolle für potentielle Confounder

Ernährungsmuster, die hypothesenorientiert eine hohe Ernährungsqualität messen, sind im Allgemeinen auch mit günstigeren Ausprägungen von soziodemographischen und Lebensstilfaktoren assoziiert (8). Damit geht ein erhebliches Potential für Confounding der Beziehungen von Ernährungsindizes mit dem Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten und physiologischen Risikofaktoren einher. Als potentielle Confounder der Assoziationen des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit Blutdruck, Serumcholesterol und der Inzidenz des Herzinfarktes wählte ich orientiert an der Evidenz zu den kausalen Beziehungen zwischen den Studienvariablen das Alter, das Zigarettenrauchen, den Alkoholkonsum, das Verhältnis von Gesamtenergieaufnahme zu Grundumsatz (Surrogat für die körperliche Aktivität insgesamt), die sportliche Aktivität (in Bezug auf den Blutdruck), den Partnerstatus (Surrogat für psychosoziale Faktoren, in Bezug auf das Herzinfarkttrisiko) und den Bildungsstand (in einer Sensitivitätsanalyse) aus. Zusätzlich nahm ich den Studienzeitpunkt in alle Modelle auf.

Meine deskriptiven Analysen bestätigten die aus der Literatur bekannten positiven Assoziationen von *a priori* gesunden Ernährungsmustern mit dem Alter, dem Bildungsstand, dem Nie-Rauchen, der Aufgabe des Rauchens und der Freizeitaktivität sowie die

inverse Assoziation mit dem gegenwärtigen Rauchen. Die Assoziationen von Ernährungsindizes mit dem Alkoholkonsum und der Gesamtenergieaufnahme sind über verschiedene Populationen inkonsistent. In meinen Daten nahm der Alkoholkonsum über die vier Stufen des Ernährungsindex ab, während sich das Verhältnis von Gesamtenergieaufnahme zu Grundumsatz zwischen den vier Indexkategorien nur geringfügig unterschied. Die Adjustierung für Alter und Lebensstilfaktoren beeinflusste die rohen Parameterschätzer des Ernährungsindex, insbesondere die tendenziell inversen Assoziationen mit dem Nicht-HDL-Cholesterol und der Herzinfarktinzidenz wurden abgeschwächt. Unvollständige Informationen zu möglichen Störfaktoren und Fehler in der Messung der vorhandenen Variablen können die Assoziationen des Ernährungsindex mit den kardiovaskulären Risikofaktoren und der Herzinfarktinzidenz jedoch auch nach Kontrolle für gemessene Confounder verzerrt haben.

Mein Datensatz enthielt keine direkten Informationen zu psychosozialen Faktoren, frühzeitig aufgetretenen kardiovaskulären Krankheiten bei Verwandten ersten Grades und der medizinischen Versorgung. Mögliche Störeffekte durch diese Determinanten der Studienendpunkte blieben damit bei der Schätzung der interessierenden Assoziationen unberücksichtigt.

Die Effekte des aktuellen Tabakrauchens auf das Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten sind abhängig von der täglich gerauchten Menge und der Dauer des Rauchens (58). Ebenso hängt die Wirkung des ehemaligen Rauchens von der Dauer der Aufgabe des Rauchens ab (58). Die Quantität und die Dauer des Rauchverhaltens berücksichtigte ich in meinen Analysen wegen fehlender Variablen in meinem Datensatz ebenfalls nicht. Dies kann die Ergebnisse zusätzlich verzerrt haben.

Der Sozialstatus beeinflusst das Auftreten kardiovaskulärer Krankheiten in der Bevölkerung erheblich, wahrscheinlich in wesentlichem Maße über Einflüsse auf die Ernährungsweise und andere Lebensstilfaktoren (58). Unter dieser Annahme könnten die Assoziationen eines Ernährungsmusters mit kardiovaskulären Zielgrößen mit der Adjustierung für den Sozialstatus unterschätzt werden, weshalb ich den Sozialstatus nicht in meine Hauptmodelle aufnahm. In Sensitivitätsanalysen verwies die Adjustierung für die Ausbildungsjahre, als ein übliches Surrogat für den Sozialstatus in Beobachtungsstudien, nicht auf Störeffekte des Sozialstatus, die über nicht erhobene Variablen und/oder fehlerhaft gemessene Lebensstilfaktoren vermittelt sein könnten. Der Bildungsabschluss

ist jedoch nur eine Komponente des Sozialstatus, andere Faktoren wie Beruf und Einkommen wurden nicht erfasst. Eine mögliche Verzerrung der geschätzten Assoziationsmaße durch andere Aspekte des Sozialstatus muss deshalb mit bedacht werden.

Zwischen den Teilnehmern der beiden Ernährungsstudien beobachtete ich Unterschiede im systolischen Blutdruck und im HDL-Cholesterol, die mit wachsenden Werten der physiologischen Variablen zunahmten. Dabei könnte es sich um systematische Messfehler gehandelt haben. Der höhere systolische Blutdruck in Kombination mit einem geringeren HDL-Cholesterol unter den Teilnehmern der zweiten Ernährungsstudie könnte andererseits auch einen säkularen Trend in den Risikofaktoren reflektieren (18, 19). Ein säkularer Trend in den Risikofaktoren ist aber angesichts der tendenziell günstigeren Verteilung des Ernährungsindex in den Jahren 1994/95 im Vergleich mit den Jahren 1984/85 wahrscheinlich nicht über Veränderungen in der Studienexposition vermittelt und sollte somit kontrolliert werden. Die Adjustierung für den Studienzeitpunkt beeinflusste meine Parameterschätzer nach Kontrolle für Lebensstilfaktoren kaum (Daten nicht gezeigt). Der Faktor Studie kann jedoch bei einem nicht konstanten Unterschied in Blutdruck und HDL-Cholesterol zwischen den Erhebungszeitpunkten inadäquat modelliert worden sein.

Das Körperfett zählt zu den stärksten Determinanten des kardiovaskulären Risikos (58). Eine Zunahme des Körperfettanteils wirkt sich ungünstig auf das KHK-Risiko und physiologische Risikofaktoren aus (58). Ich betrachtete das Körperfett als möglichen Mechanismus von Effekten des Ernährungsmusters auf Blutdruck, Serumcholesterol und das Herzinfarktrisiko (73). Im Gegensatz dazu wird das Körperfett in ernährungs-epidemiologischen Studien üblicherweise als Confounder behandelt und für den BMI adjustiert. Der Kardioprotektive Ernährungsindex war im Querschnitt in der Gesamtstichprobe nicht mit dem BMI assoziiert. Die Adjustierung für den BMI nach Kontrolle für Alter und Lebensstilfaktoren spricht nicht für das Gesamtfett als relevanten Mediator oder Confounder der geschätzten Beziehungen. Die Bauchfettmasse ist jedoch unabhängig und stärker als die Gesamtfettmasse mit dem kardiovaskulären Risiko assoziiert (58). Der Taillenumfang als Maß für das Bauchfett war bei den Studienteilnehmern nicht gemessen worden. Andererseits kenne ich keine starke Evidenz für einen kausalen Effekt des abdominalen Körperfetts auf die Ernährungsweise (unabhängig von einem Fehler in der Erhebung des Verzehrs), vielmehr erscheint mir der umgekehrt gerichtete

Effekt als das plausiblere Kausalmodell. Damit könnte die Adjustierung für den Tailenumfang in der Analyse der Assoziationen des Ernährungsmusters mit dem kardiovaskulären Risiko auch inadäquat sein.

Die Gesamtenergieaufnahme im Verhältnis zum Grundumsatz ist unter den Annahmen eines stabilen Körpergewichts (Energieaufnahme = Energieverbrauch) und einer validen Schätzung der Energieaufnahme ein Surrogat für das Niveau der körperlichen Aktivität insgesamt (56). Auf die erhebliche und differentielle Unterschätzung der Gesamtenergieaufnahme durch das Ernährungsprotokoll bin ich bereits eingegangen. Auch der übliche Alkoholkonsum scheint mit Protokollmethoden systematisch unterschätzt zu werden (107). Zusätzlich können zufällige Schwankungen im Alkoholkonsum, in der Gesamtenergieaufnahme und im Körpergewicht (Komponente des Verhältnisses von Gesamtenergieaufnahme zu Grundumsatz) auf Grund von intraindividuellem Variabilität und technischen Fehlern zu einer unpräzisen Messung potentiell wichtiger Confounder geführt haben. Der Zufallsfehler für die Erhebung des Alkoholkonsums und der Energieaufnahme mit einem Sieben-Tage-Protokoll sowie für eine Einzelmessung des Körpergewichts scheint über einen kürzeren Zeitraum nicht groß zu sein (93, 107, 108). Veränderungen im Alkoholkonsum, in der Energiezufuhr und im Körpergewicht über einen längeren Zeitraum könnten jedoch in der Längsschnittanalyse einen relevanten Zufallsfehler in der Schätzung der üblichen Werte der Confounder eingeführt haben.

Auch in anderen Studien, die Assoziationen von Ernährungsindizes mit Blutdruck, Serumcholesterol oder mit dem Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten untersuchten, wurde mehrheitlich für Alter, Rauchen (zum Teil unter Berücksichtigung von Menge und Dauer des Zigarettenkonsums), Alkoholkonsum (wenn nicht Element der Exposition), körperliche Aktivität und Bildungsstand adjustiert. Die Mehrzahl der Autoren behandelte zudem den BMI als Confounder. Im Gegensatz zu meinem Vorgehen wurde die körperliche Aktivität von anderen Autoren im Allgemeinen über Selbstangaben zur Freizeitaktivität oder zur körperlichen Aktivität insgesamt berücksichtigt. Häufig wurde zusätzlich für die Gesamtenergieaufnahme adjustiert. Sowohl die selbstberichtete Energiezufuhr als auch die selbstberichtete körperliche Aktivität gelten als stark fehlerbehaftet (94). Es gibt aber auch Hinweise, nach denen direkte Maße für die körperliche Aktivität valider sein könnten (109). In einigen prospektiven Studien wurde außerdem für die Diagnose ungünstiger Ausprägungen kardiovaskulärer Risikofaktoren zur Basisun-

tersuchung (Diabetes, Hypertonie, Hypercholesterolämie) adjustiert. Davon abweichend nahm ich in meiner Analyse in Bezug auf die Herzinfarktinzidenz eine Interaktion des Ernährungsindex mit der Diagnose eines hohen KHK-Risikos bei Studieneintritt an.

Zusammenfassend gehe ich davon aus, dass ich in meinen Analysen für die wichtigsten Confounder der Assoziationen eines kardiopräventiven Ernährungsmusters mit dem Herzinfarktisiko und physiologischen Risikofaktoren, wie sie aus der Literatur hervorgehen und im Wesentlichen auch in anderen Studien berücksichtigt wurden, kontrolliert habe. Dennoch können zusätzliche, hier nicht erfasste Confounder die geschätzten Assoziationsmaße in der erwarteten Richtung des Confoundings durch diese Variablen verzerrt haben. Inhärente Fehler in der Messung potentiell bedeutender Confounder, wie der Gesamtenergieaufnahme oder des Alkoholkonsums, können hingegen die Assoziationsmaße in kaum vorhersagbarer Richtung und möglicherweise erheblichem Ausmaß verfälscht haben (105). Die simultane Fehlklassifikation der Studienexposition kann diesen Effekt weiter verstärkt haben (105).

4.2.2 Quellen für eine unpräzise Schätzung der Assoziationsmaße

Unzureichender Stichprobenumfang

Beobachtungsstudien zu den Beziehungen von Ernährungsfaktoren mit dem Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten erfordern große Stichprobenumfänge, um diese Assoziationen mit ausreichender Präzision zu schätzen. Für Kohortenstudien zu Assoziationen der Ernährung mit dem Risiko selbst für relativ häufige Erkrankungen wie dem Myokardinfarkt sind zehntausende Teilnehmer nötig, um in einer angemessenen Beobachtungszeit eine ausreichende Anzahl von Fällen zu erhalten (110). Um im Querschnitt Beziehungen zwischen Nahrungsfaktoren mit physiologischen Risikofaktoren nachzuweisen, sind ebenfalls sehr große Stichproben erforderlich, da die interindividuelle Variabilität in den Risikofaktoren durch zahlreiche Faktoren und nur zu einem geringen Anteil durch die Ernährung bedingt ist (87).

Für meine Analysen standen mir die Daten von 1329 Teilnehmern der Ernährungsstudien des MONICA-Projektes Augsburg zur Verfügung. Die Daten waren ursprünglich erhoben worden, um das Ernährungsverhalten in der Studienpopulation zu beschreiben und um über einen Zehn-Jahres-Zeitraum Beziehungen zwischen Trends im Ernährungsverhalten und Trends im Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten über ver-

schiedene Zentren des internationalen MONICA-Projektes zu untersuchen (52, 53). Die Punktschätzer meiner Arbeit sind konsistent mit inversen Assoziationen des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit der Inzidenz des Herzinfarktes und in Subgruppen auch mit Blutdruck und Nicht-HDL-Cholesterol. Die weiten Konfidenzintervalle für diese Schätzer und die nicht signifikanten Ergebnisse der Tests auf Interaktionen verweisen jedoch auf einen unzureichenden Stichprobenumfang, um die geschätzten Zusammenhänge statistisch abzusichern. Die Personenzahlen in den Indexkategorien reichten demnach nicht aus, um die Assoziation des Ernährungsindex mit der Herzinfarktinzidenz mit ausreichender Präzision und Unterschiede in den untersuchten Assoziationen zwischen Subgruppen mit statistischer Signifikanz nachzuweisen.

Damit trägt meine Arbeit weniger zum Kenntnisstand bei als andere Studien, die wesentlich mehr Personen zur Verfügung hatten. In Kohortenstudien zu den Assoziationen von Ernährungsindizes mit dem Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten betragen die Teilnehmerzahlen überwiegend mehr als 20000 und wurden entsprechend hohe Ereigniszahlen erreicht (Tabelle 1.3, Kapitel 4.5). In diesen Studien wurden größtenteils moderate Risikobeziehungen, jedoch mit ausreichend engen Konfidenzintervallen geschätzt. In Querschnittsstudien zu den Assoziationen von Ernährungsindizes mit Blutdruck oder Serumcholesterol wurden überwiegend mehrere tausend bis zehntausend Personen eingeschlossen (Abschnitt 1.3.4, Kapitel 4.4). Darin wurden vielfach schwache, aber statistisch gesicherte Assoziationen gefunden. Trotz der höheren Präzision der Schätzer in anderen Studien könnte deren Validität durch Fehler in der Messung der Exposition und möglicherweise auch der Zielkrankheit sowie durch die unvollständige Kontrolle für potentielle Confounder ebenfalls nicht unerheblich gemindert worden sein.

Zufallsfehler in den Messungen von Blutdruck und Serumcholesterol

Blutdruck und Serumcholesterol werden in Beobachtungsstudien üblicherweise mit einem beträchtlichen Zufallsfehler gemessen, der aus technischen Messfehlern und tatsächlicher intraindividuelle Variabilität resultiert (2, 3, 108). Der Blutdruck wurde im MONICA-Projekt dreifach gemessen und die individuellen systolischen und diastolischen Blutdruckwerte als arithmetische Mittelwerte aus der zweiten und dritten Messung geschätzt. Die wiederholte Messung sollte den technischen Fehler der Blutdruckmessung minimiert haben. Das Gesamt- und HDL-Cholesterol wurde dagegen nur ein-

fach bestimmt, womit ein Zufallsfehler in der Messung des Serumcholesterols zu berücksichtigen ist. Blutdruck und Serumcholesterol wurden im MONICA-Projekt nur zu einem einzigen Zeitpunkt gemessen, was jedoch der üblichen Messung beider Variablen in Querschnittsstudien entspricht. Mit den einmaligen Messungen zur Basisuntersuchung sind aber die täglichen Schwankungen in den physiologischen Variablen nicht erfasst worden. Zufällige Fehler in der Messung der abhängigen Variablen verzerren Regressionskoeffizienten nicht, sie vergrößern jedoch den Standardfehler des Parameterschätzers (92). Zufallsfehler in den Messungen von Blutdruck und Serumcholesterol können damit zur statistischen Variabilität der in den Querschnittsanalysen geschätzten Assoziationsmaße beigetragen haben. Es ist jedoch nicht anzunehmen, dass diese Zufallsfehler größer als in anderen Querschnittsstudien sind und den Mangel an statistischer Sicherheit gegenüber diesen Studien erklären.

