

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Ulrich Keil PhD -

**Einflussfaktoren auf die Intima-Media-Dicke der Arteria
carotis als Marker subklinischer Arteriosklerose
in einer älteren Allgemeinbevölkerung
- Die Augsburger Seniorenstudie -**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Plogmeier, Daniela

aus Salzkotten

2006

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Heribert Jürgens

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Klaus Berger MPH, MSc

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Darius G. Nabavi

Tag der mündlichen Prüfung: 16.01.2006

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Ulrich Keil PhD -
Referent: Prof. Dr. med. Klaus Berger MPH, MSc
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Darius G. Nabavi

Zusammenfassung

Einflussfaktoren auf die Intima-Media-Dicke der Arteria carotis als Marker subklinischer Arteriosklerose in einer älteren Allgemeinbevölkerung

- Die Augsburger Seniorenstudie -

Plogmeier, Daniela

Hintergrund:

Viele Menschen entwickeln im Laufe ihres Lebens Arteriosklerose. Ursächlich bedeutsam sind konstitutionelle Risikofaktoren. Um die Assoziationen zwischen Risikofaktoren und arteriosklerotischen Gefäßveränderungen zu erfassen, wurde bei Personen ab dem 65. Lebensjahr in einer deutschen Allgemeinbevölkerung mit Hilfe des Ultraschalls die Wanddicke der Intima-Media der Arteria carotis communis beidseitig bestimmt.

Studienpopulation und Methoden:

In der Augsburger Seniorenstudie wurde bei 385 älteren Studienteilnehmern die medizinische Anamnese, Größe und Gewicht, Blutdruck, Laborparameter, die körperliche und kognitive Leistungsfähigkeit und der neurologische Status erfasst. Die Intima-Media-Dicke (IMD) der Arteria carotis communis wurde zusätzlich bei 182 von ihnen mit Hilfe des B-Mode-Ultraschalls gemessen.

Ergebnisse:

Bei beiden Geschlechtern ist die Wanddicke der Arteria carotis links stärker als rechts. Jedoch weisen Frauen insgesamt eine geringere Dicke beider Carotiden auf. Mit Zunahme des Lebensalters nimmt die Intima-Media-Dicke der A. carotis communis sowohl bei Frauen als auch bei Männern zu. Der Einfluss der untersuchten Risikofaktoren ist auf die IMD der linken Arteria carotis communis größer. Bedeutsam sind hier vor allem Diabetes mellitus und Hypertonie. Darüber hinaus führen seitenabhängig die Anzahl der Vollnarkosen insgesamt, eine Operation an einer Schlagader, ein erhöhter BMI ebenso wie die Laborparameter C-reaktives Protein und Gesamtcholesterin zur dickeren IMD.

Schlussfolgerung:

Es besteht eine deutliche Assoziation zwischen Risikofaktoren und IMD. Die Doppler-Sonographie der Carotiden stellt eine valide Maßnahme dar, um eine subklinische Arteriosklerose bereits im Vorfeld klinisch manifester Ereignisse, wie Schlaganfall oder Herzinfarkt zu diagnostizieren.

Tag der mündlichen Prüfung: 16.01.2006

Widmung

Zum Andenken an meine geliebte Mutter,
die viel zu früh von uns gegangen ist.

Wir vermissen Dich.

Inhaltsverzeichnis

1) Einleitung.....	8
1.1) Allgemeine Einführung in die Thematik dieser Studie.....	8
1.2) Die Arteriosklerose.....	10
1.2.1) Definition.....	10
1.2.2) Ätiologie und Pathogenese.....	10
1.2.3) Gefäßterritorien.....	11
1.3) Der Schlaganfall.....	12
1.4) Ultraschall.....	12
1.5) Bisherige Studien zum Thema.....	15
1.6) Ziele der Studie.....	20
2) Methodik.....	21
2.1) Studiensetting.....	21
2.2) Studienpopulation.....	21
2.3) Datenerhebung.....	23
2.3.1) Ablauf der Datenerhebung.....	23
2.3.2) Erhebung soziodemographischer Daten und Risikofaktoren	25
2.3.2.1) Soziodemographische Angaben.....	25
2.3.2.2) Risikofaktoren.....	25
2.3.3) Erhebung der medizinischen Vorgeschichte	
und Comorbiditäten.....	27
2.3.4) Erhebung der Laborparameter.....	28
2.4) Intima-Media-Dicke der Arteria carotis.....	28
2.4.1) Definition.....	28
2.4.2) Bestimmung der IMD.....	29
2.4.3) Sonographische Bestimmungen.....	29
2.5) Statistische Datenanalyse.....	31

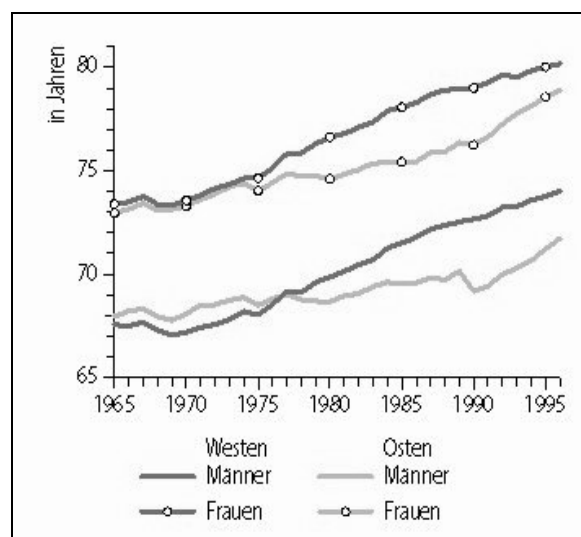
3) Ergebnisse.....	32
3.1) Gesamtpopulation.....	32
3.1.1) Soziodemographische Daten.....	32
3.1.2) Risikofaktoren.....	33
3.1.3) Funktionsstatus.....	34
3.1.4) Soziodemographie, Alkohol- und Nikotinkonsum.....	35
3.1.5) Blutdruck und Body-mass-index.....	37
3.1.6) IMD in Abhängigkeit zum Herz-Kreislauf-System.....	38
3.1.7) IMD in Abhängigkeit zur Comorbidität.....	39
3.1.8) IMD in Abhängigkeit zu Schädelverletzungen.....	40
3.1.9) Laboruntersuchungen.....	42
3.1.9.1) Geschlechtsspezifische Betrachtung der Blutwerte..	42
3.1.9.2) Geschlechtsspezifische Betrachtung der Laborparameter.....	43
3.1.9.3) Geschlechtsunspezifische Betrachtung der Blutwerte	44
3.2) Multivariate Auswertung.....	45
3.2.1) Multivariate Auswertungen der Risikofaktoren der Carotis rechts.....	45
3.2.2) Multivariate Auswertungen der Risikofaktoren der Carotis links.....	46
3.2.3) Multivariate Auswertungen der Comorbiditäten der Carotis rechts.....	46
3.2.4) Multivariate Auswertungen der Comorbiditäten der Carotis links.....	47
3.2.5) Laborparameter der Carotis rechts.....	47
3.2.6) Laborparameter der Carotis links.....	48
3.2.7) Gesamtes Modell der Carotis rechts.....	49
3.2.8) Gesamtes Modell der Carotis links.....	50