4.3 Prädiktive Validität des Kardioprotektiven Ernährungsindex

Ausgangspunkt meiner Analysen war die Entwicklung eines Ernährungsindex, der ein optimales Ernährungsmuster für die Reduktion des kardiovaskulären Risikos erfassen sollte. Die Bildung eines prädiktiven Ernährungsindex ist jedoch sehr komplex (26). Generell ungelöste Probleme und subjektive Entscheidungen auf den verschiedenen Stufen der Indexbildung sowie die Grenzen des verfügbaren Datensatzes können dabei die Validität des Kardioprotektiven Ernährungsindex als Risikogradient für kardiovaskuläre Krankheiten gemindert haben. Damit kann die Prädiktivkraft des Ernährungsindex für die Endpunkte meiner Untersuchungen, neben den zuvor diskutierten Aspekten (Kapitel 4.2), beeinflusst worden sein.

Theoretische Basis des Kardioprotektiven Ernährungsindex

Mit der Bildung des Kardioprotektiven Ernährungsindex verfolgte ich das Ziel, einen Risikogradienten spezifisch für die kardiovaskulären Krankheiten zu modellieren. Ich orientierte mich dabei weitgehend an der bestverfügbaren wissenschaftlichen Evidenz für die Assoziationen von Nahrungsfaktoren mit dem kardiovaskulären Risiko. Der Bericht der WHO aus dem Jahr 2003 (4) war die zum Zeitpunkt des Beginns meiner Forschungsarbeit aktuellste, umfassendste und nach standardisierten Kriterien vorgenommene Bewertung der Evidenz für die Assoziationen von Ernährungsfaktoren mit dem Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten. Für die adäquate Quantifizierung der Kompo-

nenten des Ernährungsindex ergänzte ich diese primäre Basis durch die Ergebnisse von aktuellen Meta-Analysen von Kohortenstudien und kontrollierten klinischen Studien (74, 75, 77).

Der Großteil der in Bezug auf das Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten und/oder kardiovaskuläre Risikofaktoren evaluierten Ernährungsindizes wurde mit dem Ziel entwickelt, die Qualität der Ernährung insgesamt zu messen (RFS (28), NRFS (29), HFI (31), HDI (33), DQI (72), HEI (111), Dietary Behavior Score [DBS] (112), FPI (47), DDS (46), Dietary Quality Score [DQS] (113), 2005 Dietary Guidelines for Americans Index [DGAII] (100), Dietary Guideline Index [DGI] (114)). Diese Indizes erfassen überwiegend die Übereinstimmung mit allgemeinen Ernährungsempfehlungen. Diese basieren jedoch nicht immer auf der bestverfügbaren Evidenz und repräsentieren nicht spezifisch die Determinanten der kardiovaskulären Krankheiten. Eine andere Gruppe von Ernährungsindizes misst die Adhärenz an die Merkmale der traditionellen mediterranen Ernährungsweise, für die inzwischen eine starke Evidenz für einen Zusammenhang mit dem Risiko für die KHK existiert (7) (originaler MDS (38), Varianten des originalen MDS (39, 49, 98, 99, 102, 103, 115)). Ein Mediterraner Ernährungsindex kann jedoch in Bevölkerungen außerhalb der Mittelmeerregion kein valides Abbild der wesentlichen Charakteristika der Referenzdiät – ein hoher Verzehr von Olivenöl und ein moderater Rotweinkonsum – sein. Erst in der neueren Literatur finden sich Ernährungsindizes, die spezifisch als Prädiktoren für die kardiovaskulären Krankheiten entwickelt wurden. Diese basieren auf publizierten Hypothesen zu den Beziehungen einzelner Lebensmittelgruppen mit dem Krankheitsrisiko (Healthy Diet Pattern Score [HDPS] (116), Dietary Risk Score [DRS] (117), Comprehensive Healthy Dietary Pattern [CHDP] (118)) oder auf den Merkmalen der blutdruckwirksamen DASH-Diät (DASH Score (44, 45, 97, 102, 119, 120)).

Die Evidenz für die Beziehungen von Ernährungsfaktoren mit dem Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten wandelt sich jedoch mit zunehmendem Datenmaterial aus epidemiologischen Studien, womit auch die prädiktive Validität des Kardioprotektiven Ernährungsindex abnimmt. Die strikte Orientierung an der wissenschaftlichen Evidenz wird zudem den Ernährungsgewohnheiten der Studienpopulation ebenfalls nicht gerecht, was die Validität meines Ernährungsindex als Maß für die Referenzdiät in der

untersuchten Stichprobe beeinträchtigt hat. Diesen Aspekt diskutiere ich am Ende dieses Kapitels noch genauer.

Auswahl der Komponenten des Kardioprotektiven Ernährungsindex

Als Komponenten des Kardioprotektiven Ernährungsindex wählte ich Nährstoffe und Lebensmittel aus, für die die Evidenz für eine Assoziation mit dem Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten im Jahr 2003 als überzeugend oder wahrscheinlich bewertet wurde (4): Linolsäure, Myristin- und Palmitinsäure, Cholesterol, α -Linolensäure, fetter Fisch, Gemüse und Obst, Vollkorngetreide und Nüsse.

Eine aktuelle Übersichtsarbeit, die die Stärke der Evidenz für kausale Assoziationen einzelner Nahrungsfaktoren mit dem Risiko für die KHK systematisch untersuchte, sieht dagegen für den Großteil der Komponenten des Kardioprotektiven Ernährungsindex keine starke Evidenz für eine Assoziation mit der dominierenden Herz-Kreislauf-Erkrankung (7). Eine starke Evidenz für eine Assoziation mit dem KHK-Risiko wird darin lediglich für Nüsse gesehen. Für Fisch, Gemüse und Obst sowie Vollkorngetreide wird die Evidenz in Bezug auf die KHK als moderat bewertet. Die Analyse ergab nur eine schwache Evidenz für mehrfach ungesättigte Fettsäuren, gesättigte Fettsäuren und α -Linolensäure sowie keine Evidenz für das Nahrungscholesterol bezüglich einer Assoziation mit der KHK. Die Bewertung der Evidenz in Bezug auf die mehrfach ungesättigten und gesättigten Fettsäuren könnte jedoch unangemessen gewesen sein, da nicht zwischen verschiedenen Vertretern mehrfach ungesättigter Fettsäuren (Linolsäure, α -Linolensäure, Eicosapentaen- und Docosahexaensäure) oder gesättigten Fettsäuren unterschiedlicher Kettenlänge differenziert wurde.

Nach der Evidenz aus dem Jahr 2003 (4) berücksichtigte ich einige einflussreiche Determinanten des Risikos für kardiovaskuläre Krankheiten auf Grund fehlender Informationen des Datensatzes oder übergeordneter präventiver Überlegungen nicht: *trans*-Fettsäuren, Natrium und einen moderaten Alkoholkonsum. Die neuere Literatur sieht zudem starke Hinweise auf einen ungünstigen Effekt einer höheren glykämischen Last auf das Koronarrisiko (7). Weiterhin sind Gemüse und Obst danach unabhängig voneinander mit dem KHK-Risiko assoziiert, womit sie als separate Komponenten eines Ernährungsindex berücksichtigt werden sollten.

Die ausgewählten Komponenten des Kardioprotektiven Ernährungsindex konnte ich mit den vorhandenen Variablen nicht in allen Fällen valide definieren. Die verfügbare

Variable zur Zufuhr von gesättigten Fettsäuren unterschied nicht zwischen den mittelkettigen Vertretern Myristin- und Palmitinsäure (überzeugende Risikofaktoren (4)) und der längerkettigen Stearinsäure (wahrscheinlich ohne Effekt auf das Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten (4)). Beim Fischverzehr konnte ich nicht zwischen fettem und magerem Fisch trennen, wobei hier jedoch auch in der Literatur nicht eindeutig differenziert wird (4, 7). Als Surrogat für den Verzehr von Vollkorngetreide verwendete ich den Verzehr von Getreideprodukten, die in der Studienpopulation wahrscheinlich die wichtigsten Quellen für Getreideballaststoffe sind. Der Verzehr von Vollkorn innerhalb der drei Lebensmittelgruppen ist jedoch unklar. Darüber hinaus könnten weitere Getreideprodukte, vermutlich aber nur für wenige Studienteilnehmer, bedeutende Ballaststoffquellen gewesen sein (Brötchen, Reis, Teigwaren, Weizenmehl). Die vorhandene Variable zum Nussverzehr enthielt auch gesalzene Nüsse. Die damit verbundene Natriumzufuhr ist positiv mit dem Risiko für einen Bluthochdruck assoziiert (4). Der Nussverzehr trug jedoch in der Stichprobe kaum zur Variabilität in den Werten des Kardioprotektiven Ernährungsindex bei, womit sich dieser Fehler nicht auf die Parameterschätzer meiner Arbeit ausgewirkt haben sollte.

Die Mehrzahl der in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko evaluierten Ernährungsindizes enthielt ebenfalls mehrfach ungesättigte Fettsäuren (bzw. einfach ungesättigte Fettsäuren, Mediterrane Ernährungsindizes) und gesättigte Fettsäuren (berücksichtigt über die anteiligen Aufnahmen, entsprechende Fettsäurequotienten oder relevante Lebensmittelgruppen), Gemüse und Obst (meist als separate Komponenten) und Getreideprodukte (insgesamt oder Vollkorn). Bezüglich der mehrfach ungesättigten Fettsäuren differenzierten andere Indizes jedoch nicht zwischen Vertretern der n-6- und n-3-Serie, obwohl diese unabhängig voneinander mit dem kardiovaskulären Risiko assoziiert sind (4). Dagegen wurden Fisch und Nüsse bisher nur selten, vor allem in der neueren Literatur, als separate Elemente eines Ernährungsindex aufgenommen (Fisch separate Komponente des RFS (29, 121), DQS, MDS, HDPS, CHDP, Nüsse separate Komponente des RFS (121), modifizierten MDS (98, 115), HDPS, CHDP). Einige Autoren berücksichtigten zusätzlich die Zufuhr von *trans*-Fettsäuren (AHEI, DGAI, HDPS), Natrium (DQI, HEI, DASH Scores (97, 119)) oder Alkohol (AHEI, DGAI, MDS (38, 49, 98, 99, 102, 103, 115), HDPS, CHDP) sowie den Verzehr von Milchprodukten (RFS, NRFS, DDS, DBS, HEI, MDS (38, 39, 49, 99, 102, 103), HDPS, DASH Scores) oder Fleisch

(NRFS, DBS, AHEI, MDS, HDPS, DRS, DASH Scores (45, 97)). Letztere Lebensmittelgruppen sind jedoch nach aktuellen Meta-Analysen nicht mit dem Risiko für die KHK oder kardiovaskuläre Krankheiten insgesamt assoziiert (7).

Interessanterweise sieht die neuere Literatur für die Mehrzahl der isoliert betrachteten Nahrungsfaktoren keine starke Evidenz für eine kausale Assoziation mit dem Risiko für die KHK, im Gegensatz zu Ernährungsmustern (7). Angesichts dessen hat der Ansatz, prädiktive Ernährungsmuster auf der Basis der Stärke der Evidenz für die Assoziationen einzelner Nährstoffe und/oder Lebensmittel mit dem Krankheitsrisiko zu definieren, möglicherweise seine Grenzen.

Quantifizierung der Komponenten des Kardioprotektiven Ernährungsindex

Für die Quantifizierung der Komponenten des Kardioprotektiven Ernährungsindex definierte ich obere und untere Grenzwerte. Dafür nutzte ich Informationen zu Verzehrsmengen, die in Bezug auf das Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten bei gesunden Personen am günstigsten bzw. am ungünstigsten sind (4, 74-78). Den Verzehr innerhalb dieser Grenzwerte maß ich auf einer metrischen Skala. Das entspricht den publizierten annähernd linearen Beziehungen der meisten Indexkomponenten mit dem Krankheitsrisiko innerhalb der Grenzwerte (74, 75, 77, 80, 81) und diskriminiert die interindividuelle Variabilität im Verzehr in den gewählten Grenzen maximal.

Bei der Wahl der Obergrenze stützte ich mich primär auf empfohlene Verzehrsmengen für die Prävention der kardiovaskulären Krankheiten (4, 76). Für die Nährstoffkomponenten, für die ein Mindestverzehr essentiell ist (Linolsäure, α -Linolensäure), legte ich die Untergrenzen orientiert am mittleren Bedarf der Population fest (78). Mit diesen Grenzwerten sind die wahren Beziehungen der Indexkomponenten mit dem Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten wahrscheinlich nicht valide abgebildet worden, mit Ausnahme des Fischverzehr, für den eine Risikoreduktion bezüglich der tödlichen KHK auf den Dosisbereich von 0 bis 25 g/d begrenzt zu sein scheint (74). Tatsächlich war der Anteil von Personen außerhalb der Grenzwerte jedoch gering, so dass der Fehler in der Quantifizierung der Komponenten keine großen Auswirkungen auf die geschätzten Assoziationsmaße gehabt haben sollte.

Berücksichtigt werden sollte auch, dass die Verwendung exakter Verzehrsmengen bei der Quantifizierung des Kardioprotektiven Ernährungsindex Informationen zu den absoluten Verzehrsmengen von Lebensmitteln und Nährstoffen erfordert, die nur aus

den aufwändigen Protokollmethoden verfügbar sind. Damit ist der Kardioprotektive Ernährungsindex für die Prädiktion des kardiovaskulären Risikos in großen bevölkerungsbasierten Untersuchungen, die auf die Erhebung relativer Informationen zum Verzehr zurückgreifen müssen, nicht direkt zu nutzen.

Die Autoren ähnlicher Studien quantifizierten die Indexkomponenten in vielen Fällen ebenfalls orientiert am empfohlenen Verzehr (HDI, DQI, HEI, DQS, DGAI, DGI, MSDPS, DASH Scores (102, 119)) und/oder subjektiv (RFS, NRFS, DDS, DBS, HFI, DQI, HEI, DQS); dabei gingen häufig auch Verzehrsmengen aus den Informationen von Häufigkeitsfragebögen in die Indexbildung ein. Alternativ wurden empirische Quantile (Mediane, Tertile, Quartile oder Quintile) als Grenzwerte für die Indexkomponenten bestimmt (MDS, HDPS, DRS, CHDP, DASH Score (45, 97)). Die damit diskriminierten Verzehrunterschiede können jedoch für das Krankheitsrisiko irrelevant sein und sind zwischen verschiedenen Populationen nicht vergleichbar. Der Verzehr der Nahrungsfaktoren wurde überwiegend auf einer dichotomen (RFS, NRFS, DDS, HFI, HDI, MDS, DASH Score (102)) oder ordinalen (DBS, DQI, DGAI, FPI, DQS, modifizierter MDS (99), HDPS, DRS, DASH Score (45, 97, 119)) Skala gemessen. Informationen zur Variabilität im Verzehr in Bezug auf das Krankheitsrisiko und in der Studienpopulation werden damit unzureichend genutzt. Nur selten wurden die Komponenten anderer Indizes auf einer metrischen Skala quantifiziert (HEI, AHEI, DGI, MSDPS, DASH Scores (44, 120)).