4) Diskussion.....	51
4.1) Zusammenfassung der Ergebnisse.....	51
4.2) Vergleich mit anderen Studien.....	52
4.3) Anatomische und physiologische Zusammenhänge.....	57
4.4) Stärken und Schwächen der Studie.....	59
4.5) Schlussfolgerung.....	61
5) Literaturverzeichnis.....	63
6) Danksagung.....	69
7) Lebenslauf.....	70

1) Einleitung

1.1) Allgemeine Einführung in die Thematik dieser Studie

Im Laufe des letzten Jahrhunderts kam es zu einer Veränderung des Altersaufbaus der Bevölkerung in Deutschland. Während zu Beginn des 20. Jahrhunderts noch die klassische Pyramidenform erkennbar war, gleicht ihr Bild heute eher einer „zerzausten Wettertanne“, wie sie der Bevölkerungsstatistiker Flaskämper treffend beschrieben hat. Ursache für diese Entwicklung und damit die Erhöhung des Lebensalters sind z.B. die sinkende Säuglingssterblichkeit, der Geburtenrückgang, Fortschritte in Medizin, Hygiene, Gesundheitsfürsorge und Unfallverhütung sowie die allgemeine Wohlstandssteigerung. Allein im 20. Jahrhundert erhöhte sich die durchschnittliche Lebenserwartung um rund 30 Jahre. In den 1890er Jahren erreichten nur 39% der Frauen und 34% der Männer das Alter von 60 Jahren; Mitte der 1990er Jahre waren es dagegen mehr als neun Zehntel (93%) bzw. vier Fünftel (85%). Am Ende des 20. Jahrhunderts betrug die Lebenserwartung für Frauen 80,6 und für Männer 74,4 Jahre.



Lebenserwartung, Mittlere [Gesundheitsbericht für Deutschland, 1998] (35)

Heute 75-jährige Frauen und Männer haben eine Lebenserwartung von 86 bzw. 85 Jahren. Diese so genannte „Revolution der Lebensdauer“ besteht also nicht nur in einer verlängerten Lebenserwartung, sondern auch in einer stark erhöhten erwartbaren Lebenszeit alter und sehr alter Menschen. So leben heute weit häufiger als früher drei oder vier Generationen zur gleichen Zeit. (35)

All dies wird der Bevölkerung immer bewusster. Beinahe täglich lesen und hören wir Statements in den Medien wie: „Ist die Rente noch sicher?“, „Treibt uns die Langlebigkeit in die Armut?!“, „Deutschland, die alternde Gesellschaft“ oder „Immer weniger zahlen in die Rentenkasse ein, bei immer mehr Rentnern.“

Die Verlängerung der durchschnittlichen Lebenserwartung hat automatisch zur Folge, dass immer mehr und immer ältere Menschen in unserer Gesellschaft leben, die an chronischen Krankheiten leiden. So gibt es viele multi-morbide Patienten, die seit Jahren mit mehreren alterstypischen Erkrankungen, wie zum Beispiel Bluthochdruck, Osteoporose, Demenz, Morbus Parkinson oder Diabetes mellitus leben. Viele dieser Erkrankungen treten häufig auf. So beträgt die Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands bei Frauen im Alter von 18 - 79 Jahren insgesamt 5,6% und bei Männern 4,7%. Hierbei steigt die Anzahl der Diabetiker mit zunehmendem Alter an. (38)

Beim Body-mass-index (BMI) zeigen sich ähnliche Verhältnisse. Er ist eine Orientierungsgröße für die Körperfülle und wird zur Beurteilung überhöhter Fettmasse, also Adipositas, herangezogen. Der BMI ist bei Männern und Frauen um die 20 Jahre am niedrigsten und steigt bei beiden Geschlechtern mit dem Alter allmählich an, um bei den 60- bis 69jährigen den höchsten Wert von 28,1 bei den Männern und 29,0 bei den Frauen zu erreichen. (2)

Selbstverständlich gibt es auch seltenere Erkrankungen beim älteren Menschen, wie z.B. Hirntumoren, Hodentumoren oder Leukämien. Diese müssen von den häufigen Erkrankungen der älteren Bevölkerung abgegrenzt werden, da viele alterstypische Erkrankungen einander oftmals bedingen. So kann eine schlechte Blutzuckereinstellung aufgrund eines Diabetes mellitus zu Gefäßveränderungen führen, diese bedingen einen zu hohen Blutdruck, welcher wiederum einen Schlaganfall bedingen kann. Die Bluthochdruck-

krankheit stellt des Weiteren eine Ursache für Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit und Niereninsuffizienz dar. Auch gilt als erwiesen, dass „Konsumerkrankungen“ zu einer Verminderung der Lebenserwartung führen.

Viele Erkrankungen des älteren Menschen sind auf seine Lebensweise und das Vorliegen klassischer Risikofaktoren zurückzuführen. Zu diesen gehören vor allem der Bluthochdruck, das Rauchen, Herzrhythmusstörungen, ein stark erhöhter Blutzucker- und/oder Cholesterinspiegel, Bewegungsmangel und Übergewicht. Oft kann man Kombinationen der Risikofaktoren beobachten. So haben Raucher oft einen hohen Alkoholkonsum oder übergewichtige Menschen zeichnen sich durch eine falsche Ernährungsweise und zu wenig körperliche Bewegung aus.

1.2) Die Arteriosklerose

1.2.1) Definition

World Health Organisation (WHO): „Atherosklerose ist eine variable Kombination von Veränderungen der Intima, bestehend aus einer herdförmigen Ansammlung von Fettsubstanzen, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia.“ (4)

1.2.2) Ätiologie und Pathogenese

Dank einer Vielzahl experimenteller und epidemiologischer Untersuchungen sind die Faktoren, die die Arteriosklerose begünstigen (= Risikofaktoren) zum Teil bekannt. Es wird zwischen Risikofaktoren erster und zweiter Ordnung unterschieden. Arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus und Nikotinabusus sind Risikofaktoren erster Ordnung, zu denen zweiter Ordnung gehören zum Beispiel psychosozialer Stress, Bewegungsarmut, Hyperurikämie, Adipositas, hormonelle Faktoren, Konstitution und die familiäre Belastung.

Weiterhin spielen u.a. Lebensalter, Geschlecht, Fibrinogen und thrombogene Faktoren eine Rolle. (7)

Zurzeit wird die Atherogenese durch die 'response to injury hypothesis' erklärt. Chemische oder physikalische Reize (turbulente Strömung an Gefäßaufzweigungen, Hyperlipoproteinämie, Nikotin, hoher Blutdruck) schädigen die endotheliale Auskleidung der Gefäße. Durch diese endotheliale Funktionsstörung und eine Kaskade biochemischer und zellulärer Reaktionen innerhalb der Gefäßwand kommt es zur Einengung der Gefäße. Eine Schlüsselrolle spielen in die Gefäßwand eingewanderte Makrophagen, so genannte Schaumzellen. Charakteristisch für arterielle Gefäßabschnitte sind entzündungs- und hyperproliferative Prozesse mit Lipidakkumulation, die dann schließlich makroskopisch als Plaque imponieren. (33)

1.2.3) Gefäßterritorien

Die Arteria carotis communis teilt sich in die A. carotis externa und die A. carotis interna auf. Die A. carotis externa versorgt Teile des Schädels, der Kopfwerteile und die harte Hirnhaut, während die A. carotis interna für die Durchblutung des größten Teils des Gehirns, der Orbita u.a. sorgt. Außerdem ist sie an der Bildung des Circulus arteriosus cerebri (Willisi) beteiligt. (31) Prädilektionsstellen arteriosklerotisch bedingter Stenosen und Verschlüsse liegen an Gefäßverzweigungen und Gefäßabgängen, da es hier aus hämodynamischen Gründen zu Wirbelbildungen im Blutfluss kommt, die die Entstehung von Ablagerungen und von Gefäßwanderrosionen begünstigen. (25) Die Dicke der Intima-Media ist besonders im Bereich der Carotis und auch des Circulus Willisi im Rahmen der Arteriosklerose verbreitert. Eine verdickte Intima-Media kann einen Schlaganfall bedingen.

1.3) Der Schlaganfall

Ein ischämischer Insult beschreibt eine akut auftretende Fokalsymptomatik, die auf einer Durchblutungsstörung umschriebener Hirnareale beruht. (19) Leitsymptom ist ein akut aufgetretenes, fokales neurologisches Defizit. Häufig ist eine Zunahme der IMD ein Indiz für Gefäßplaque. Diese bildet häufig die Grundlage für Thromben und Embolien und führt somit zu Schlaganfall und Herzinfarkt. Weitere Ursachen sind z.B. die Arteriosklerose der Hirnarterien, die Koronare Herzkrankheit oder embolisierende Herzerkrankungen.

1.4) Ultraschall

Die Sonographie hat in den letzten Jahrzehnten stark an Bedeutung zugenommen und ist aus der heutigen modernen Diagnostik und medizinischen Versorgung der Bevölkerung nicht mehr wegzudenken. Je nach Körperregion werden verschieden große Ultraschallsonden mit der jeweils geeigneten Frequenz bzw. Eindringtiefe und unterschiedliche Sonographiemethoden, wie z.B. die transkranielle (hier wird direkt durch die Schädeldecke geschallt) oder die extrakranielle verwendet. So finden zum Beispiel beim Hirnscreening des Säuglings andere Ultraschallköpfe und Schallfenster Verwendung als bei der Abdomensonographie.

In der Gefäßdiagnostik verwendete Ultraschallfrequenzen liegen üblicherweise zwischen 2 und 20MHz. Die Wahl der jeweiligen Frequenz stellt einen Kompromiss zwischen Eindringtiefe und Auflösungsvermögen dar, wobei eine höhere Frequenz die Auflösung der Darstellung verbessert, jedoch eine geringere Eindringtiefe in das Gewebe ermöglicht. (25)

Ein Vorteil der Ultraschalldiagnostik ist seine nichtinvasive Vorgehensweise. Die Untersuchung wird von den Patienten gut akzeptiert, da sie schmerzlos ist und die Patienten keinerlei Röntgenstrahlung ausgesetzt werden. Des Weiteren ist sie gut geeignet im Rahmen von Folgeuntersuchungen Krankheitsverläufe zu beurteilen und auch therapeutisch kann man im Rahmen von Punktionen

kontrolliert intervenieren. Auf der anderen Seite ist die Sonographie eine zeitaufwendige Untersuchung, die die Erfahrung des Untersuchers voraussetzt. Verglichen mit Kernspin- oder Computertomographie ist die topographische Darstellung bescheiden.

Die Weiterentwicklung der Technik führt zu immer detaillierteren Darstellungen. Flussprofile und Druckspitzen können dokumentiert werden und erhöhen die diagnostische Aussagefähigkeit des Ultraschalls. Neue Anwendungsbereiche können entstehen, die andere für den Patienten belastendere Untersuchungen ersetzen oder kostengünstiger sind.

Die Genauigkeit, Verlässlichkeit und Reliabilität des Ultraschalls erlaubt die Untersuchung asymptomatischer Patienten ohne Risiko über einen langen Zeitraum und bietet somit eine gute Möglichkeit, das Fortschreiten einer asymptomatischen Arteriosklerose zu überwachen und zu protokollieren. (36)

Es gibt mehrere Ultraschallverfahren: (28)

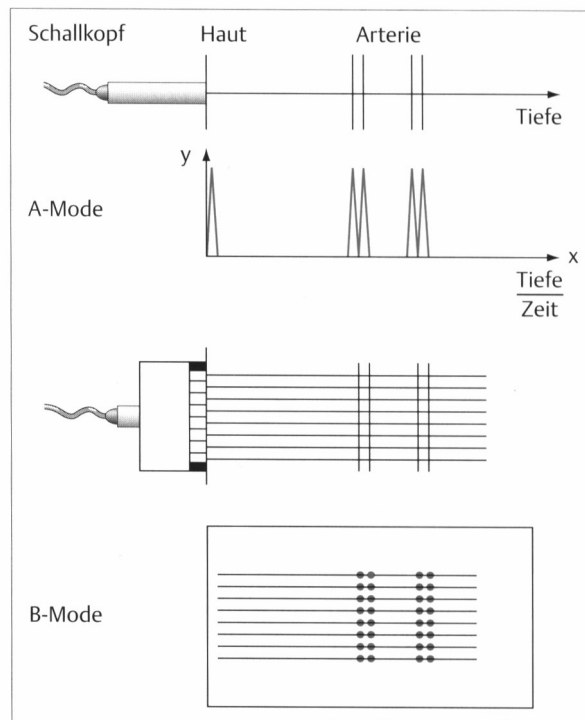
Das display (die bildhafte Darstellung) wird auf unterschiedliche Weise erreicht:

- A-Bild-Verfahren

Auf dem Oszilloskop werden beim A-Bild (amplitude mode) vertikale Auslenkungen (Reflexionspotentiale) dargestellt. Jede Arterienwand bedingt zwei Potentialmaxima (Reflexion an der Außen- und Innenbegrenzung). Das Maß für die reflektierte Ultraschallenergie bildet die Amplitude, die Position auf der x- Achse entspricht der Laufzeit im Gewebe und in der Tiefe.