Energieadjustierung der Komponenten des Kardioprotektiven Ernährungsindex

Für die Messung des Verzehrs der Indexkomponenten verwendete ich relative Maße (Linolsäure, gesättigte Fettsäuren, α -Linolensäure) oder absolute Mengen (Cholesterol, Lebensmittelgruppen). Mein Vorgehen orientierte sich an den Empfehlungen zum Verzehr der einzelnen Nahrungskomponenten (4, 5, 70). Die Messung des absoluten Verzehrs kann jedoch zur Folge gehabt haben, dass Personen nur auf Grund einer höheren Energieaufnahme (auf Grund eines höheren Körpergewichts, einer höheren körperlichen Aktivität oder einer geringeren metabolischen Effizienz (94)), und damit einem höheren Verzehr der meisten Lebensmittel und Nährstoffe (94), höhere Punktzahlen des Kardioprotektiven Ernährungsindex erreichten. Damit kann die Kostzusammensetzung, die als die relevantere Exposition in ernährungs-epidemiologischen Studien angesehen wird, fehlerhaft eingestuft worden sein (94). Außerdem können dadurch die Assoziatio-

nen des Ernährungsindex mit kardiovaskulären Zielgrößen durch die körperliche Aktivität verzerrt worden sein (94).

Der Verzehr von Fisch sowie von Gemüse und Obst war in der Stichprobe jeweils nur schwach mit der Energiezufuhr korreliert (r_s : 0,04 für Fisch, 0,18 für Gemüse und Obst). Stärkere Korrelationen waren für ballaststoffreiche Getreideprodukte ($r_s = 0,29$) und Cholesterin ($r_s = 0,58$) zu beobachten. Der Ernährungsindex selbst war nicht monoton mit der Energiezufuhr assoziiert. Die geschätzte Assoziation des kardioprotektiven Ernährungsindex mit der Energiezufuhr könnte jedoch durch den systematischen Fehler in der Erhebung des üblichen Verzehrs ebenfalls beeinflusst worden sein.

Die Messung des Verzehrs in Abhängigkeit vom Energiebedarf ist in epidemiologischen Studien in Abwesenheit valider Maße weder für die Energiezufuhr noch für die körperliche Aktivität schwierig (94) und der damit assoziierte Fehler schwer kontrollierbar. Bei der Bildung anderer Ernährungsindizes für die Prädiktion des kardiovaskulären Risikos wurde ebenfalls die Nährstoffzufuhr über anteilige Maße, der Verzehr der Lebensmittelgruppen dagegen überwiegend in absoluten Mengen gemessen. Wenige Autoren bezogen den Lebensmittelverzehr auf die selbstberichtete Energiezufuhr (MDS (39, 99, 115)), auf alters- und geschlechtsspezifische Referenzwerte für die Energiezufuhr (HEI) oder auf Schätzwerte für den Gesamtenergiebedarf (DGAI).

Gewichtung der Komponenten des kardioprotektiven Ernährungsindex

Alle Komponenten nahm ich gleich gewichtet in den Ernährungsindex auf. Dieses Vorgehen vernachlässigt unterschiedlich starke Effekte der einzelnen Nahrungsfaktoren auf das Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten. Die Festlegung von Gewichtungsfaktoren bei der Bildung eines prädiktiven Ernährungsindex ist jedoch schwierig und in der Literatur bisher ungelöst (26). Die relativen Effekte der einzelnen Komponenten auf den interessierenden Endpunkt aus Meta-Analysen von Kohortenstudien könnten dafür herangezogen werden (26). Daraus abgeleitete Gewichtungsfaktoren berücksichtigen jedoch nicht die Korrelationen und Interaktionen zwischen den Nahrungskomponenten und damit einen wesentlichen Grund der Bildung von Ernährungsmustern in Beobachtungsstudien (6, 26).

Validität des Kardioprotektiven Ernährungsindex als Maß für die Referenzdiät

Entscheidungen bei der Bildung des Kardioprotektiven Ernährungsindex, die die Beziehungen der einzelnen Nahrungskomponenten mit dem Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten nicht korrekt wiedergeben, können die prädiktive Validität des Index beeinflusst haben. Zusätzlich kann die Verteilung der Indexkomponenten in der Stichprobe die Validität des Ernährungsindex als Maß für die Referenzdiät beeinträchtigt haben.

Die Variabilität war für die einzelnen Nahrungskomponenten in der Stichprobe sehr unterschiedlich. Während der Verzehr von Fisch sowie von Gemüse und Obst vergleichsweise breit gestreut war (möglicherweise mit bedingt durch ein Überschätzen des Verzehrs gesunder Lebensmittel (56)) und hierfür häufiger hohe Punktzahlen erzielt wurden, waren die Verteilungen anderer Komponenten zu relativ niedrigen Werten verschoben. Das betraf vor allem α -Linolensäure und Nüsse, für die nur einzelne Personen höhere Punktzahlen erreichten. In der Folge reflektierten höhere Punktzahlen des Kardioprotektiven Ernährungsindex in dieser Stichprobe vor allem einen höheren Verzehr von Fisch sowie von Gemüse und Obst, wogegen sich die Männer in den extremen Kategorien des Index nur mäßig im Fettsäurequotienten, in der Cholesterolzufuhr und im Verzehr ballaststoffreicher Getreideprodukte sowie kaum in der Zufuhr von α -Linolensäure und Nüssen unterschieden. Damit waren kritische Merkmale des kardiopräventiven Ernährungsmusters in der untersuchten Stichprobe nur eingeschränkt messbar. Eine Aussage zum Effekt der *Gesamtheit* der als kardioprotektiv bekannten Nahrungsfaktoren auf das Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten kann mit den vorhandenen Daten nicht getroffen werden.

Der Verzehr der Indexkomponenten war zudem auch in der höchsten Kategorie des Ernährungsindex, gemessen an den gewählten Obergrenzen, noch suboptimal, mit Ausnahme des Fischverzehrs. Höhere Werte des Kardioprotektiven Ernährungsindex reflektierten damit zwar die stärkere Adhärenz an die Referenzdiät (bzw. Teile davon), der mögliche Nutzen der *optimalen* Adhärenz an das kardiopräventive Ernährungsmuster konnte mit den Stichprobendaten jedoch nicht evaluiert werden.

Eine vergleichsweise geringe Variabilität in einigen Komponenten eines hypothesenorientierten Ernährungsmusters ist häufig anzutreffen. So wurden bei amerikanischen Frauen für extreme Quintile eines mediterranen Ernährungsindex, bei dessen Bildung die Mediane der Komponenten als Grenzwerte genutzt wurden, nur geringe

Unterschiede im Verhältnis von einfach ungesättigten Fettsäuren zu gesättigten Fettsäuren und im Alkoholkonsum beobachtet (98). Die Linkverschiebung von Ernährungsindizes auf der Basis optimaler Verzehrsmengen war jedoch in anderen Studien im Allgemeinen weniger ausgeprägt als in meiner Arbeit. In der Regel erreichte ein relevanter Anteil der Teilnehmer Werte nahe des theoretischen Maximums des Index (HEI (35, 36), AHEI (30), DGAI (100), DGI (114), DASH Score (119)). Sehr gering war dagegen auch die Adhärenz an die Empfehlungen der Mediterranen Ernährungspyramide in einer amerikanischen Bevölkerung (103).

Bei der Bildung meines Kardioprotektiven Ernährungsindex berücksichtigte ich mit der Spezifität für die Gruppe der Herz-Kreislauf-Krankheiten und der Orientierung an der bis dato bestverfügbaren Evidenz für die Assoziationen einzelner Nahrungskomponenten mit dem Krankheitsrisiko zwei wesentliche Schwachstellen existierender Ernährungsindizes. Damit sollte dieser *a priori* eine stärkere Prädiktivkraft für kardiovaskuläre Endpunkte besitzen als die bisher entwickelten Indizes. Einige inhärente Probleme bei der Bildung eines prädiktiven Ernährungsindex konnten jedoch auch von mir nicht gelöst werden. Dazu zählen der Wandel der Evidenz für die Beziehungen von Nahrungsfaktoren mit dem Krankheitsrisiko, fehlende und unspezifische Informationen eines Ernährungsdatensatzes zu alimentären Determinanten des kardiovaskulären Risikos, die Berücksichtigung von interindividuellen Unterschieden im Energiebedarf bei der Bewertung des Verzehrs der Einzelkomponenten und die Modellierung unterschiedlich starker Effekte der Indexkomponenten auf das Krankheitsrisiko. Hinzu kommen suboptimale Entscheidungen meinerseits bei der Quantifizierung der Indexkomponenten, wie sie jedoch auch von anderen Autoren im Allgemeinen nicht besser getroffen wurden. Schließlich kann die sehr variable und insgesamt ungünstige Verteilung der Einzelkomponenten in der hier untersuchten Stichprobe die Validität der Exposition gemindert haben. Die diskutierten Probleme der Indexbildung und der Datenbasis sollten die Prädiktivkraft des Kardioprotektiven Ernährungsindex für kardiovaskuläre Zielgrößen insgesamt abgeschwächt haben. Die gleichzeitige Anwesenheit von Fehlern in der Erhebung des üblichen Verzehrs der Indexkomponenten und die unvollständige Kontrolle von Confounding in multivariablen Modellen (Abschnitt 4.2.1) können dagegen letztendlich zu einer Unter- oder Überschätzung der Assoziationsmaße dieser Arbeit geführt haben. Die beobachteten günstigen Assoziationen des Kardioprotektiven Ernährungsindex

dex mit dem Herzinfarkttrisiko und in Subgruppen auch mit kardiovaskulären Hauptrisikofaktoren stützen jedoch die prädiktive Validität des Index. Die Defizite des Kardioprotektiven Ernährungsindex als Maß für ein optimales Ernährungsmuster bezüglich der Reduktion des kardiovaskulären Risikos müssen aber bei der Interpretation dieser Ergebnisse im Auge behalten werden.

4.4 Assoziationen des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit Blutdruck und Serumcholesterol

Der systolische und der diastolische Blutdruck sowie das Nicht-HDL-Cholesterol sind stark positiv mit der kardiovaskulären Mortalität assoziiert (2, 3), während höhere HDL-Cholesterolwerte mit einer geringeren Mortalität der KHK einhergehen (3). Die Querschnittsassoziationen des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit Blutdruck und Serumcholesterol in der Gesamtstichprobe zeigten nicht, dass das Ernährungsmuster über eine Senkung des Blutdrucks oder des Nicht-HDL-Cholesterols bzw. eine Erhöhung des HDL-Cholesterols das Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten senken könnte. Der Ernährungsindex war vielmehr ungünstig mit dem Blutdruck und dem HDL-Cholesterol assoziiert.

Weitergehende Analysen lassen jedoch vermuten, dass diese Beziehungen durch ein Fehlberichten oder eine Änderung der üblichen Ernährungsweise bei Männern mit der Kenntnis eines erhöhten Risikos für kardiovaskuläre Krankheiten beeinflusst worden sein könnten. Nach Ausschluss von Männern mit der Diagnose eines Herzinfarktes oder Diabetes sowie mit ärztlich behandelten Risikofaktoren fand ich nämlich die ungünstigen Beziehungen des Ernährungsindex mit Blutdruck und HDL-Cholesterol abgeschwächt. Zudem hatten nun die Männer in der höchsten Indexkategorie ein tendenziell niedrigeres Nicht-HDL-Cholesterol, unterschieden sich im prognostisch relevanteren Verhältnis von Gesamtcholesterol zu HDL-Cholesterol jedoch nicht von der Referenzgruppe. Damit fand ich auch auf dieser Stufe der Auswertung keine Hinweise darauf, dass Blutdruck oder Serumcholesterol mögliche Mediatoren eines protektiven Effekts des Ernährungsindex auf das Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten sein könnten.

Um weitere Merkmale, die die Erhebung des üblichen Verzehrs beeinflusst haben könnten, zu berücksichtigen, untersuchte ich auf einer dritten Stufe Abhängigkeiten der Querschnittsbeziehungen von weiteren Faktoren, die mit einem differentiellen Fehler in

der Erhebung der Exposition assoziiert sein könnten. Dabei beobachtete ich eine Modifikation der Assoziationen des Kardioprotektiven Ernährungsindex sowohl mit dem Blutdruck als auch mit dem Serumcholesterol durch das Alter der Studienteilnehmer. Unter jüngeren Personen hatten die Männer in Kategorie 4 einen deutlich niedrigeren systolischen und diastolischen Blutdruck als die Männer in Kategorie 1. Diese Personen hatten zudem ein stark niedrigeres Nicht-HDL-Cholesterol als die Referenzgruppe, eine parallele Erniedrigung im HDL-Cholesterol war schwach. Unter älteren Personen fand ich dagegen keine starken Beziehungen des Ernährungsindex mit Blutdruck oder Serumcholesterol. Diese Beobachtungen sprechen dafür, dass mögliche günstige Effekte des Ernährungsindex auf Blutdruck und Nicht-HDL-Cholesterol, die ein geringeres Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten vermitteln könnten, vor allem dann nachweisbar werden, wenn die Prävalenz von ernährungsbeeinflussenden Diagnosen noch gering ist.

Mögliche Effekte von hypothesenorientiert gesunden Ernährungsmustern auf Blutdruck und Serumcholesterol sind in den letzten Jahren in zahlreichen Beobachtungs- und Interventionsstudien untersucht worden. Ein Ernährungsmuster, das durch einen höheren Verzehr von Gemüse, Obst, Vollkorngetreide, Nüssen, fettarmen Milchprodukten und Fisch sowie einen eingeschränkten Verzehr von Fetten und Ölen, rotem Fleisch, Snacks und Süßigkeiten gekennzeichnet war, senkte in einer Interventionsstudie den systolischen und den diastolischen Blutdruck im Vergleich mit einer typisch amerikanischen Kost und einer Kost mit höherem Verzehr nur von pflanzlichen Lebensmitteln (43). Nachfolgend lieferten mehrere Kohortenstudien Evidenz für die blutdrucksenkende Wirkung der langfristigen Adhärenz an das nach der Interventionsstudie benannte DASH-Ernährungsmuster. Verschiedene Ernährungsindizes, die alle den höheren Verzehr der Schlüsselmerkmale Gemüse, Obst und Milchprodukte sowie variabel weitere Merkmale der DASH-Diät erfassten, waren in verschiedenen Populationen invers mit der Inzidenz der Hypertonie oder altersabhängigen Blutdruckänderungen assoziiert (44, 45, 102, 122), mit kaum abweichenden Beobachtungen (119). Im Gegensatz zur DASH-Diät, die mit einer geringeren Aufnahme von gesättigtem Fett, einfach ungesättigtem Fett und Gesamtfett einhergeht, ist das Mediterrane Ernährungsmuster durch eine hohe Aufnahme von einfach ungesättigtem Fett (aus Olivenöl), eine moderat hohe Gesamtfettzufuhr und zusätzlich davon abweichend durch einen eingeschränkten Milchkonsum und einen moderaten Alkoholkonsum charakterisiert. In Interventionsstudien senkte die

Modifikation der Kost in Richtung eines mediterranen Ernährungsmusters den Blutdruck im Vergleich mit üblichen gesunden Diäten (123, 124), jedoch trat ein solcher Effekt nicht immer auf (125). Inkonsistente Ergebnisse liefern auch Beobachtungsstudien. Ein MDS, der in einer griechischen Kohortenstudie prädiktiv für die Mortalität der KHK war (38), war im Querschnitt schwach invers mit dem Blutdruck assoziiert (48). Ein identisch definierter MDS war in einer spanischen Kohortenstudie invers mit altersabhängigen Blutdruckänderungen assoziiert (101). Er war jedoch in dieser Population nicht prädiktiv für die Inzidenz der Hypertonie (101), ebenso nicht Varianten des MDS (102). Eine weitere Definition eines mediterranen Ernährungsmusters war im Längsschnitt bei Amerikanern ebenfalls nicht mit dem Blutdruck assoziiert (103). Weitere Untersuchungen sprechen für einen blutdrucksenkenden Effekt eines höheren Verzehrs von pflanzlichen Lebensmitteln allein (43, 45). Des Weiteren waren verschiedene Ernährungsindizes, die auf Ernährungsempfehlungen basierten (RFS, DDS, FPI, DGAI, DGI), in Querschnittsstudien invers mit dem Blutdruck assoziiert (46, 47, 100, 114). Für andere Ernährungsindizes auf der Basis von Ernährungsempfehlungen (HEI, DQS) oder von Hypothesen zu Beziehungen des Lebensmittelverzehrs mit dem Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten (CHDP) wurden dagegen im Querschnitt keine Assoziationen mit dem Blutdruck beobachtet (46, 113, 118). Eine Studie verglich verschiedene Ernährungsindizes (RFS, HEI, AHEI) als Prädiktoren der Inzidenz der Hypertonie und fand ebenfalls keine günstigen Effekte der Übereinstimmung mit empfehlenswerten Ernährungsmustern auf den Blutdruck (102).