- B-Bild-Verfahren

Durch Helligkeitsmodulation eines Bildpunkts entsprechend der Signalintensität und Empfängerfunktion entsteht das B-Bild (brightness mode). In verschiedenen Grauwerten werden die reflektierten Ultraschallamplituden wiedergegeben, hierbei werden höheramplitudige Reflexionen als helle Bildpunkte dargestellt.



Schematische Darstellung der Abbildung von Gefäßen mit Ultraschallverfahren. (28)

Des Weiteren existieren M- (motion-mode oder time-motion-mode) und C-Mode-Verfahren. M- Mode ist 1- dimensional und zeitentsprechend, d.h. die Darstellung erfolgt in Echtzeit bzw. Real Time.

Der time-motion-mode wird bei der Aufzeichnung von Klappenbewegungen des Herzens genutzt und der C- Mode wurde früher bei der Abbildung des fließenden Blutes in einem Gefäß verwendet.

Die Duplexsonographie stellt die Kombination von Dopplersonographie und Ultraschallschnittbilddarstellung (B-Bild) dar. Ihr großer Vorteil ist, dass sie die simultane Beurteilung von Gefäßmorphologie und Strömung ermöglicht. (28)

Bereits 1986 veröffentlichten Pignoli et al. (26) in „Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging“ ihre Ergebnisse bezüglich Intima-Media-Dicke und Sonographie. Sie waren der Meinung, dass die Sonographie eine nützliche Methode sei, um Messungen der IM menschlicher Arterien in vivo durchzuführen.

Bluth et al. (3) wiesen in ihrer Studie „Sonographic characterization of carotid plaque: detection of hemorrhage.“ nach, dass Plaqueeinblutungen sonographisch mit 90% Genauigkeit, 94% Sensitivität und 88% Spezifität erkannt werden können.

1.5) Bisherige Studien zum Thema

In der Vergangenheit wurden einige Studien durchgeführt, die sich mit der Bedeutung des Ultraschalls für die Bestimmung der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis befassen haben. Auch über zahlreiche Aspekte der Arteriosklerose und ihren Zusammenhang mit der IMD wurden Studien erhoben.

Craven et al. (11) beschäftigten sich in ihrer Studie „Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. A case control study“ damit, ob ein Zusammenhang zwischen arteriosklerotisch veränderten Carotiden eines Menschen und dem Zustand seiner Koronararterien besteht. Sie ermittelten bei 343 KHK (Koronare Herzkrankheit) und 167 gesunden Patienten die Risikofaktoren und bestimmten die Ausdehnung der Arteriosklerose der Arteria carotis communis mittels B-Mode Ultraschall. Das Ergebnis der Studie macht deutlich, dass bei Patienten ab dem 50. Lebensjahr das Ausmaß der Arteriosklerose der Carotis streng mit einer KHK verknüpft ist und dass es ebenfalls ein Indikator ist, um Patienten mit einer Koronaren Herzerkrankung zu entdecken.

Weinberger et al. (39) wiesen in ihrer Studie „Noninvasive evaluation of the extracranial carotid arteries in patients with cerebrovascular events and atrial fibrillations“ darauf hin, dass die nichtinvasive Untersuchung der Carotis hilfreich sei, um bei Patienten mit Vorhofflimmern und zerebrovaskulärer Erkrankung eine Arteriosklerose der Carotisbifurkation zu entdecken und auf diese Konstellation therapeutisch angemessen zu reagieren.

Zwei weitere große epidemiologische Studien in den USA, die die Dicke der Intima-Media der Arteria carotis communis als Ausgangspunkt betrachteten sind die ARIC und die CHS Studie.

Die Atherosclerotic Risk in Communities Study, 1987 - 1998 (ARIC) ist eine prospektive Untersuchung über die Ätiologie und die natürliche Entstehung der Arteriosklerose und ihre klinischen Folgen und befasst sich mit zahlreichen Fragestellungen dieses Themengebietes. ARIC wurde in vier Staaten der USA durchgeführt und die Werte von 15792 randomisiert ausgewählten Individuen im Alter zwischen 45 und 64 Jahren untersucht.

In der Studie „Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis“ von Chambless et al. (8) befassten die Untersucher sich mit der Auswirkung von bestehenden bzw. wechselnden Risikofaktoren auf die Intima-Media-Dicke während eines Zeitraumes von neun Jahren, unter Berücksichtigung von Geschlecht und Wohnort. Die Dicke der IM wurde an zuvor ausgewählten Stellen der Carotis mithilfe einer Ultraschallsonde gemessen. Klinische Untersuchungen zeigten, dass niedrige Cholesterinspiegel, hohe HDL-Werte, ein kontrollierter Blutdruck und Verzicht auf das Rauchen, das Fortschreiten der Arteriosklerose oder das Auftreten der KHK verringern können. Zusammenfassend ist festzustellen, dass etablierte Risikofaktoren, die die Koronare Herzkrankheit begünstigen, im Verhältnis zum Ausmaß der im Ultraschall entdeckten Arteriosklerose stehen.

In „Association of Coronary Heart Disease Incidence with Carotid Arterial Wall Thickness and Major Risk Factors“ als einer weiteren Fragestellung der ARIC Studie gelangten Chambless et al. (9) zu dem Resultat, dass die mit dem Ultraschall bestimmte durchschnittliche Intima-Media-Dicke der Arteria carotis

das spätere Auftreten einer Koronaren Herzkrankheit voraussagbar werden lässt.

Die gleichen Autoren (10) befassten sich ebenfalls im Rahmen der ARIC Studie mit der IMD und der Prävalenz eines ischämischen Insultes. Die durchschnittliche IMD der Carotis gibt Hinweise auf einen möglichen ischämischen Insult in der Zukunft.

Auch Wofford et al. (42) beschäftigten sich in ihrer Studie „Relation of extent of extracranial carotid artery atherosclerosis as measured by B-Mode ultrasound to the extent of coronary atherosclerosis“ mit dem Zusammenhang von Arteriosklerose der Carotis und der Koronaren Herzkrankheit. Das Studienteam wertete die Daten von Patienten, die sowohl einen Herzkatheter als auch eine Sonographie der Carotiden erhalten hatten, aus und ermittelte die Ausmaße der Arteriosklerose der Halsschlagader und der Koronarsklerose. Die Evaluation ergab eine Korrelation dieser beiden Parameter, beim männlichen Geschlecht stärker als bei den Frauen.

Die Cardiovascular Health Study (CHS) ist eine weitere epidemiologische Studie. Bei ihr handelt es sich um eine prospektive Multicenterstudie in den USA. Die IMD der Arteria carotis communis/interna von 5858 randomisiert ausgewählten Studienteilnehmern wurde sonographisch gemessen, um das Ausmaß und die Entwicklung der Arteriosklerose zu beurteilen und den Zusammenhang zwischen IMD und Risikofaktoren in Verbindung mit KHK und Schlaganfall zu erforschen. Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der Dicke der IM und dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen. Das relative Risiko eines Herzinfarktes oder eines Schlaganfalls stieg mit einer Zunahme der Intima-Media-Dicke. Auch nach Adjustierung für klassische Risikofaktoren blieb ein signifikanter Zusammenhang bestehen. Die Wanddicke der Intima-Media der Arteria carotis steht im direkten Zusammenhang mit der Zunahme von Herzinfarkten und Schlaganfällen bei älteren Menschen, bei denen zuvor keine kardiovaskulären Erkrankungen bekannt waren. (23)

Mehrere Studien befassten sich mit der Korrelation IMD und Aortenplaques. So zeigten Harer et al. (1997), dass eine IMD von 1,5mm bzw. umschriebene Plaque der extrakraniellen Arteria carotis eng mit dem Vorhandensein von Plaque in der Aorta in Zusammenhang stehen. Somit bietet sich die Möglichkeit Aussagen über die Wahrscheinlichkeit generalisierter arteriosklerotischer Veränderungen im Aortenbogen zu machen. Des Weiteren gilt Aortenplaque als eine Ursache embolischer Hirninfarkte (Amarenco et al. 1994; Donnan u. Jones 1995). zitiert nach (41)

Auperin et al. (1) beschäftigten sich in der EVA (Etude sur le vieillissement arteriel) - Studie „Ultrasonographic Assessment of Carotid Wall Characteristics and Cognitive Functions in a Community Sample of 59 - to 71 -Year-Olds“ mit der Prävalenz von Gefäßplaques der Carotis in einer älteren Bevölkerung. Sie untersuchten den Plaqueeinfluss auf kognitive Fähigkeiten. Die Stichprobe umfasste 1279 freiwillige Probanden, Männer und Frauen aus Nantes, Westfrankreich, im Alter von 59 bis 71 Jahren und dauerte vier Jahre. Die IMD wurde mittels B-Mode-Ultraschall bestimmt und die kognitiven Fähigkeiten mit dem Mini-Mental-State-Test (12) (MMSE = Mini-Mental State Examination) und sieben weiteren neuropsychologischen Tests, die Aufmerksamkeit, psychomotorische Schnelligkeit, verbale Fähigkeiten, Gedächtnis und visuelles Vorstellungsvermögen beurteilen, bestimmt. Das Resultat der Studie ergab, dass bei Männern ein Zusammenhang zwischen Arteriosklerose der Carotiden und schlechteren kognitiven Fähigkeiten besteht. Im Gegensatz zum Ergebnis bei den Männern fand sich bei den Frauen keine Beziehung zwischen diesen beiden Parametern. Der Prozess, der zu dieser Assoziation bei Männern führt, ist unbekannt und könnte bei Frauen anders ablaufen. Fest steht jedoch, dass Männer eines bestimmten Alters häufiger Plaque innerhalb der Carotiden aufweisen als gleichaltrige Frauen und dass bei Frauen vaskuläre Erkrankungen generell später auftreten als bei Männern.

Rosfors et al. (29) untersuchten in ihrer Studie „Relationship Between Intima-Media-Thickness in the Common Carotid Artery and Atherosclerosis in the Carotid Bifurcation“ die Beziehung zwischen der IMD der Arteria carotis communis (ACC) und Arteriosklerose in der Bifurkation der Carotis. Dabei wurden Alter, Geschlecht, vorhandene Herzerkrankungen und Plaque oder Stenose in den Bifurkationen der Carotiden der Probanden berücksichtigt. Die Studienpopulation umfasste 182 Individuen mit einem Durchschnittsalter von 67 Jahren (37 bis 88 Jahre) und die Ultraschalluntersuchung fand innerhalb von zwei Monaten im Department der Klinischen Physiologie im Stockholmer Söder Hospital statt. Als Resultat stellte sich heraus, dass bei Männern die IMD links stärker ist als auf der rechten Seite. Weiterhin wiesen die Ergebnisse auf eine klare Assoziation zwischen der IMD der Arteria carotis communis und der Präsenz von Plaque bzw. Stenosen der Bifurkation auf der linken, nicht jedoch auf der rechten Körperseite hin.

Mowbray, Lee et al. (22) untersuchten in der Edinburgh Artery Study unter anderem die Fragestellung, ob kardiovaskuläre Risikofaktoren für eine frühzeitige Arteriosklerose der Arteria carotis verantwortlich sind. Es fand eine Basisuntersuchung statt, bei der die Probanden bezüglich ihrer Risikofaktoren, z.B. Anzahl der Schachteln Zigaretten pro Tag, Alkoholkonsum etc., befragt wurden. Fünf Jahre später erfolgte im Rahmen der Folgeuntersuchung der Edinburgh Artery Study die Bestimmung der IMD der ACC. Die Bestimmung der Werte von 1106 Probanden im Alter zwischen 60 und 80 Jahren führten zu dem Ergebnis, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren die Intima-Media-Dicke bei Frauen und Männern unterschiedlich beeinflussen. Betrachtet man einzelne Variablen, so bestand bei Männern eine Korrelation zwischen lebenslangem Rauchen und der Zunahme der IMD, während diese bei Frauen zwischen IMD, dem systolischen Blutdruck und dem HDL (high density lipoprotein) vorlag. Wurden sämtliche Variablen in der Analyse zusammengefasst, war zu erkennen, dass Raucherjahre und die Ratio HDL/Cholesterin verantwortlich waren für eine frühe Arterioskleroseentwicklung bei Männern. Im Vergleich

hierzu führte bei Frauen Alkoholkonsum, systolischer Blutdruck und das Verhältnis HDL/Cholesterin zu einem Wachstum der Intima-Media-Dicke.

In einer anderen Fragestellung befasste sich das Team der Edinburgh Artery Study mit der Blutviskosität und ihre Auswirkung auf die Intima-Media-Dicke bei Frauen und Männern. (20) Hierzu wurden während der Basisuntersuchung in den Jahren 1988 – 1989 Fibrinogen, tPA (tissue plasminogen activator), Fibrin D-Dimer, vWF (von Willebrand factor), Blut- und Plasmapviskosität und der Hämatokrit bestimmt. Auch hier erfolgte fünf Jahre später bei den 1106 Personen im Alter von 60 bis 80 Jahren während der Folgeuntersuchung die Messung der IMD mittels Ultraschall. Die Resultate wiesen bei Männern auf eine klare Assoziation zwischen Blut- und Plasmapviskosität, Fibrinogen, Hämatokrit und der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis hin. Keine signifikanten Zusammenhänge zwischen einem der hämorrheologischen Faktoren und der IMD fand man dagegen bei Frauen. Weiterhin ergaben sich auch für tPA, Fibrin D- Dimer und vWF keine Korrelationen, weder bei den Frauen noch bei den Männern.