Experimentelle Evidenz spricht für einen günstigen Gesamteffekt der mediterranen Kost auf das Serumcholesterol. Eine Steigerung des Verzehrs von Lebensmitteln der traditionellen mediterranen Diät senkte das Gesamtcholesterol und/oder erhöhte das HDL-Cholesterol im Vergleich mit gesunden Kontrolldiäten (123-125). Aus Beobachtungsstudien gibt es dagegen bisher wenig Hinweise für eine Modulation des Serumcholesteroles durch die Adhärenz an ein mediterranes Ernährungsmuster (49, 103). Die DASH-Diät senkte im Vergleich mit einer üblichen amerikanischen Kost sowohl das LDL-Cholesterol als auch das HDL-Cholesterol (126). Ein höherer Verzehr nur von pflanzlichen Lebensmitteln hatte ebenfalls keine günstigen Nettoeffekte auf das Lipoproteinprofil (126, 127). Dagegen senkte eine Modifikation der Kost in Richtung eines höheren Verzehrs von Gemüse, Obst, Fisch und pflanzlichen Ölen sowie einer

geringeren Zufuhr von gesättigtem Fett und Cholesterol das Gesamtcholesterol, ohne das HDL-Cholesterol zu beeinflussen (125). In Querschnittsstudien waren einfache Maße für qualitative Aspekte des Verzehrs empfohlener Lebensmittel (RFS, DDS, FPI, DQS) invers mit dem LDL-Cholesterol und/oder Gesamtcholesterol, nicht signifikant dagegen mit dem HDL-Cholesterol assoziiert (46, 47, 113). Komplexere, quantitative Indikatoren für die Übereinstimmung mit Ernährungsempfehlungen (HEI, DGI) waren sowohl mit dem LDL-Cholesterol als auch mit dem HDL-Cholesterol invers assoziiert (46, 114). Ein Index, der auf der Evidenz für Assoziationen des Lebensmittelverzehrs mit kardiovaskulären Krankheiten basierte (CHDP), war im Querschnitt selektiv positiv mit dem HDL-Cholesterol assoziiert (118).

Zusammenfassend kann nach der vorhandenen Evidenz aus Interventions- und Beobachtungsstudien ein Ernährungsmuster auf der Basis pflanzlicher Lebensmittel (Gemüse, Obst, Vollkorngetreide, Nüsse) den Blutdruck senken. Der Einschluss eines höheren Verzehrs von Milchprodukten und Fisch sowie eines geringeren Verzehrs von rotem Fleisch und Lebensmitteln mit hohem Gehalt an gesättigtem Fett scheint das prä-diktive Potential eines pflanzlich basierten Ernährungsmusters bezüglich des Blutdrucks zu verstärken. Vor allem experimentelle Studien sprechen dafür, dass ein höherer Verzehr von nährstoffreichen pflanzlichen Lebensmitteln und Fisch, kombiniert mit dem gezielten Austausch von gesättigtem Fett durch ungesättigtes Fett, das Serumcholesterolprofil günstig beeinflussen kann.

Die günstigen Assoziationen des Kardioprotektiven Ernährungsindex sowohl mit dem Blutdruck als auch mit dem Nicht-HDL-Cholesterol bei jüngeren Männern ohne Hinweisen auf die Diagnose eines erhöhten kardiovaskulären Risikos werden durch die Evidenz für die Beziehungen hypothesenorientierter Ernährungsmuster mit Blutdruck und Serumcholesterol gestützt. Der Kardioprotektive Ernährungsindex kombiniert den höheren Verzehr von nährstoffreichen pflanzlichen Lebensmitteln und Fisch sowie den Austausch von gesättigten Fettsäuren durch mehrfach ungesättigte Fettsäuren. Der Verzehr über die vier Stufen des Index spricht für die zunehmende Adhärenz an ein Ernährungsmuster mit diesen Schlüsselmerkmalen in der Gesamtstichprobe und auch in der Teilstichprobe der jüngeren Männer mit günstigerem kardiovaskulärem Risikofaktorenprofil (Daten nachfolgend zum Teil berichtet). Parallel waren in beiden Kollektiven eine

Abnahme des Verzehrs von Fleisch und ein Anstieg des Verzehrs von Milchprodukten (vor allem von Käse und Quark) über die vier Indexkategorien zu beobachten.

Die Ergebnisse in Bezug auf mögliche Effekte des Ernährungsindex auf Blutdruck und Serumcholesterol müssen jedoch vorsichtig interpretiert werden. Zum einen erlaubt das Querschnittsdesign auch nach Kontrolle für einen möglichen differentiellen Fehler in der Erhebung der Exposition keine Rückschlüsse auf kausale Beziehungen. Zum anderen fand ich die erwarteten Assoziationen nur in einer relativ kleinen Teilstichprobe. Allerdings kann davon ausgegangen werden, dass das Studiendesign problematisch ist, wenn für die Studienpopulation insgesamt eine valide Antwort auf die Forschungsfrage erhalten werden soll (110). Die beobachteten Unterschiede in den interessierenden Assoziationen zwischen den Altersgruppen – im Sinne einer Interaktion – waren zudem auf einem konventionellen Testniveau nicht statistisch signifikant und könnten damit auch zufällig zustande gekommen sein. Die Stärke und Konsistenz der Unterschiede lässt mich jedoch annehmen, dass dies primär auf den geringen Stichprobenumfang zurückzuführen sein dürfte und diese Unterschiede im Sinne meiner Arbeitshypothese als bestätigend eingeschätzt werden sollten.

Auch die Beziehungen der einzelnen Indexkomponenten mit Blutdruck und Serumcholesterol stützen die beobachteten Assoziationen des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit den physiologischen Risikofaktoren unter jüngeren Männern ohne Hinweisen auf die Diagnose eines erhöhten kardiovaskulären Risikos. Die inverse Assoziation des Ernährungsindex mit dem Blutdruck könnte insbesondere auf einem höheren Verzehr von Gemüse und Obst beruhen. In Kohortenstudien war ein höherer Verzehr von Gemüse und Obst nahezu konsistent mit einem geringeren altersabhängigen Blutdruckanstieg assoziiert (45, 120, 128, 129). Interventionsstudien bestätigten den blutdrucksenkenden Effekt eines gesteigerten Verzehrs von Gemüse und Obst (43, 130). Der in der Teilstichprobe geschätzte Unterschied im Verzehr von Gemüse und Obst zwischen den Männern in den extremen Kategorien des Ernährungsindex (245 g/d) entspricht (120) bzw. überschreitet (129, 130) den Unterschied, der in anderen Studien mit einer Blutdrucksenkung assoziiert war. Darüber hinaus könnte ein höherer Verzehr von ballaststoffreichen Getreideprodukten die inverse Assoziation des Ernährungsindex mit dem Blutdruck vermittelt haben. In prospektiven Beobachtungsstudien war ein höherer Verzehr von Vollkorngetreide übereinstimmend mit einem geringeren Blutdruckanstieg

oder einer geringeren Inzidenz der Hypertonie assoziiert (45, 128, 131). In Interventionsstudien von relativ kurzer Dauer konnte dagegen kein Effekt einer Steigerung des Verzehrs von Vollkornprodukten auf den Blutdruck gesunder Personen nachgewiesen werden (132, 133). Für andere Komponenten des Ernährungsindex gibt es aus Kohortenstudien und/oder Interventionsstudien keine oder nur schwache Evidenz für Effekte auf den Blutdruck. In Interventionsstudien senkte der gesteigerte Verzehr von sowohl fettem Fisch (134) als auch magerem Fisch (135) den Blutdruck, allerdings in Dosen deutlich oberhalb der in der Studienpopulation üblichen Verzehrsmengen. Andere experimentelle Studien fanden keinen Effekt des Verzehrs von fettem Fisch auf den Blutdruck (135, 136). In Kohortenstudien war der Verzehr moderater Fischmengen nicht (45, 128) oder nur sehr schwach (129) mit Blutdruckänderungen assoziiert. Der Austausch von gesättigten Fettsäuren durch Linolsäure beeinflusste in Interventionsstudien den Blutdruck von Normotonikern nicht (137).

Dagegen könnte der Kardioprotektive Ernährungsindex vor allem über die Fettsäurezusammensetzung mit dem Nicht-HDL-Cholesterol assoziiert sein. Der Austausch von gesättigten Fettsäuren durch Linolsäure senkte in Interventionsstudien das LDL-Cholesterol und in geringem Ausmaß auch das HDL-Cholesterol (138). Die Beziehungen sind als linear beschrieben und Schwelleneffekte nicht berichtet (139). Unterschiede in der Zufuhr von Cholesterol und im Verzehr von Gemüse und Obst könnten die inverse Assoziation des Ernährungsindex mit dem Nicht-HDL-Cholesterol mit erklären. Eine Steigerung der Cholesterolzufuhr kann das LDL-Cholesterol bei entsprechender genetischer Disposition (ca. 50% der Bevölkerung) erhöhen (138). Der Effekt des Nahrungscholesterols auf das Serumcholesterol ist jedoch gering (140) und hat angesichts der geringen Variabilität in der Cholesterolzufuhr wahrscheinlich nicht wesentlich zu den beobachteten Unterschieden im Nicht-HDL-Cholesterol zwischen den extremen Kategorien des Index beigetragen. Gemüse und Obst sind in der Studienpopulation wahrscheinlich die Hauptquellen für lösliche Ballaststoffe. Letztere senkten in ernährungsphysiologisch relevanten Dosen das LDL-Cholesterol, ohne das HDL-Cholesterol zu beeinflussen (141). Andererseits hatte eine deutliche Steigerung des Verzehrs von Gemüse und Obst keinen Effekt auf das Serumcholesterol (126). Für andere Komponenten des Ernährungsindex gibt es keine Evidenz für eine cholesterolsenkende Wirkung. In Interventionsstudien beeinflussten weder eine Steigerung des Verzehrs von

Vollkorngetreide noch der Zufuhr von unlöslichen Ballaststoffen, die in der Studienpopulation hauptsächlich über Getreideprodukte zugeführt werden, das Serumcholesterol (132, 133, 141). Der Verzehr von fettem Fisch erhöhte das HDL-Cholesterol (135, 136, 142), zum Teil parallel auch das LDL-Cholesterol (142), was den Assoziationen des Ernährungsindex mit den einzelnen Lipoproteinfraktionen entgegensteht.

Für α -Linolensäure und Nüsse waren der absolute Verzehr in der Stichprobe sowie die Variabilität im Verzehr über die vier Kategorien des Ernährungsindex so gering, dass diese Komponenten sehr wahrscheinlich nicht zu den beobachteten Assoziationen des Ernährungsindex mit Blutdruck und Serumcholesterol beigetragen haben.

Die Kenntnis von Effekten der *einzelnen* Indexkomponenten auf den Blutdruck und das Serumcholesterol ist jedoch kein notwendiges Kriterium für die Plausibilität der Beziehungen des Ernährungsindex mit den physiologischen Risikofaktoren. Auch bei fehlender Evidenz für solche Effekte könnte die *Kombination* der Nahrungskomponenten über additive Wirkungen oder Interaktionen zwischen den Nahrungsbestandteilen den Blutdruck und das Serumcholesterol modulieren – als eine wesentliche Idee der Untersuchung der gesundheitlichen Effekte von Ernährungsmustern (6, 143).

Andere *a priori* gesunde Ernährungsmuster waren in Studien, die diese Zusammenhänge im Querschnitt analysierten, variabel mit Blutdruck und Serumcholesterol assoziiert und damit nur zum Teil konsistent mit meinen Beobachtungen. Unterschiede in der Spezifität der evaluierten Kost für die Endpunkte, in der Operationalisierung der Referenzdiät und in der Variabilität der Nahrungskomponenten in der Stichprobe könnten die widersprüchlichen Befunde erklären. Kritische Merkmale der Kost in Bezug auf den Blutdruck und das Serumcholesterol könnten dabei von einzelnen Indizes nicht adäquat erfasst worden sein.

Die Validität der Querschnittsassoziationen von Ernährungsindizes mit kardiovaskulären Risikofaktoren ist ein weiterer Faktor, der zu heterogenen Ergebnissen geführt haben könnte. In anderen Querschnittsstudien wurden Personen mit der Diagnose einer Hypertonie und/oder der Einnahme von Blutdrucksenkern oder Lipidsenkern überwiegend von vornherein ausgeschlossen, variabel zudem Personen mit den Diagnosen anderer kardiovaskulärer Krankheiten oder eines Diabetes. Ein größeres Set von Ausschlusskriterien wurde jedoch selten berücksichtigt und eine stufenweise Diagnose einer möglichen Verzerrung der Querschnittsassoziationen kaum vorgenommen. Damit könn-

te ein differentieller Fehler in der Erhebung der Exposition unzureichend kontrolliert worden sein. Die Abhängigkeit der Assoziationen des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit Blutdruck und Serumcholesterol vom Alter der Männer könnte eine relevante Verzerrung der Querschnittsbeziehungen von Ernährungsmustern mit kardiovaskulären Risikofaktoren auch nach Berücksichtigung konventioneller Ausschlusskriterien anzeigen. Ich konnte lediglich eine Studie identifizieren, die einen ähnlichen analytischen Ansatz wählte. Der DGAI war in einer großen Stichprobe von amerikanischen Frauen und Männern im Querschnitt invers mit der Prävalenz des metabolischen Syndroms (Kombination mehrerer der Risikofaktoren abdominales Übergewicht, gestörte Glucosetoleranz, niedriges HDL-Cholesterol, hohe Triglyzeride, hoher Blutdruck (17)) assoziiert (100). Der Ausschluss von Personen mit der medikamentösen Behandlung von Komponenten des metabolischen Syndroms verstärkte die Assoziation. In anschließenden altersstratifizierten Analysen war der DGAI nur bei jüngeren Personen (< 55 Jahre) invers mit der Prävalenz des metabolischen Syndroms assoziiert, nicht jedoch bei älteren Personen. Eine analoge Abhängigkeit vom Alter wurde in dieser Studie auch für die Assoziation des DGAI mit dem systolischen Blutdruck gefunden. Diese Beobachtungen stützen meine Befunde. Die Autoren interpretierten ihr Ergebnis ebenfalls im Sinne eines möglichen systematischen Fehlers in den Querschnittsdaten.

Ein differentieller Fehler in der Erhebung des üblichen Verzehrs ist aus meiner Sicht die plausibelste Erklärung für die beobachtete Interaktion des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit dem Alter der Studienteilnehmer. Ich formulierte vor den Analysen die Hypothese, dass die Kenntnis eines erhöhten kardiovaskulären Risikos und eine daraus folgende Änderung oder ein Fehlberichten der Ernährungsweise bei Männern im höheren Alter und mit höherem BMI wahrscheinlicher sind. Die Assoziationen des Ernährungsindex sowohl mit dem Blutdruck als auch mit dem Serumcholesterol waren in der erwarteten Weise vom Alter abhängig, was das Vorliegen eines Reporting Bias stützt. Bei älteren Personen waren diese Assoziationen nicht ausgeprägt, in Bezug auf den Blutdruck jedoch tendenziell entgegen gerichtet, was biologisch wenig plausibel ist. Die Abhängigkeiten der geschätzten Beziehungen des Ernährungsindex mit Blutdruck und Serumcholesterol vom BMI waren schwächer und zwischen den Endpunkten nicht konsistent. Das Alter als ein nicht modifizierbarer Faktor ist möglicherweise ein validerer Indikator für einen differentiellen Fehler in der Erhebung des üblichen Verzehrs. Dage-

gen könnte die ärztliche Diagnose eines erhöhten kardiovaskulären Risikos auch zu einer Gewichtsreduktion geführt haben. Das könnte Abhängigkeiten der interessierenden Beziehungen vom BMI maskiert haben. Die Assoziationen des DGAI mit dem metabolischen Syndrom und seinen quantitativen Komponenten waren ebenfalls nur vom Alter, jedoch nicht signifikant vom BMI abhängig (100).

Andererseits könnten auch tatsächliche Unterschiede im Verzehr zwischen Männern unterschiedlichen Alters zu Unterschieden in den Assoziationen des Ernährungsindex mit den kardiovaskulären Risikofaktoren geführt haben. Nach Ausschluss von Teilnehmern mit Diagnosen, die mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert sind, waren unter älteren Männern die Variabilität im Fettsäurequotienten und in der Cholesterolaufnahme über die vier Kategorien des Index geringer, die Variabilität im Verzehr von Fisch sowie von Gemüse und Obst dagegen höher als unter jüngeren Männern (Median in Kategorie 1 und in Kategorie 4, bei älteren Männern: 0,24, 0,37 für Linolsäure/gesättigte Fettsäuren, 460, 368 mg/d für Cholesterol, 0,36 g/d für Fisch, 114, 430 g/d für Gemüse und Obst; bei jüngeren Männern: 0,24, 0,49 für Linolsäure/gesättigte Fettsäuren, 457, 304 mg/d für Cholesterol, 0,28 g/d für Fisch, 114, 359 g/d für Gemüse und Obst). Dies könnte allenfalls die Unterschiede in der Assoziation des Ernährungsindex mit dem Nicht-HDL-Cholesterol, nicht jedoch in Bezug auf den Blutdruck erklären. Vielmehr sind auch die Unterschiede im Verzehr zwischen den Altersgruppen konsistent mit einem Reporting Bias (56).

Die Pathogenese der kardiovaskulären Krankheiten ist bei älteren Männern weiter fortgeschritten. Positive Effekte der Ernährung auf das Herz-Kreislauf-System könnten in diesem Stadium schwächer zum Tragen kommen und andere Einflussfaktoren bestimmender sein. Die Verteilungen der Endpunkte weisen jedoch nicht auf Unterschiede in der Regulation von Blutdruck und Serumcholesterol hin, die die deutlichen Unterschiede in den Assoziationen mit dem Ernährungsindex zwischen den Altersgruppen erklären könnten. Nach Ausschluss von Personen mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko hatten die älteren Männer einen höheren systolischen Blutdruck (Median, ältere versus jüngere Männer: 135 versus 130 mmHg) und ein höheres Nicht-HDL-Cholesterol (190 versus 185 mg/dl), unterschieden sich im diastolischen Blutdruck (83 versus 84 mmHg) und im HDL-Cholesterol (50 versus 49 mg/dl) dagegen kaum von den jüngeren Männern. Die Ergebnisse von Interventionsstudien sprechen ebenfalls nicht für eine biologi-

sche Abhängigkeit. Ernährungsinterventionen waren vielmehr bei Personen mit erhöhtem KHK-Risiko häufig effektiver (43, 141, 144). Bei Personen mit Werten kardiovaskulärer Risikofaktoren im Normbereich waren die Effekte einer deutlichen Verzehrsänderung hingegen oft nur marginal.

4.5 Assoziation des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit der Inzidenz des AMI

Über einen Beobachtungszeitraum von im Median 12,2 Jahren hatten in der Gesamtstichprobe die 9% der Männer mit den höchsten Werten des Kardioprotektiven Ernährungsindex nach Kontrolle für Alter und Zigarettenrauchen ein um 40% geringeres Risiko für einen inzidenten nicht tödlichen oder tödlichen Herzinfarkt als die 14% der Männer mit den geringsten Werten des Index. Das 95%-Konfidenzintervall für das geschätzte relative Risiko umfasste jedoch einen weiten Bereich von 0,26 bis 1,40.

Die Assoziationen von Ernährungsindizes mit dem Risiko für die KHK und kardiovaskuläre Krankheiten (in der Regel definiert als die Summe der KHK und des Schlaganfalls) sind in den letzten Jahren in zahlreichen, überwiegend prospektiven Beobachtungsstudien in Populationen in den USA und in Europa untersucht worden. Während frühere Studien überwiegend nur die tödlichen kardiovaskulären Ereignisse erfassten, sind inzwischen aus mehreren Studien Daten zu den Beziehungen von Ernährungsindizes mit der Inzidenz der KHK oder der kardiovaskulären Krankheiten verfügbar.

In früheren Kohortenstudien waren nahezu alle Ernährungsindizes, die hypothesenorientiert eine günstige Ernährungsqualität messen, prädiktiv für das Risiko für die KHK oder die kardiovaskulären Krankheiten ((28-36, 38, 39) Abschnitt 1.3.3). Diese Indizes basierten überwiegend auf Ernährungsempfehlungen, die nicht spezifisch die Determinanten des kardiovaskulären Risikos erfassen. Die beobachteten Risikoreduktionen für den Vergleich der extremen Kategorien der Exposition waren mehrheitlich moderat.

In neueren Studien wurden Modifikationen der existierenden Ernährungsindizes und weitere Hypothesen eines optimalen Ernährungsmusters in Bezug auf die kardiovaskuläre Mortalität und Inzidenz evaluiert. Diese Untersuchungen bestätigen die Befunde aus früheren Studien. Für einen RFS und einen DBS, jeweils einfache Indizes für die Verzehrshäufigkeit empfohlener Lebensmittel, wurden für den Vergleich der extremen Kategorien Risikoreduktionen von 23% bis 30% bezüglich der Mortalität der KHK

und der kardiovaskulären Krankheiten gefunden (112, 121). Varianten von Mediterranen Ernährungsindizes waren in Bevölkerungen in Südeuropa und in den USA konsistent invers mit der Inzidenz und/oder der Mortalität der kardiovaskulären Krankheiten oder der einzelnen Entitäten KHK und Schlaganfall assoziiert (98, 99, 115). Die geschätzten Risikoreduktionen für den Vergleich der extremen Gruppen der Exposition lagen zwischen 21% und 42%. Über Quintile eines Index auf der Basis der blutdrucksenkenden DASH-Diät wurden bei amerikanischen Frauen Risikosenkungen für die Inzidenz der KHK bzw. des Schlaganfalls von 24% bzw. 18% nachgewiesen (97). In einer anderen Population von amerikanischen Frauen war ein DASH Score dagegen nicht mit der Mortalität der kardiovaskulären Krankheiten assoziiert (119). Zwei weitere Indizes, die den Verzehr von Lebensmitteln mit spezifischer Relevanz für die KHK kombinieren, waren in Fall-Kontroll-Studien starke Prädiktoren der Inzidenz des AMI, mit geschätzten Risikoreduktionen von mehr als 50% über die Kategorien der Exposition (116, 117).

Beobachtungsstudien, die Assoziationen von Ernährungsindizes mit dem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen in westlichen Bevölkerungen untersuchten, stimmen damit in ihren wesentlichen Ergebnissen überein. Indizes, die orientiert an allgemeinen Ernährungsempfehlungen, an den Merkmalen der traditionellen mediterranen Ernährungsweise oder an Hypothesen zu Effekten des Lebensmittelverzehr auf das KHK-Risiko gebildet wurden, waren prädiktiv sowohl für die Mortalität als auch für die Inzidenz der kardiovaskulären Krankheiten und ihrer Hauptvertreter KHK und Schlaganfall. Für den Vergleich von Personen in extremen Kategorien der Ernährungsindizes wurden nahezu konsistent statistisch gesicherte Risikoreduktionen, die überwiegend im Bereich von 20% bis 40% lagen, geschätzt. Diese Studien sprechen dafür, dass ein Ernährungsmuster, das einen höheren Verzehr von Gemüse, Obst, Vollkorngetreide, Nüssen und Fisch sowie eine geringere Zufuhr von gesättigtem Fett zu Gunsten von ungesättigtem Fett kombiniert, das Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Krankheiten senken kann. Die Verifizierung dieser Beobachtung in Interventionsstudien ist auf Grund der langen Latenzzeit der kardiovaskulären Krankheiten kaum möglich. Die Evidenz aus prospektiven Beobachtungsstudien für kausale Assoziationen ähnlich charakterisierter Ernährungsmuster mit dem Risiko für die KHK gilt jedoch als stark (7).

Der Punktschätzer der Hazard Ratio für einen inzidenten AMI für den Vergleich der Männer in den extremen Kategorien des Kardioprotektiven Ernährungsindex stimmt mit den Befunden aus ähnlichen Studien überein. Er spricht für den Nutzen meines neu entwickelten Ernährungsindex, der evidenzbasiert einflussreiche Determinanten des Risikos für kardiovaskuläre Krankheiten kombiniert, als Prädiktor für das Neuauftreten des Herzinfarktes bei deutschen Männern im mittleren Lebensalter. Auf Grund der weiten Spanne des Assoziationsmaßes, die mit den Daten noch konsistent ist, kann ich jedoch, im Gegensatz zu anderen Studien, keine statistisch gesicherte Aussage treffen.

Die Prädiktivkraft der bisher untersuchten Ernährungsindizes für das KHK-Risiko ist zwischen den Studien nur schwer vergleichbar, da unterschiedliche Höhen der Exposition miteinander verglichen wurden. In meiner Studie verglich ich empirisch extreme Ausprägungen des Kardioprotektiven Ernährungsindex als üblicherweise, was potentiell zu einem stärkeren Kontrast im Verzehr und damit zu einer stärkeren Risikoreduktion als für den Vergleich von extremen Quartilen oder Quintilen geführt haben kann. Andererseits war in der hier untersuchten Stichprobe die Adhärenz an das interessierende Ernährungsmuster auch in der höchsten Indexkategorie anders als in anderen Studien noch sehr gering. Damit könnte das Potential des Kardioprotektiven Ernährungsindex für die Reduktion des Herzinfarktrisikos mit den vorhandenen Daten eher unterschätzt worden sein.

Nach Modellierung einer Interaktion des Ernährungsindex mit der Diagnose eines hohen KHK-Risikos bei Studieneintritt war das relative Herzinfarktrisiko für den Vergleich der extremen Kategorien des Ernährungsindex nur bei Männern ohne ein hohes prävalentes Koronarrisiko reduziert. Die geschätzte Risikoreduktion war mit 65% noch einmal stärker als in der Gesamtstichprobe. Jedoch war auch dieser Punktschätzer von einem weiten Konfidenzintervall umgeben und die Interaktion selbst statistisch nicht signifikant.

Meine Daten sind konsistent mit der Annahme, dass Männer mit der Diagnose eines Diabetes, einer Hypertonie oder einer Hyperlipidämie zur Basisuntersuchung in Folge ihrer Erkrankung ihre Ernährungsweise in Richtung einer gesünderen Kost geändert oder fehlberichtet haben. Damit ist der Kardioprotektive Ernährungsindex für diese Personen kein valides Maß für den langfristigen Verzehr der ausgewählten Nahrungskomponenten, der das Herzinfarktrisiko im Beobachtungszeitraum wahrscheinlich ursäch-

lich beeinflusst hat. Der Einschluss dieser Männer in die Analyse könnte folglich die wahre inverse Assoziation des Ernährungsindex mit dem Herzinfarktrisiko unterschätzt haben.

Ein Unterschied in der untersuchten Beziehung zwischen Männern mit unterschiedlich hohem KHK-Risiko bei Studieneintritt kann jedoch auch biologisch begründet sein. Der Effekt der Ernährungsweise auf das KHK-Risiko könnte bei fortgeschrittener Schädigung des Gefäßsystems schwächer sein und andere Faktoren in diesem Stadium der Krankheitsentstehung die Manifestation der KHK stärker beeinflussen. Allerdings kenne ich keine Studien, die Effekte einer definierten Verzehrsmodifikation auf das Auftreten der KHK zwischen Personen mit unterschiedlichem Ausmaß atherosklerotischer Veränderungen verglichen. Studien, die Effekte der Ernährung auf physiologische Risikofaktoren untersuchten, fanden entgegen der formulierten Annahme häufig bei ungünstigeren Werten der Endpunkte stärkere protektive Wirkungen (43, 141, 144).

In ernährungsepidemiologischen Studien wird üblicherweise angenommen, dass Personen mit diagnostizierten chronischen Krankheiten ihre Ernährung umgestellt haben. Um daraus resultierenden Verzerrungen der Parameterschätzer zu begegnen, wurden Personen mit einem Diabetes zur Basisuntersuchung aus der Analyse der Assoziationen von Ernährungsindizes mit kardiovaskulären Krankheiten häufig ausgeschlossen. Das Vorliegen einer Hypertonie oder Hypercholesterolämie, zum Teil auch die Diagnose eines Diabetes, wurde in einigen Fällen als potentieller Confounder oder als potentieller Mediator der untersuchten Beziehung behandelt. Mit der Adjustierung werden die Unterschiede in den Risikobeziehungen zwischen Personen mit unterschiedlichem Basisrisiko jedoch aus meiner Sicht unangemessen modelliert. Stratifikation oder Restriktion sollten hier die bevorzugten Analyseansätze sein. Nach Ausschluss der Männer mit einem hohen prävalenten KHK-Risiko fand ich für die übrigen Männer eine nahezu identische Hazard Ratio wie im Modell mit Interaktionsterm (Hazard Ratio [95%-Konfidenzintervall] für den Vergleich von Kategorie 4 mit Kategorie 1 des Index: 0,36 [0,11–1,20]). Die Adjustierung für ein hohes Basisrisiko verstärkte die in der Gesamtstichprobe geschätzte Assoziation dagegen nur geringfügig (0,54 [0,23–1,27]). Ein schrittweises Vorgehen zur Erfassung von Unterschieden in den Risikobeziehungen zwischen Teilnehmern mit unterschiedlichem Ausgangsrisiko wurde in der Literatur selten gewählt. Die Assoziationen eines DASH Scores und eines Mediterranen

Ernährungsscores mit der Inzidenz der KHK waren bei amerikanischen Frauen nach Ausschluss von prävalenten Diabetesfällen vom Vorliegen einer Hypercholesterolämie und/oder einer Hypertonie unabhängig (97, 98). In MONICA-Dänemark interagiert ein gesundes Ernährungsmuster dagegen mit dem BMI (32). Unter schlankeren Personen wurde eine inverse Assoziation, unter Personen mit höherem BMI eine positive Assoziation mit der Inzidenz der KHK nachgewiesen. Als eine mögliche Erklärung für ihre Beobachtung führten die Autoren an, dass Personen mit höheren BMI zur Basisuntersuchung auf Grund eines Diabetes oder einer Hypertonie ihre übliche Ernährungsweise geändert haben könnten. Der DASH Score und der Mediterrane Ernährungsscore waren ebenfalls nur bei normalgewichtigen Frauen mit der Inzidenz der KHK assoziiert (97, 98). Andere Autoren fanden dagegen keine signifikanten Interaktionen von Ernährungsindizes mit Körperfettindizes oder Alter in Bezug auf das Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten (35, 36, 39, 99, 121).

Die Männer in den extremen Kategorien des Kardioprotektiven Ernährungsindex unterschieden sich insbesondere im Verzehr von Fisch sowie von Gemüse und Obst. Daneben waren die Unterschiede im Fettsäurequotienten und im Verzehr von ballaststoffreichen Getreideprodukten für das Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten potentiell relevant. Die Evidenz für die Assoziationen dieser Nahrungskomponenten mit dem Risiko spezifisch für die KHK stützt die beobachtete Assoziation des Ernährungsindex mit der Inzidenz des AMI. Der Verzehr von Fisch, von Gemüse und Obst sowie von Vollkorngetreide war in aktuellen Meta-Analysen von Kohortenstudien jeweils invers mit dem KHK-Risiko assoziiert (7). Es wurden jeweils Risikoreduktionen um die 20% für den Vergleich von extremen Quantilen der Exposition geschätzt. Der Fischverzehr scheint dabei spezifisch das Risiko für die tödliche KHK zu senken. Ein Quotient aus mehrfach ungesättigten Fettsäuren und gesättigten Fettsäuren war in einer Studie an amerikanischen Frauen ebenfalls invers mit dem KHK-Risiko assoziiert (81). Eine Zunahme um 0,20 Einheiten war mit einer Risikoreduktion von 21% assoziiert.