1.6) Ziele der Studie

Zunächst soll durch die Studie anhand der sonographischen Untersuchung die Dicke der Intima-Media, das Vorhandensein oder die Häufigkeit einer Plaqueablagerung bzw. das Wachstum einer solchen Ablagerung in der Arteria carotis communis bei Personen höheren Lebensalters in einer deutschen Allgemeinbevölkerung beurteilt werden. Des Weiteren soll analysiert werden, ob ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Risikofaktoren, den Plaques und der IMD besteht.

2) Methodik

2.1) Studiensetting

Die Augsburger Seniorenstudie ist eine Nachfolgeuntersuchung des Augsburger MONICA-Projektes (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases). Dieses Projekt ist Teil der internationalen Studie, die durch die WHO (World Health Organization) initiiert wurde.

Bei MONICA handelt es sich um eine Verbundstudie, die in den frühen 80er Jahren in 26 Ländern (Europa, Nord Amerika, Neuseeland, Japan, China und Australien) begonnen wurde.

Die Intention der WHO war, Trends in der Häufigkeit von Risikofaktoren und von kardiovaskulären Erkrankungen zu analysieren.

Die Daten wurden in drei Phasen (Surveys) im Zeitraum von zehn Jahren erhoben. In diesen drei Surveys (1984/85, 1989/90 und 1994/95) wurden im deutschen Teil unabhängige und repräsentative Bevölkerungsstichproben aus Augsburg und Umgebung zufällig ausgewählt. Die Surveys erfolgten im Abstand von fünf Jahren und die Untersuchungen fanden mit standardisierten Methoden statt. Dieses Design wiederholter Querschnittsstudien, ermöglicht es, Trends in Risikofaktoren im 5-Jahresrhythmus zu bestimmen.

2.2) Studienpopulation

Das Untersuchungsgebiet der Seniorenstudie befindet sich im Süden der Bundesrepublik Deutschland. Es handelt sich um die Stadt Augsburg und ihre Umgebung. Folgende sechzehn Gemeinden der insgesamt 68 im Raum Augsburg wurden zufällig ausgewählt: Friedberg, Gersthofen, Königsbrunn, Neusäß, Affing, Aichbach, Bobingen, Diedorf, Fischach, Hollenbach, Kutzenhausen, Meitingen, Nordendorf, Schmiechen, Stadtbergen und Ustersbach. Dieses Einzugsgebiet hatte zum Zeitpunkt der Datenerhebung im Jahre 1984 532.987 und im Jahre 1989 556.190 Einwohner.

Der erste Survey (1984/85) umfasste ursprünglich 4022 Personen zwischen 25 und 64 Jahren und der zweite (1989/90) bestand aus 4940 Beteiligten im Alter von 25 – 74 Jahren.

Für die Seniorenstudie wurden Probanden aus dem 2. Survey (1989/90) des Augsburger MONICA- Projektes aus Augsburg Stadt sowie zwei angrenzenden Vororten (Gersthofen und Stadtbergen) nachuntersucht. Im Zeitraum zwischen Oktober 1997 und April 1998 wurden ausschließlich Personen einbezogen, die am 01.10.1997 mindestens 65 Jahre alt waren. Damit jede Altersgruppe etwa gleichmäßig besetzt war, wurde eine Stratifizierung in drei Altersgruppen durchgeführt. Dazu wurde eine unterschiedlich große Anzahl an Personen in den verschiedenen Altersgruppen zufällig ausgewählt und angeschrieben. In der Altersgruppe der 65 - 69jährigen wurden 50%, bei den 70 - 74jährigen 66% und für die Gruppe der Personen, die älter als 75 Jahre waren, wurden 100% dieser Altersgruppe eingeladen.

Insgesamt wurden 636 Menschen gebeten, das Nachuntersuchungsprogramm der Seniorenstudie wahrzunehmen. Von diesen 636 potentiellen Personen nahmen letztendlich 385 an dieser Studie teil. Dies entspricht einer Beteiligung von 60,5%. Im Zeitraum zwischen Erfassung der Basisdaten im Rahmen des Augsburger MONICA Projektes und den Nachuntersuchungen für die Seniorenstudie fielen einige Studienteilnehmer aus der Gesamtpopulation. Gründe dafür waren Umzug, Tod, Fehler im Bevölkerungsregister und eine anderweitige Unterbringung der Personen.

Die Augsburger Seniorenstudie ist in die europäische Verbundstudie CASCADE (Cardiovascular Risk Factors for Dementia) integriert. In CASCADE sind bereits elf Studien aus neun Ländern zusammengeschlossen, die ein gemeinsames Ziel verfolgen: Identifikation von kardiovaskulären Risikofaktoren für die Demenz und den Abbau kognitiver Leistungen, die einer Prävention zugänglich sind.

Die Hauptfragestellung der Augsburger Seniorenstudie beinhaltet die Klärung der Bedeutung von kardiovaskulären Risikofaktoren und genetischen Einflüssen auf die kognitive und motorische Leistungsfähigkeit der Probanden. Des Weiteren soll die Interaktion der Risikofaktoren mit dem Gen-Allelstatus für verschiedene genetische Marker beim Auftreten kognitiver Defizite beurteilt werden.

Die Seniorenstudie wurde von der DFG (Deutsche Forschungsgesellschaft) finanziert.

2.3) Datenerhebung

2.3.1) Ablauf der Datenerhebung

Die Datenerhebung der Augsburger Seniorenstudie erfolgte innerhalb eines halben Jahres (1997/98).

Vor Studienbeginn erfolgte die Einarbeitung der Mitarbeiter. Sie wurden ausgiebig im Umgang mit verschiedenen standardisierten Untersuchungsmethoden geschult und die Handhabung der Messinstrumente wurde eingeübt. Danach fand die Pilotphase statt mit dem Ziel, Logistik und Zeitabläufe zu überprüfen und die Testung unter „Real-time-Bedingungen“ durchzuführen. Der Pilotphase folgte die eigentliche Datenerhebung.