Für Gemüse und Obst, Vollkorngetreide und den Fettsäurequotienten wurden jeweils lineare Beziehungen mit dem Risiko für die KHK im untersuchten Dosisbereich, der die Variabilität über die Kategorien des Kardioprotektiven Ernährungsindex einschließt, berichtet (7, 81). Für den Verzehr von fettem Seefisch ist eine lineare Assoziation mit dem Risiko für die tödliche KHK hingegen auf einen Bereich von 0 bis 25 g/d

beschränkt, für höhere Verzehrsmengen wurde keine zusätzliche Risikoreduktion gefunden (74). Die publizierten Dosis-Wirkungs-Beziehungen der Indexkomponenten mit dem KHK-Risiko stehen im Gegensatz zur Form der Beziehung des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit der Inzidenz des AMI. Eine Reduktion des Herzinfarkttrisikos war erst in Kategorie 4 zu beobachten, was einem Schwelleneffekt des Ernährungsindex auf das KHK-Risiko entspräche. Andererseits dürfte eine solche Dosis-Wirkungs-Beziehung mit der gegebenen Stichprobengröße und der daraus resultierenden geringen Präzision der Schätzer für die einzelnen Indexkategorien auch nicht sicher nachzuweisen sein.

Abschließend möchte ich noch darauf zurückkommen, dass die kumulative Inzidenz des Herzinfarktes zwischen den vier Kategorien des Ernährungsindex mit der Beobachtungszeit zu variieren schien. In der Gesamtstichprobe war die erwartete geringere kumulative Inzidenz für höhere Werte des Ernährungsindex erst nach etwa 13 Jahren zu beobachten, bedingt durch einen vergleichsweise steilen Anstieg der Herzinfarktinzidenz in der Referenzgruppe um diesen Zeitpunkt. Die positiven Assoziationen des Ernährungsindex mit Diagnosen, die mit einem erhöhten KHK-Risiko assoziiert sind, könnten die wahren Unterschiede in den Verläufen der kumulativen Inzidenz abgeschwächt haben. Es ist zu erwarten, dass Männer mit einem höheren KHK-Risiko bei Studieneintritt früher einen Herzinfarkt erleiden, was die Herzinfarktinzidenz in den höheren Indexkategorien für kürzere Beobachtungszeiten fälschlicherweise angehoben haben könnte. Diese Vermutung bestätigend nahm nach Ausschluss der Männer mit der Diagnose eines hohen KHK-Risikos zur Basisuntersuchung die kumulative Herzinfarktinzidenz in der höchsten Kategorie des Index über die gesamte Beobachtungszeit schwächer zu, zudem war ein mittelfristig stärkster Anstieg des Herzinfarkttrisikos in Kategorie 2 eliminiert. Ein vergleichsweise stärkerer Anstieg der Herzinfarktinzidenz in der Referenzgruppe nach 13 Jahren war jedoch weiterhin zu beobachten.

Die Annahme, dass die beobachtete Zeitabhängigkeit der Assoziation des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit der Herzinfarktinzidenz die Latenzzeit von Effekten des Ernährungsmusters auf das KHK-Risiko reflektiert, spiegelt sich nicht in der von Beginn an geringeren geschätzten Ereigniswahrscheinlichkeit in der höchsten Indexkategorie wider. Dagegen könnten nicht erfasste Merkmale, die mit dem KHK-Risiko assoziiert sind und die Validität der Expositionsermittlung gemindert haben kön-

nen, die Stärke und die Form der geschätzten Risikobeziehung auch unter den Personen ohne Diagnose eines stark erhöhten KHK-Risikos noch beeinflusst haben.

4.6 Externe Validität der Ergebnisse

Die Schätzer für die Assoziationen des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit Blutdruck, Serumcholesterol und der Inzidenz des AMI waren überwiegend unpräzise und auch nach Kontrolle für mögliche systematische Fehler nicht unverzerrt. Trotz dieser methodischen Einschränkungen konnte ich einige Hypothesen bezüglich der Effekte meines Ernährungsindex auf das Herzinfarktisiko und kardiovaskuläre Hauptrisikofaktoren generieren. Verschiedene Faktoren könnten die untersuchten Beziehungen jedoch beeinflussen und damit das Ausmaß, in dem die Ergebnisse meiner Arbeit auf andere Bedingungen übertragen werden können.

Dem Verzehr von Lebensmitteln innerhalb der Komponenten des Kardioprotektiven Ernährungsindex liegt eine traditionelle Ernährungsweise, wie sie für Männer im mittleren Lebensalter in der Studienregion zum Zeitpunkt der Ernährungserhebungen typisch war (145), zu Grunde. Das Ernährungsverhalten ändert sich jedoch im Laufe der Zeit. Besonders starke Veränderungen sind in den letzten Jahren in Folge der Globalisierung der Lebensmittelmärkte (146), aber auch durch ein gewachsenes Gesundheitsbewusstsein (147) zu beobachten. Änderungen in der Verfügbarkeit von Lebensmitteln und/oder in den Präferenzen für bestimmte Lebensmittel im Zeitverlauf könnten die Charakteristika des Ernährungsindex in der Studienpopulation inzwischen geändert haben und in der Folge auch die Assoziationen mit kardiovaskulären Endpunkten.

Der Kardioprotektive Ernährungsindex diskriminierte in dieser Stichprobe vor allem Variabilität im Verzehr von Fisch sowie von Gemüse und Obst, daneben geringere Unterschiede in der Fettsäurezusammensetzung der Kost, in der Cholesterolzufuhr und im Verzehr ballaststoffreicher Getreideprodukte. Verzehrsgewohnheiten sind jedoch stark populationspezifisch. Die relative Variabilität der einzelnen Nahrungskomponenten und infolge dessen die Interpretation des Ernährungsindex wird daher in anderen Populationen von meiner Studie abweichen.

Die Verteilung des Kardioprotektiven Ernährungsindex war unter den Studienteilnehmern zu sehr niedrigen Werten verschoben. In der Literatur waren die Daten überwiegend mit linearen Beziehungen der einzelnen Indexkomponenten mit dem Risiko für

die KHK konsistent (74, 75, 77, 80, 81). Aus physiologischer Sicht sind die Beziehungen von Nahrungsfaktoren mit dem Krankheitsrisiko über den gesamten relevanten Verzehrsbereich jedoch wahrscheinlich nicht linear (110). Daher sind in Populationen, in denen die Variabilität des Ernährungsindex einen anderen Bereich der gesamten Dosis-Wirkungs-Beziehung umfasst, abweichende Assoziationen mit den Studienendpunkten möglich.

Der Verzehr der Komponenten des Kardioprotektiven Ernährungsindex wurde mit einem Sieben-Tage-Protokoll erhoben. Das prospektive Protokoll schätzt den tatsächlichen Lebensmittelverzehr an den ausgewählten Tagen. Andere Ernährungserhebungsinstrumente erfassen den Verzehr über einen längeren Zeitraum, bilden jedoch lediglich die Rangfolge im Verzehr ab (Verzehrhäufigkeitsfragebögen) oder charakterisieren den Verzehr nur für den zurückliegenden Tag (24-Stunden-Erinnerungsprotokoll). Der systematische Fehler ist wahrscheinlich für alle Ernährungserhebungsmethoden erheblich (93) und die relative Validität der einzelnen Instrumente nicht bekannt (56). Dennoch könnte der Kardioprotektive Ernährungsindex auf der Basis der Daten eines Häufigkeitsfragebogens oder eines 24-Stunden-Erinnerungsprotokolls anders als in dieser Arbeit zu interpretieren sein.

Die Manifestation einer KHK, einer Hypertonie oder einer Dyslipidämie ist bei Frauen im Vergleich mit Männern in höhere Lebensjahre verschoben (58). In Deutschland gleichen sich die Prävalenzen der kardiovaskulären Risikofaktoren erst bei den über 60-jährigen Frauen und Männern an (21, 22), das Herzinfarkttrisiko bleibt auch darüber hinaus bei den Männern erhöht (14, 15). Der Geschlechtsdimorphismus in der Verteilung der Endpunkte könnte Unterschiede in der physiologischen Regulation kardiovaskulärer Variablen anzeigen. Diese könnten auch die Effekte der Ernährungsweise auf das Auftreten eines Herzinfarktes und auf die Verteilung von kardiovaskulären Risikofaktoren beeinflussen. Unterschiede in den Assoziationen von Ernährungsindizes mit kardiovaskulären Endpunkten zwischen Frauen und Männern wurden in anderen Beobachtungsstudien zum Teil gefunden (30, 34, 47, 114).

Unterschiedliche Altersstufen repräsentieren unterschiedliche Stadien des lebenslangen Prozesses der Atherogenese. Diese sind möglicherweise in unterschiedlichem Ausmaß durch die Ernährung beeinflussbar. Die Assoziation des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit der Herzinfarktinzidenz könnte deshalb bei Personen anderer Al-

tersgruppen nicht reproduzierbar sein. Analog ist es plausibel anzunehmen, dass die Beziehung des Ernährungsmusters mit dem Herzinfarkttrisiko vom physiologischen Risikofaktorenprofil der Population, das als ein Indikator für das Fortschreiten der KHK angesehen werden kann, abhängt. Die Assoziation des Ernährungsindex mit der Inzidenz des Herzinfarktes könnte deshalb auch bei anderer Verteilung der physiologischen Risikofaktoren einschließlich der Prävalenz des Übergewichts, der Hypertonie, der Dyslipidämie und des Diabetes, von meiner Schätzung abweichen. Aus Beobachtungsstudien gibt es bisher jedoch wenig Evidenz für den Einfluss des Alters (35, 36, 39), des Körpergewichts (32, 39, 97-99, 121) oder anderer Risikofaktoren (97, 98) auf die Beziehungen von Ernährungsmustern mit dem Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten.

4.7 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Das Ziel meiner Dissertation war es zu untersuchen, ob die Adhärenz an ein hypothesenorientiert kardiopräventives Ernährungsmuster bei Männern im mittleren Alter aus der Region Augsburg prädiktiv für das Herzinfarkttrisiko sowie für die Verteilungen von Blutdruck und Serumcholesterol ist. Hierfür entwickelte ich einen Kardioprotektiven Ernährungsindex, der auf der Basis der bestverfügbaren wissenschaftlichen Evidenz den Verzehr von Lebensmitteln und Nährstoffen mit nachgewiesenem Einfluss auf das Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten quantifiziert. Im Querschnitt fand ich in einer Subgruppe von jüngeren Männern ohne Diagnose eines erhöhten kardiovaskulären Risikos nach Adjustierung für potentielle Confounder in der höchsten Kategorie des Index niedrigere Blutdruckmittelwerte und einen niedrigeren Nicht-HDL-Cholesterollmittelwert als in der untersten Kategorie. Im Längsschnitt hatten die Männer in der höchsten Indexkategorie im Vergleich mit den Männern in der untersten Kategorie ein geringeres adjustiertes relatives Risiko für einen inzidenten nicht tödlichen oder tödlichen AMI. Die geschätzte Risikoreduktion war bei Männern ohne Diagnose eines hohen KHK-Risikos bei Studieneintritt stärker als in der Gesamtstichprobe. Mein schrittweises Vorgehen bei der Analyse der Beziehungen meines Ernährungsindex mit kardiovaskulären Risikofaktoren und der Herzinfarktinzidenz deutet darauf hin, dass in der untersuchten Stichprobe für die Erhebung des üblichen Verzehrs mit einem Sieben-Tage-Protokoll von einem differentiellen Fehler auszugehen ist.

Die geschätzten Assoziationen des Kardioprotektiven Ernährungsindex mit Blutdruck, Nicht-HDL-Cholesterol und der Inzidenz des AMI waren nach Kontrolle für mögliche systematische Fehler stark sowie konsistent mit meinen Arbeitshypothesen und mit den Ergebnissen von Untersuchungen anderer hypothesenorientierter Ernährungsmuster und einzelner Indexkomponenten in Bezug auf die Studienendpunkte. Dennoch können Fehler in der Expositionsermittlung und unzureichend kontrolliertes Confounding, wie in Beobachtungsstudien generell, diese Schätzungen noch verzerrt haben. Weiterhin konnten die geschätzten Zusammenhänge überwiegend nicht statistisch gesichert werden, was jedoch primär auf den geringen Stichprobenumfang zurückzuführen sein dürfte. Das Querschnittsdesign erlaubt zudem keine Rückschlüsse auf kausale Beziehungen des Ernährungsindex mit Blutdruck oder Serumcholesterol.

Auf Grund der Grenzen der verfügbaren Daten sind die Ergebnisse meiner Dissertation in Bezug auf meine Forschungsfragen lediglich hypothesengenerierend. Die Schlussfolgerungen aus meiner Arbeit für die Prävention der kardiovaskulären Krankheiten in der Studienbevölkerung müssen vorsichtig formuliert werden. Meine Ergebnisse weisen darauf hin, dass der Kardioprotektive Ernährungsindex ein nützliches Instrument für die Prädiktion der Herzinfarktinzidenz und kardiovaskulärer Hauptrisikofaktoren sein könnte, vor allem in Bevölkerungsgruppen mit geringer Prävalenz von Diagnosen, die die Verzehrerhebung beeinflussen können. Die stärkere Adhärenz an ein Ernährungsmuster mit einem höheren Verzehr von nährstoffreichen pflanzlichen Lebensmitteln und Fisch sowie einer höheren Zufuhr von Linolsäure im Austausch gegen gesättigte Fettsäuren könnte danach das Herzinfarktisiko deutlich senken. Eine Senkung des Blutdrucks und der atherogenen Lipoproteine vermitteln möglicherweise einen Teil des protektiven Effekts dieses Ernährungsmusters auf das Risiko für einen Herzinfarkt und potentiell weitere Herz-Kreislauf-Krankheiten.

Für weitere Untersuchungen des kardiopräventiven Potentials der Ernährungsweise sollte der Kardioprotektive Ernährungsindex auf der Basis der aktuellsten Evidenz für die Beziehungen von Nahrungsfaktoren mit dem Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten weiterentwickelt werden. Dies schließt die Aufnahme weiterer einflussreicher Determinanten des kardiovaskulären Risikos (wie *trans*-Fettsäuren und die Qualität der Kohlenhydratzufuhr), die Elimination weniger starker Einflussfaktoren (wie der Cholesterolzufuhr) und eine validere Quantifizierung der Einzelkomponenten ein. Eine

Senkung des Herzinfarkttrisikos durch die Adhärenz an dieses Ernährungsmuster muss in größeren Kohortenstudien und für beide Geschlechter bestätigt werden. Diese Studien sollten parallel auch die Assoziation des Ernährungsindex mit der Gesamtsterblichkeit analysieren. Ein möglicher differentieller Fehler in der Erhebung des Verzehrs sollte in diesen Beobachtungsstudien in der Datenanalyse angemessen berücksichtigt werden. Mögliche günstige Effekte des Ernährungsmusters auf Blutdruck und Serumcholesterol – sowie zusätzlich auf weitere wichtige kardiovaskuläre Risikofaktoren (wie Körperfettverteilung, Glucosetoleranz, systemische Entzündungsmarker) – sollten in Interventionsstudien verifiziert werden.

Quellen

1. Sterbefälle, ab 1998. (Primärquelle: Statistisches Bundesamt, Todesursachenstatistik). <http://www.gbe-bund.de>. Abrufdatum: 08.12.2010.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-13.
3. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370:1829-39.
4. Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases (2002, Geneva, Switzerland). Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation. WHO technical report series. 2003;916:i-viii, 1-149.
5. Srinath Reddy K, Katan MB. Diet, nutrition and the prevention of hypertension and cardiovascular diseases. *Public Health Nutr*. 2004;7:167-86.
6. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol*. 2002;13:3-9.
7. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med*. 2009;169:659-69.
8. Kant AK. Dietary patterns and health outcomes. *J Am Diet Assoc*. 2004;104:615-35.
9. Schulze MB, Hoffmann K. Methodological approaches to study dietary patterns in relation to risk of coronary heart disease and stroke. *Br J Nutr*. 2006;95:860-9.
10. Sterbefälle je 100000 Einwohner nach Alter und Geschlecht, Region, 1980-1997. (Primärquelle: Statistisches Bundesamt, Todesursachenstatistik, Fortschreibung des Bevölkerungsstandes). <http://www.gbe-bund.de>. Abrufdatum: 08.12.2010.
11. Sterbefälle je 100000 Einwohner nach Alter und Geschlecht, Region, ab 1998. (Primärquelle: Statistisches Bundesamt, Todesursachenstatistik, Fortschreibung des Bevölkerungsstandes). <http://www.gbe-bund.de>. Abrufdatum: 08.12.2010.