Zunächst führten die geschulten Mitarbeiter mit den Studienteilnehmern ein Interview, in dem Informationen zu folgenden Bereichen erfasst wurden:

Soziodemographische Daten, Inanspruchnahme medizinischer Dienste, medizinische Anamnese und Medikamenteneinnahme, Familienanamnese, kardiovaskuläre Risikofaktoren (Raucherstatus, Alkoholkonsum, Gewicht und körperliche Aktivität), Comorbiditäten (Herzinfarkt, Angina pectoris, Schlaganfall, Transischämische Attacke (TIA), Arterielle Verschlusskrankheit (AVK), Diabetes Mellitus, Gehirnerschütterung/Kopfverletzung, cerebrale Krampfanfälle) und Lebensqualität.

Hierauf folgte das Untersuchungsprogramm:

- Blutentnahme
- Körperliche Untersuchung
Im Rahmen der körperlichen Untersuchung wurden die Größe, das Gewicht und dreimalig der Blutdruck gemessen.
- Neuropsychologische Testung
Hier wurden mit einer Testbatterie von sieben Tests die kognitiven Funktionen ermittelt, die eine Einschätzung der verschiedenen Gedächtnisbereiche, einschließlich Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit, erlauben. All diese Tests konnten von einer angelernten Person durchgeführt werden.
Die Depressivität der Studienteilnehmer wurde mit Hilfe der CESD-Skala (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, Deutsche Version) gemessen.
- Motorik Testung
Auch diese Tests (Fuß Tapping, Perdue Pegboard Test) konnten von einer angelernten Person durchgeführt werden.
- Neurologische Untersuchung
Diese orientierende Untersuchung erfolgte standardisiert durch einen geschulten Arzt und diente der weiteren Verifizierung bzw. Verwerfung einer neurologischen Diagnose.
- Apparative Untersuchungen
Nach der Datenerhebung im MONICA-Zentrum wurden die Probanden zum Augsburger Klinikum gebracht. Dort wurden eine Magnet-Resonanz-Tomographie des Schädels (MRT), und entweder ein Ultraschall (B-Scan-Sonographie) der Carotiden oder ein Elektroenzephalogramm (EEG) durchgeführt.

Die abgenommenen Blutproben wurden zunächst tiefgefroren und später am Arterioskleroseinstitut der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster hinsichtlich unterschiedlicher genetischer Marker untersucht.

Die Dateneingabe erfolgte doppelt am Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin in Münster. Außerdem wurden Teile der Daten für die Teilnahme an der internationalen Verbundstudie CASCADE an das Koordinierungszentrum nach Rotterdam geschickt.

2.3.2) Erhebung soziodemographischer Daten und Risikofaktoren

2.3.2.1) Soziodemographische Angaben

Unter diese Daten fielen Angaben zum Geschlecht, Alter und zur Berufstätigkeit. Zur besseren Vergleichsmöglichkeit der Probanden untereinander, wurde eine Kategorisierung des Alters in drei Gruppen durchgeführt (65 - 69 Jahre, 70 - 74 Jahre und älter als 75 Jahre). Die Dauer der Erwerbstätigkeit wurde in Jahren angegeben.

2.3.2.2) Risikofaktoren

Diese Daten umfassten den Raucherstatus, den Alkoholkonsum, das Körpergewicht und die Blutdruckwerte.

Zur Beurteilung des Raucherstatus wurden drei Subgruppen gebildet. Die Studienteilnehmer wurden in Raucher, Nichtraucher und ehemalige Raucher eingeteilt, dabei wurde auch die Anzahl der Jahre, in denen geraucht wurde bestimmt.

Als weiterer Risikofaktor wurde der Alkoholkonsum der Studienteilnehmer erhoben. Zur Evaluierung der Trinkgewohnheiten bat man die Probanden die exakte Alkoholmenge zunächst des letzten Wochenendes (Samstag und Sonntag) und schließlich des letzten Werktages (sofern dieser kein Freitag war) anzugeben.

Die Angaben sollten möglichst genau gemacht werden, dabei wurde zwischen Bier (auf 0,5 Liter exakt), Wein (auf 0,2 Liter) und Schnaps (Anzahl der Gläser je 0,02 Liter) unterschieden. 0,5 Liter Bier, 0,25 Liter Wein oder 2,5 Gläser Schnaps entsprechen jeweils 20 Gramm Alkohol. Aus den gesamten Daten wurde schließlich die durchschnittliche tägliche Alkoholmenge in Gramm bestimmt. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde für den täglichen Alkoholkonsum eine Variable aus vier Kategorien erstellt: 0g; 0,5g - 19,9g; 20,0g - 39,9g und mehr als 40g.

Für die Erfassung von Übergewicht wurde der Körpermassen-Index (BMI) verwendet. Er ist der Quotient aus Körpergewicht in kg und Quadrat der Körpergröße in m:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Gewicht in Kilogramm}}{(\text{Körpergröße in Meter})^2}$$

Beispiel: Körpergröße 1,80 m und Körpergewicht 90 kg

$$\text{BMI} = 90 / (1,80)^2 = 27,8$$

Dieser Wert entspricht einem leichtem bis mäßigem Übergewicht.

Der BMI stellt einen Index für die Körperfettmasse dar. Für die Beurteilung von Über-, Normal- und Untergewicht wurde folgende Skalierung festgelegt:

- BMI < 20 Untergewicht
- BMI 20 - 24 Normalgewicht
- BMI 25 - 29 leichtes bis mäßiges Übergewicht
- BMI 30 - 39 deutliches Übergewicht
- BMI > 40 sehr starkes Übergewicht

Zur Messung des BMI wurden die Probanden aufgefordert, die Schuhe auszuziehen und nur leichte Kleidung zu tragen. Dann wurden die Größe und das Gewicht gemessen. Auch hier wurde eine Kategorisierung zur besseren Vergleichbarkeit der Werte durchgeführt. Es entstanden zwei Gruppen: BMI \geq 30 Adipositas (Fettleibigkeit) und BMI < 30 keine Adipositas.

Der Blutdruck wurde mit dem Hawksley Random-Zero Sphygmomanometer bestimmt. Bei dieser Methode wird die Manschettengröße (MG) des Messgerätes entsprechend dem Oberarmumfang (OA) ausgewählt (OA < 20 cm ⇒ MG 12 * 23 cm, OA 21 - 40 cm ⇒ MG 12 * 28 cm und OA > 40 cm ⇒ MG 14 * 40 cm). Die Manschette wird mit Luft aufgepumpt bis der systolische Blutdruck sicher überschritten ist. Beim Ablassen des Manschettendrucks werden der systolische und der diastolische Wert notiert. Es verbleibt ein individuell unterschiedlicher Restdruck von 0 - 20 mmHg in der Manschette, welcher von den gemessenen Druckwerten abgezogen wird. So erhält man die korrigierten Blutdruckwerte.

Bei jedem Studienteilnehmer wird die Messung dreimal in sitzender Position durchgeführt. Die erste Messung fand noch vor dem Interview statt, die zweite etwa fünf Minuten später während des Gesprächs und die letzte am Ende des Interviews. Die Daten der dritten Blutdruckmessung wurden für die weitere statistische Analyse verwendet, da sich die Probanden zu diesem Zeitpunkt am längsten in sitzender Position befanden.