12. Häufigste Todesursachen (ICD-Klassen) nach Geschlecht, Region, ab 1998. (Primärquelle: Statistisches Bundesamt, Todesursachenstatistik, Fortschreibung des Bevölkerungsstandes). <http://www.gbe-bund.de>. Abrufdatum: 08.12.2010.
13. Löwel H, Meisinger C, Heier M, Hörmann A. The population-based acute myocardial infarction (AMI) registry of the MONICA/KORA study region of Augsburg. *Gesundheitswesen*. 2005;67 Suppl 1:S31-7.
14. Herzinfarkt-Raten je 100000 Einwohner und Letalität in Augsburg nach Alter und Geschlecht. (Primärquelle: Helmholtz-Zentrum München, MONICA/KORA-Herzinfarktregister Augsburg). <http://www.gbe-bund.de>. Abrufdatum: 08.12.2010.
15. Inzidente Herzinfarkt-Raten je 100000 Einwohner in Augsburg nach Altersgruppe und Geschlecht. (Primärquelle: Helmholtz-Zentrum München, MONICA/KORA-Herzinfarktregister Augsburg). <http://www.gbe-bund.de>. Abrufdatum: 08.12.2010.
16. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
17. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059-62.
18. Thefeld W. Verbreitung der Herz-Kreislauf-Risikofaktoren Hypercholesterinämie, Übergewicht, Hypertonie und Rauchen in der Bevölkerung. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 2000;43:415-23.
19. Robert-Koch-Institut. Bundes-Gesundheitssurvey - Methodik (generell). <http://www.gbe-bund.de>. Abrufdatum: 09.12.2010.
20. Laaser U, Breckenkamp J. Trends in risk factor control in Germany 1984-1998: high blood pressure and total cholesterol. *Eur J Public Health*. 2006;16:217-22.
21. Blutdruck - Prävalenzen nach Geschlecht und Alter 1998 (Primärquelle: Robert-Koch-Institut, Bundes-Gesundheitssurvey). <http://www.gbe-bund.de>. Abrufdatum: 09.12.2010.

22. Gesamtcholesterin - Prävalenzen nach Geschlecht und Alter 1998. (Primärquelle: Robert-Koch-Institut, Bundes-Gesundheitssurvey). <http://www.gbe-bund.de>. Abrufdatum: 09.12.2010.
23. HDL-Cholesterin - Prävalenzen nach Geschlecht und Alter 1998. (Primärquelle: Robert-Koch-Institut, Bundes-Gesundheitssurvey). <http://www.gbe-bund.de>. Abrufdatum: 09.12.2010.
24. Jacobs DR, Jr., Steffen LM. Nutrients, foods, and dietary patterns as exposures in research: a framework for food synergy. *Am J Clin Nutr.* 2003;78:508S-13S.
25. Trichopoulos D, Laggiou P. Dietary patterns and mortality. *Br J Nutr.* 2001;85:133-4.
26. Waijers PM, Feskens EJ, Ocke MC. A critical review of predefined diet quality scores. *Br J Nutr.* 2007;97:219-31.
27. PubMed. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
28. Kant AK, Schatzkin A, Graubard BI, Schairer C. A prospective study of diet quality and mortality in women. *JAMA.* 2000;283:2109-15.
29. Michels KB, Wolk A. A prospective study of variety of healthy foods and mortality in women. *Int J Epidemiol.* 2002;31:847-54.
30. McCullough ML, Feskanich D, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Rimm EB, Hu FB, Spiegelman D, Hunter DJ, Colditz GA, Willett WC. Diet quality and major chronic disease risk in men and women: moving toward improved dietary guidance. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:1261-71.
31. Osler M, Heitmann BL, Gerdes LU, Jorgensen LM, Schroll M. Dietary patterns and mortality in Danish men and women: a prospective observational study. *Br J Nutr.* 2001;85:219-25.
32. Osler M, Helms Andreasen A, Heitmann B, Hoidrup S, Gerdes U, Mørch Jorgensen L, Schroll M. Food intake patterns and risk of coronary heart disease: a prospective cohort study examining the use of traditional scoring techniques. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56:568-74.
33. Huijbregts P, Feskens E, Rasanen L, Fidanza F, Nissinen A, Menotti A, Kromhout D. Dietary pattern and 20 year mortality in elderly men in Finland, Italy, and The Netherlands: longitudinal cohort study. *BMJ.* 1997;315:13-7.

34. Seymour JD, Calle EE, Flagg EW, Coates RJ, Ford ES, Thun MJ. Diet Quality Index as a predictor of short-term mortality in the American Cancer Society Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Am J Epidemiol.* 2003;157:980-8.
35. McCullough ML, Feskanich D, Rimm EB, Giovannucci EL, Ascherio A, Variyam JN, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willett WC. Adherence to the Dietary Guidelines for Americans and risk of major chronic disease in men. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:1223-31.
36. McCullough ML, Feskanich D, Stampfer MJ, Rosner BA, Hu FB, Hunter DJ, Variyam JN, Colditz GA, Willett WC. Adherence to the Dietary Guidelines for Americans and risk of major chronic disease in women. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:1214-22.
37. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Djordjevic BS, Dontas AS, Fidanza F, et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol.* 1986;124:903-15.
38. Trichopoulos A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med.* 2003;348:2599-608.
39. Knoops KT, de Groot LC, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A, van Staveren WA. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA.* 2004;292:1433-9.
40. Panagiotakos DB, Pitsavos CH, Chrysohoou C, Skoumas J, Papadimitriou L, Stefanadis C, Toutouzas PK. Status and management of hypertension in Greece: role of the adoption of a Mediterranean diet: the Attica study. *J Hypertens.* 2003;21:1483-9.
41. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2006;16:559-68.
42. Bach-Faig A, Geleva D, Carrasco JL, Ribas-Barba L, Serra-Majem L. Evaluating associations between Mediterranean diet adherence indexes and biomarkers of diet and disease. *Public Health Nutr.* 2006;9:1110-7.

43. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1997;336:1117-24.
44. Schulze MB, Hoffmann K, Kroke A, Boeing H. Risk of hypertension among women in the EPIC-Potsdam Study: comparison of relative risk estimates for exploratory and hypothesis-oriented dietary patterns. *Am J Epidemiol.* 2003;158:365-73.
45. Steffen LM, Kroenke CH, Yu X, Pereira MA, Slattery ML, Van Horn L, Gross MD, Jacobs DR, Jr. Associations of plant food, dairy product, and meat intakes with 15-y incidence of elevated blood pressure in young black and white adults: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:1169-77.
46. Kant AK, Graubard BI. A comparison of three dietary pattern indexes for predicting biomarkers of diet and disease. *J Am Coll Nutr.* 2005;24:294-303.
47. Massari M, Freeman KM, Seccareccia F, Menotti A, Farchi G. An index to measure the association between dietary patterns and coronary heart disease risk factors: findings from two Italian studies. *Prev Med.* 2004;39:841-7.
48. Psaltopoulou T, Naska A, Orfanos P, Trichopoulos D, Mountokalakis T, Trichopoulou A. Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1012-8.
49. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohou C, Skoumas J, Stefanadis C. Status and management of blood lipids in Greek adults and their relation to socio-demographic, lifestyle and dietary factors: the ATTICA Study. Blood lipids distribution in Greece. *Atherosclerosis.* 2004;173:353-61.
50. Tunstall-Pedoe H. MONICA hypotheses and study design. In: Tunstall-Pedoe H, Hrsg.. *MONICA monograph and multimedia sourcebook.* Genf: World Health Organization; 2003. 3-6.
51. Löwel H, Döring A, Schneider A, Heier M, Thorand B, Meisinger C. The MONICA Augsburg surveys--basis for prospective cohort studies. *Gesundheitswesen.* 2005;67 Suppl 1:S13-8.

52. Winter A, Winkler G, Döring A. MONICA Projekt Augsburg. Ernährungserhebung 1984/85. Methodik und Durchführung. München: Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung; 1991.
53. Kromhout D. MONICA optional study on nutrition. In: Tunstall-Pedoe H, Hrsg.. MONICA monograph and multimedia sourcebook. Genf: World Health Organization; 2003. 85.
54. Winkler G, Döring A. Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle bei einer Ernährungserhebung mit Protokollmethode. Zeitschrift für Ernährungswissenschaft. 1996;35:99.
55. Winkler G, Döring A, Keil U. Trends in dietary sources of nutrients among middle-aged men in southern Germany. Results of the MONICA Project Augsburg: dietary surveys 1984/1985 and 1994/1995. MONItoring trends and determinants in CARDiovascular disease. *Appetite*. 2000;34:37-45.
56. Livingstone MB, Black AE. Markers of the validity of reported energy intake. *J Nutr*. 2003;133 Suppl 3:895S-920S.
57. Filipiak B, Schneider A, Döring A. MONICA-Projekt Region Augsburg. Data-Book. Trends in cardiovascular risk factors from survey 1984/85 to survey 1994/95. München: Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung; 1997.
58. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J*. 2007;28:2375-414.
59. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr*. 1985;39 Suppl 1:5-41.
60. Löwel H, Lewis M, Hörmann A, Keil U. Case finding, data quality aspects and comparability of myocardial infarction registers: results of a south German register study. *J Clin Epidemiol*. 1991;44:249-60.
61. WHO MONICA Project. MONICA Manual, Part III: Population Survey. Section 1: Population Survey Data Component. <http://www.ktl.fi/publications/monica/manual/part3/iii-1.htm>. Abrufdatum: 24.05.2008.
62. Hense H-W. Blood pressure. In: Tunstall-Pedoe H, Hrsg.. MONICA monograph and multimedia sourcebook. Genf: World Health Organization; 2003. 62-4.

63. Hense H-W, Filipiak B, Döring A, Stieber J, Liese A, Keil U. Ten-year trends of cardiovascular risk factors in the MONICA Augsburg region in Southern Germany. *CVD Prevention*. 1998;1:318-27.
64. WHO MONICA Project. MONICA Manual, Part III: Population Survey. Section 2: Standardization of lipid measurements. <http://www.ktl.fi/publications/monica/manual/part3/iii-2.htm>. Abrufdatum: 24.05.2008.
65. Ridker PM, Rifai N, Cook NR, Bradwin G, Buring JE. Non-HDL cholesterol, apolipoproteins A-I and B100, standard lipid measures, lipid ratios, and CRP as risk factors for cardiovascular disease in women. *JAMA*. 2005;294:326-33.
66. Keil U, Liese AD, Hense HW, Filipiak B, Döring A, Stieber J, Löwel H. Classical risk factors and their impact on incident non-fatal and fatal myocardial infarction and all-cause mortality in southern Germany. Results from the MONICA Augsburg cohort study 1984-1992. *Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases*. *Eur Heart J*. 1998;19:1197-207.
67. WHO MONICA Project. MONICA Manual, Part IV: Event Registration. Section 1: Coronary Event Registration Data Component. <http://www.ktl.fi/publications/monica/manual/part4/iv-1.htm>. Abrufdatum: 10.06.2008.
68. Tunstall-Pedoe H. Minnesota coding of the electrocardiogram. In: Tunstall-Pedoe H, Hrsg.. MONICA monograph and multimedia sourcebook. Genf: World Health Organization; 2003. 44-6.
69. Tunstall-Pedoe H. Diagnosing myocardial infarction and coronary death. In: Tunstall-Pedoe H, Hrsg.. MONICA monograph and multimedia sourcebook. Genf: World Health Organization; 2003. 46-8.
70. Hu FB, Willett WC. Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA*. 2002;288:2569-78.
71. Döring A, Honig-Blum K, Winkler G, Kammerlohr R, Fischer B, Keil U. MONICA-Projekt Region Augsburg. Data-Book. Dietary Surveys 1984/85 and 1994/95 in middle-aged men from the city of Augsburg. München: Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung; 1998.
72. Patterson RE, Haines PS, Popkin BM. Diet quality index: capturing a multidimensional behavior. *J Am Diet Assoc*. 1994;94:57-64.

73. Togo P, Osler M, Sorensen TI, Heitmann BL. Food intake patterns and body mass index in observational studies. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25:1741-51.
74. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA*. 2006;296:1885-99.
75. Kelly JH, Jr., Sabate J. Nuts and coronary heart disease: an epidemiological perspective. *Br J Nutr*. 2006;96 Suppl 2:S61-7.
76. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, aid infodienst, Hrsg.. Die Dreidimensionale Lebensmittelpyramide. Fachinformationen. 2. Auflage. Bonn; 2006.
77. Dauchet L, Amouyel P, Hercberg S, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of cohort studies. *J Nutr*. 2006;136:2588-93.
78. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Hrsg.. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Auflage. Frankfurt am Main: Umschau/Braus; 2000.
79. Hu FB. Plant-based foods and prevention of cardiovascular disease: an overview. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:544S-51S.
80. Albert CM, Oh K, Whang W, Manson JE, Chae CU, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Dietary alpha-linolenic acid intake and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease. *Circulation*. 2005;112:3232-8.
81. Hu FB, Manson JE, Willett WC. Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a critical review. *J Am Coll Nutr*. 2001;20:5-19.
82. Kratz M. Dietary cholesterol, atherosclerosis and coronary heart disease. *Handb Exp Pharmacol*. 2005:195-213.
83. Willett W. Issues in analysis and presentation of dietary data. In: Willett W, Hrsg.. *Nutritional epidemiology*. 2. Auflage. New York: Oxford University Press; 1998. 321-45.
84. Guidelines Subcommittee of the World Health Organization-International Society of Hypertension (WHO-ISH) Mild Hypertension Liaison Committee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens*. 1999;17:151-83.
85. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc*. 2004;36:533-53.

86. Durstine JL, Grandjean PW, Davis PG, Ferguson MA, Alderson NL, DuBose KD. Blood lipid and lipoprotein adaptations to exercise: a quantitative analysis. *Sports Med.* 2001;31:1033-62.
87. Willett W. Diet and coronary heart disease. In: Willett W, Hrsg.. *Nutritional epidemiology.* 2. Auflage. New York: Oxford University Press; 1998. 414-66.
88. Woodward M. Modelling follow-up data. In: Woodward M, Hrsg.. *Epidemiology: study design and data analysis.* 2. Auflage. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC; 2005. 601-71.
89. Woodward M. Modelling quantitative outcome variables. In: Woodward M, Hrsg.. *Epidemiology: study design and data analysis.* 2. Auflage. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC; 2005. 427-514.
90. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Grodstein F, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC. Trends in the incidence of coronary heart disease and changes in diet and lifestyle in women. *N Engl J Med.* 2000;343:530-7.
91. Hardoon SL, Whincup PH, Lennon LT, Wannamethee SG, Capewell S, Morris RW. How much of the recent decline in the incidence of myocardial infarction in British men can be explained by changes in cardiovascular risk factors? Evidence from a prospective population-based study. *Circulation.* 2008;117:598-604.
92. Willett W. Nature of variation in diet. In: Willett W, Hrsg.. *Nutritional epidemiology.* 2. Auflage. New York: Oxford University Press; 1998. 33-49.
93. Buzzard M. 24-hour dietary recall and food record methods. In: Willett W, Hrsg.. *Nutritional epidemiology.* 2. Auflage. New York: Oxford University Press; 1998. 50-73.
94. Willett W, Stampfer M. Implications of total energy intake for epidemiologic analyses. In: Willett W, Hrsg.. *Nutritional epidemiology.* 2. Auflage. New York: Oxford University Press; 1998. 273-301.
95. Hesecker H. Welche Methoden gibt es, Ernährungsinformationen zu ermitteln? In: Schneider R, Hrsg.. *Vom Umgang mit Zahlen und Daten: eine praxisnahe Einführung in die Statistik und Ernährungsepidemiologie.* 1. Auflage. Frankfurt am Main: Umschau Zeitschriftenverlag; 1997. 101-32.
96. Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med.* 2000;247:349-58.

97. Fung TT, Chiuve SE, McCullough ML, Rexrode KM, Logroscino G, Hu FB. Adherence to a DASH-style diet and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med.* 2008;168:713-20.
98. Fung TT, Rexrode KM, Mantzoros CS, Manson JE, Willett WC, Hu FB. Mediterranean diet and incidence of and mortality from coronary heart disease and stroke in women. *Circulation.* 2009;119:1093-100.
99. Buckland G, Gonzalez CA, Agudo A, Vilardeell M, Berenguer A, Amiano P, Ardanaz E, Arriola L, Barricarte A, et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of coronary heart disease in the Spanish EPIC Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2009;170:1518-29.
100. Fogli-Cawley JJ, Dwyer JT, Saltzman E, McCullough ML, Troy LM, Meigs JB, Jacques PF. The 2005 Dietary Guidelines for Americans and risk of the metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:1193-201.
101. Nunez-Cordoba JM, Valencia-Serrano F, Toledo E, Alonso A, Martinez-Gonzalez MA. The Mediterranean diet and incidence of hypertension: the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Study. *Am J Epidemiol.* 2009;169:339-46.
102. Toledo E, de AC-TF, Alonso A, Puchau B, Zulet MA, Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA. Hypothesis-oriented food patterns and incidence of hypertension: 6-year follow-up of the SUN (Seguimiento Universidad de Navarra) prospective cohort. *Public Health Nutr.* 2009;13:338-49.
103. Rumawas ME, Meigs JB, Dwyer JT, McKeown NM, Jacques PF. Mediterranean-style dietary pattern, reduced risk of metabolic syndrome traits, and incidence in the Framingham Offspring Cohort. *Am J Clin Nutr.* 2009;90:1608-14.
104. Willett W. Correction for the effects of measurement error. In: Willett W, Hrsg.. *Nutritional epidemiology.* 2. Auflage. New York: Oxford University Press; 1998. 302-20.
105. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Validity in epidemiologic studies. In: Rothman KJ, Greenland S, Lash TL, Hrsg.. *Modern epidemiology.* 3. Auflage. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 128-47.
106. Rothman KJ, Greenland S. Cohort studies. In: Rothman KJ, Greenland S, Lash TL, Hrsg.. *Modern epidemiology.* 3. Auflage. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 100-10.

107. Feunekes GI, van 't Veer P, van Staveren WA, Kok FJ. Alcohol intake assessment: the sober facts. *Am J Epidemiol.* 1999;150:105-12.
108. Whitlock G, Clark T, Vander Hoorn S, Rodgers A, Jackson R, Norton R, MacMahon S. Random errors in the measurement of 10 cardiovascular risk factors. *Eur J Epidemiol.* 2001;17:907-9.
109. Jakes RW, Day NE, Luben R, Welch A, Bingham S, Mitchell J, Hennings S, Rennie K, Wareham NJ. Adjusting for energy intake--what measure to use in nutritional epidemiological studies? *Int J Epidemiol.* 2004;33:1382-6.
110. Willett W. Overview of nutritional epidemiology. In: Willett W, Hrsg.. *Nutritional epidemiology.* 2. Auflage. New York: Oxford University Press; 1998. 3-17.
111. Kennedy ET, Ohls J, Carlson S, Fleming K. The Healthy Eating Index: design and applications. *J Am Diet Assoc.* 1995;95:1103-8.
112. Kant AK, Leitzmann MF, Park Y, Hollenbeck A, Schatzkin A. Patterns of recommended dietary behaviors predict subsequent risk of mortality in a large cohort of men and women in the United States. *J Nutr.* 2009;139:1374-80.
113. Toft U, Kristoffersen LH, Lau C, Borch-Johnsen K, Jorgensen T. The Dietary Quality Score: validation and association with cardiovascular risk factors: the Inter99 study. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61:270-8.
114. McNaughton SA, Dunstan DW, Ball K, Shaw J, Crawford D. Dietary quality is associated with diabetes and cardio-metabolic risk factors. *J Nutr.* 2009;139:734-42.
115. Mitrou PN, Kipnis V, Thiebaut AC, Reedy J, Subar AF, Wirfält E, Flood A, Mouw T, Hollenbeck AR, et al. Mediterranean dietary pattern and prediction of all-cause mortality in a US population: results from the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med.* 2007;167:2461-8.
116. Lockheart MS, Steffen LM, Rebnord HM, Fimreite RL, Ringstad J, Thelle DS, Pedersen JI, Jacobs DR, Jr. Dietary patterns, food groups and myocardial infarction: a case-control study. *Br J Nutr.* 2007;98:380-7.
117. Iqbal R, Anand S, Ounpuu S, Islam S, Zhang X, Rangarajan S, Chifamba J, Al-Hinai A, Keltai M, Yusuf S. Dietary patterns and the risk of acute myocardial infarction in 52 countries: results of the INTERHEART study. *Circulation.* 2008;118:1929-37.

118. Nettleton JA, Schulze MB, Jiang R, Jenny NS, Burke GL, Jacobs DR, Jr. A priori-defined dietary patterns and markers of cardiovascular disease risk in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Clin Nutr.* 2008;88:185-94.
119. Folsom AR, Parker ED, Harnack LJ. Degree of concordance with DASH diet guidelines and incidence of hypertension and fatal cardiovascular disease. *Am J Hypertens.* 2007;20:225-32.
120. Dauchet L, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Bertrais S, Estaquio C, Peneau S, Vergnaud AC, Chat-Yung S, Castetbon K, et al. Dietary patterns and blood pressure change over 5-y follow-up in the SU.VI.MAX cohort. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:1650-6.
121. Kaluza J, Hakansson N, Brzozowska A, Wolk A. Diet quality and mortality: a population-based prospective study of men. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63:451-7.
122. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Diet and lifestyle risk factors associated with incident hypertension in women. *JAMA.* 2009;302:401-11.
123. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, D'Armiemento M, D'Andrea F, Giugliano D. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA.* 2004;292:1440-6.
124. Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Salas-Salvado J, Ruiz-Gutierrez V, Covas MI, Fiol M, Gomez-Gracia E, Lopez-Sabater MC, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006;145:1-11.
125. Vincent-Baudry S, Defoort C, Gerber M, Bernard MC, Verger P, Helal O, Portugal H, Planells R, Grolier P, et al. The Medi-RIVAGE study: reduction of cardiovascular disease risk factors after a 3-mo intervention with a Mediterranean-type diet or a low-fat diet. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:964-71.
126. Obarzanek E, Sacks FM, Vollmer WM, Bray GA, Miller ER, 3rd, Lin PH, Karanja NM, Most-Windhauser MM, Moore TJ, et al. Effects on blood lipids of a blood pressure-lowering diet: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. *Am J Clin Nutr.* 2001;74:80-9.

127. Gardner CD, Coulston A, Chatterjee L, Rigby A, Spiller G, Farquhar JW. The effect of a plant-based diet on plasma lipids in hypercholesterolemic adults: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005;142:725-33.
128. Ascherio A, Hennekens C, Willett WC, Sacks F, Rosner B, Manson J, Witteman J, Stampfer MJ. Prospective study of nutritional factors, blood pressure, and hypertension among US women. *Hypertension.* 1996;27:1065-72.
129. Miura K, Greenland P, Stamler J, Liu K, Daviglus ML, Nakagawa H. Relation of vegetable, fruit, and meat intake to 7-year blood pressure change in middle-aged men: the Chicago Western Electric Study. *Am J Epidemiol.* 2004;159:572-80.
130. John JH, Ziebland S, Yudkin P, Roe LS, Neil HA. Effects of fruit and vegetable consumption on plasma antioxidant concentrations and blood pressure: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;359:1969-74.
131. Wang L, Gaziano JM, Liu S, Manson JE, Buring JE, Sesso HD. Whole- and refined-grain intakes and the risk of hypertension in women. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:472-9.
132. Andersson A, Tengblad S, Karlstrom B, Kamal-Eldin A, Landberg R, Basu S, Aman P, Vessby B. Whole-grain foods do not affect insulin sensitivity or markers of lipid peroxidation and inflammation in healthy, moderately overweight subjects. *J Nutr.* 2007;137:1401-7.
133. Brownlee IA, Moore C, Chatfield M, Richardson DP, Ashby P, Kuznesof SA, Jebb SA, Seal CJ. Markers of cardiovascular risk are not changed by increased whole-grain intake: the WHOLEheart study, a randomised, controlled dietary intervention. *Br J Nutr.* 2010;104:125-34.
134. Ramel A, Martinez JA, Kiely M, Bandarra NM, Thorsdottir I. Moderate consumption of fatty fish reduces diastolic blood pressure in overweight and obese European young adults during energy restriction. *Nutrition.* 2010;26:168-74.
135. Erkkilä AT, Schwab US, de Mello VD, Lappalainen T, Mussalo H, Lehto S, Kemi V, Lamberg-Allardt C, Uusitupa MI. Effects of fatty and lean fish intake on blood pressure in subjects with coronary heart disease using multiple medications. *Eur J Nutr.* 2008;47:319-28.

136. Lindqvist HM, Langkilde AM, Undeland I, Sandberg AS. Herring (*Clupea harengus*) intake influences lipoproteins but not inflammatory and oxidation markers in overweight men. *Br J Nutr.* 2009;101:383-90.
137. Schulze MB, Schienkiewitz A. Fettkonsum und Prävention der Hypertonie. In: Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Hrsg.. Evidenzbasierte Leitlinie: Fettkonsum und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten. November 2006. <http://www.dge.de/leitlinie>. 135-54.
138. Wolfram G, Boeing H. Fettkonsum und Prävention der Dyslipoproteinämie. In: Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Hrsg.. Evidenzbasierte Leitlinie: Fettkonsum und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten. November 2006. <http://www.dge.de/leitlinie>. 109-34.
139. Howell WH, McNamara DJ, Tosca MA, Smith BT, Gaines JA. Plasma lipid and lipoprotein responses to dietary fat and cholesterol: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1997;65:1747-64.
140. Weggemans RM, Zock PL, Katan MB. Dietary cholesterol from eggs increases the ratio of total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol in humans: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:885-91.
141. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1999;69:30-42.
142. Rajaram S, Haddad EH, Mejia A, Sabate J. Walnuts and fatty fish influence different serum lipid fractions in normal to mildly hyperlipidemic individuals: a randomized controlled study. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:1657S-63S.
143. Sacks FM, Obarzanek E, Windhauser MM, Svetkey LP, Vollmer WM, McCullough M, Karanja N, Lin PH, Steele P, et al. Rationale and design of the Dietary Approaches to Stop Hypertension trial (DASH). A multicenter controlled-feeding study of dietary patterns to lower blood pressure. *Ann Epidemiol.* 1995;5:108-18.
144. Whelton SP, Hyre AD, Pedersen B, Yi Y, Whelton PK, He J. Effect of dietary fiber intake on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *J Hypertens.* 2005;23:475-81.
145. Winkler G, Döring A, Keil U. Ernährungsverhalten von Männern mittleren Alters der Region Augsburg: Ergebnisse der Ernährungserhebung 1984/85 des WHO MONICA Projektes Augsburg. *Aktuelle Ernährungsmedizin.* 1991;16:215-20.

146. Hu FB. Globalization of food patterns and cardiovascular disease risk. *Circulation*. 2008;118:1913-4.
147. Sell K, Gedrich K, Fischer B, Döring A. Trends im Ernährungsverhalten in der Region Augsburg - Ergebnisse der MONICA-/KORA-Studien 1984 bis 2001. *Ernährungsumschau*. 2003;50:208-13.

Danksagung

Ich danke all denen, die mich während der Arbeit an meiner Dissertation unterstützt haben.

Besonders danke ich Frau PD Dr. Barbara Thorand, die Anregungen für meine Analysen gab und meine Ergebnisse hilfreich kommentierte; Frau Angela Döring, die mir mit Auskünften zu den Daten der Ernährungsstudien des MONICA-Projektes Augsburg zur Verfügung stand sowie Herrn PD Dr. Jürgen Wellmann für die Beratung bei meinen statistischen Analysen.

Vor allem aber danke ich Herrn Prof. Dr. med. Hans-Werner Hense,

Die KORA-Studiengruppe besteht aus H.-E. Wichmann (Sprecher), R. Holle, J. John, T. Illig, C. Meisinger, A. Peters und Mitarbeitern, die für die Planung und Durchführung der KORA-Studie verantwortlich sind. Das MONICA-Projekt Augsburg und die Forschungsplattform KORA wurden initiiert und finanziert vom GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit (heute Helmholtz-Zentrum) München, das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung sowie vom Freistaat Bayern gefördert wird.

Curriculum Vitae

Anhang

Lebensmittelgruppen nach Einkommens- und Verbrauchsstichprobe

Die in den Ernährungsprotokollen genannten Lebensmittel wurden nach dem System der Einkommens- und Verbrauchsstichprobe in nicht überlappenden Gruppen zusammengefasst. Die nachfolgende Darstellung beinhaltet alle dabei gebildeten Variablen. Die von mir verwendeten Variablen sind fett hervorgehoben.

Fleisch

Fleisch, ohne nähere Angabe
Rindfleisch
Kalbfleisch
Schweinefleisch
Schaf- und Ziegenfleisch
Wildfleisch
Sonstiges Fleisch
Geflügelfleisch
Hackfleisch
Innereien

Fleisch- und Wurstwaren

Wurstwaren
Schinken
Speck
Konserven, tiefgefrorene Waren
Andere

Fisch und Fischwaren

Fische
Konserven
Andere

Milch und Milchprodukte

Trinkmilch
Kondensmilch, Pulver
Sahne
Joghurt, Dickmilch
Übrige

Käse und Quark

Frischkäse
Übriger Käse

Eier

Eier, frisch
Eier, bearbeitet

Butter

Butter

Speisefette und Öle

Margarine
Pflanzliche Speiseöle
Übrige Speisefette

Frischobst, Süd- und Zitrusfrüchte

Obst, ohne nähere Angabe
Äpfel
Sonstiges Kernobst
Pflirsiche
Kirschen
Übriges Steinobst
Erdbeeren
Sonstige Beeren
Weintrauben
Orangen, Mandarinen
Grapefruits
Sonstige Zitrusfrüchte
Bananen
Sonstige Südfrüchte

Obstprodukte

Schalenobst (Nüsse)
Trockenobst
Obstkonserven
Tiefgefrorenes Obst
Anderes verarbeitetes Obst

Frischgemüse

Kartoffeln
Kartoffelerzeugnisse
Blumenkohl
Übriger Kohl
Blatt- und Stängelgemüse
Tomaten
Gurken
Übriges Fruchtgemüse
Zwiebelgemüse
Karotten

Übriges frisches Gemüse

Gemüseprodukte

Tiefgefrorenes Gemüse

Konserven

Trockene Hülsenfrüchte

Sojaerzeugnisse

Sonstige Gemüseerzeugnisse

Brot und Backwaren

Weißbrot

Graubrot

Knäckebrot

Übriges Brot

Feine Backwaren

Dauerbackwaren

Zucker und Süßwaren

Zucker

Kakaoerzeugnisse

Schokoladenerzeugnisse

Zuckerwaren

Speiseeis

Bienenhonig

Marmelade

Sonstige süße Aufstriche

Nährmittel

Weizenmehl

Reis

Getreidekörner

Erzeugnisse aus sonstigen Getreidearten

Teigwaren

Sonstiges

Alkoholfreie Getränke

Obst- und Gemüsesaft

Tafelwasser

Koffeinhaltige Limonade

Sonstige Erfrischungsgetränke

Kaffee- und Tee-Ersatz

Alkoholische Getränke

Spirituosen

Bier

Traubenwein

Traubenschaumwein
Fruchtweine

Kaffee

Röstkaffee
Extrakte

Tee

Tee