Die Studienteilnehmer wurden wiederum drei Kategorien entsprechend den WHO-Kriterien zugeordnet: Normotoniker weisen Blutdruckwerte von systolisch < 140 mmHg und diastolisch < 90 mmHg auf. Bei den Borderlinern finden sich grenzwertige Blutdrücke von systolisch 140 - 159 mmHg und/oder diastolisch 90 - 94 mmHg. Probanden mit systolischem Blutdruckwert ≥ 160 mmHg und diastolischem Wert ≥ 95 mmHg wurden als Hypertoniker eingestuft.

2.3.3) Erhebung der medizinischen Vorgeschichte und Comorbiditäten

Während des Interviews wurde eine medizinische Anamnese erhoben. Hierunter fielen verschiedene Aspekte: frühere Erkrankungen, aktuelle Symptome und familiäre Vorbelastungen. Unter den Themenbereich der früheren Erkrankungen fielen Gehirnerschütterung mit Bewusstlosigkeit, Schädelfrakturen, Gehirnverletzungen, Operationen am Gehirn, Epileptischer Anfall/Krampfanfall, Herzinfarkt, Herzschwäche/Lungenödem, Schlaganfall, Operation am Herz bzw. einer Schlagader, Einsetzen einer künstlichen Hüfte, Hysterektomie (Gebärmutterentfernung) und die Anzahl der Vollnarkosen.

Die Probanden wurden gefragt, ob folgende Krankheitsbilder von ärztlicher Seite diagnostiziert wurden: Diabetes mellitus, Herzrhythmusstörungen, Morbus Parkinson, Hypertonie und Schilddrüsenerkrankungen.

Bei der Familienanamnese wurde geprüft, ob Erkrankungen wie Morbus Parkinson, Psychiatrische Krankheitsbilder, Demenz und Epilepsie bei Angehörigen aufgetreten waren.

2.3.4) Erhebung der Laborparameter

Jedem Probanden wurde eine vorgegebene Menge Blut entnommen. In dieser Probe wurden die Fettwerte und einige Parameter des Hormonhaushaltes bestimmt. Weiterhin wurden die Eisensättigung und ihre Speichervorräte gemessen. Auch aus der Fraktion der Gerinnungswerte wurden Daten erhoben; in Zusammenhang hiermit steht die Bestimmung der Entzündungswerte. Damit bei der Auswertung auch geschlechtsspezifische Differenzen beachtet werden konnten, sind in der Blutprobe ebenfalls noch die Geschlechtshormone bestimmt worden.

2.4) Intima-Media-Dicke der Arteria carotis

2.4.1) Definition

Arterien bestehen histologisch aus drei verschiedenen Schichten:

1. Intima (Tunica interna)
2. Media (Tunica media)
3. Adventitia (Tunica externa)

Die Dicke der Intima-Media beträgt beim jungen und gesunden Menschen zwischen dem 30 – 40 Lebensjahr rund 0,5mm (Rubba et al. 1994) und nimmt pro Dekade um circa 0,1mm an Dicke zu (Bots et al. 1997). Werte um 0,8mm sind beim gesunden älteren Menschen zu erwarten (Ludwig et al. 1989; Ludwig u. Stumpe 1994). Somit sind Werte ab 1mm im allgemeinen als pathologisch einzustufen, bei einem Wert von etwa 1,5mm ist von einer ausgeprägten Gefäßwandveränderung auszugehen. zitiert nach (41)

2.4.2) Bestimmung der IMD

Die Messung der Dicke der Intima-Media erfolgt mit Hilfe des Ultraschalls. Die B-Mode-Ultraschall Methode ermöglicht die Darstellung der Gefäßwände der oberflächlichen Arterien. Es ist möglich Plaqueanlagerungen der Gefäße bereits ab 1mm Größe zu erkennen. Diese Technik ist nichtinvasiv, praktisch risikofrei und eine nützliche Methode, um frühe Stadien der Arteriosklerose der Gefäße sogar schon bei beschwerdefreien Personen zu entdecken.

Mithilfe des Ultraschalls kann man nicht nur die Arteria carotis communis darstellen, sondern ebenfalls die Bifurkation mit ihrer Aufteilung in die Arteria carotis interna und in die Arteria carotis externa und den weiteren Verlauf der Carotis interna/externa.

2.4.3) Sonographische Bestimmungen

Die Ultraschalluntersuchungen im Rahmen der Seniorenstudie fanden zwischen Oktober 1997 und Mai 1998 statt. Sie erfolgten in der Neurologischen Abteilung des Zentralklinikums Augsburg und wurden von einem einzigen Arzt, der gute Ultraschallkenntnisse besaß, erhoben. Dieser hatte keine weiteren Informationen über die Probanden mit Ausnahme ihrer Identifikationskarte.

Während der Vorbereitung des Probanden wird dieser gebeten, den Hals zu entkleiden, Ketten und Ohrringe zu entfernen und in Rückenlage auf der Untersuchungsliege Platz zu nehmen. Das Kopfteil der Liege soll während der Carotissonographie nicht erhöht sein. Ist dies in Ausnahmefällen nicht möglich, muss die veränderte Liegeposition im Untersuchungsprotokoll vermerkt und bei der Auswertung berücksichtigt werden. Bei der Untersuchung der rechten A. carotis wird das Lagerungskissen links neben den Kopf des Probanden gelegt und sein Gesicht darauf platziert. Bei der anderen Halsschlagader wird analog verfahren. Die Ultraschalluntersuchung beschränkt sich auf die Segmente um die Carotisbifurkation und wird im transversalen und longitudinalen Schnitt durchgeführt. Begonnen wird die Untersuchung mit einem Schnitt der A. carotis communis. Anschließend wird die Sonde langsam nach kranial geführt, bis die Aufweitung der A. carotis communis zum Bulbus und schließlich die A. carotis interna und die A. carotis externa zur Darstellung kommen. Physiologisch stellt

sich die IM der Arterienwand im Ultraschallbild als schmale Doppelkontur dar, wobei zwei echoreiche Linien einen echoarmen Spalt umsäumen. Ist die Intima-Media verdickt, so erkennt man diesen strukturellen Umbau an einer Verbreiterung der sonographischen Doppelkontur. Stellt sich Plaque dar, so wird dieser morphologisch in vier Gruppen unterteilt und je nach Lokalisation in den Befundbogen eingetragen. Dopplersonographisch werden nur Stenosen der A. carotis interna beurteilt. Einengungen <50% können mit dieser Methode nicht festgestellt werden. Durch die Stenose kommt es zur Änderung der Strömungsgeschwindigkeit, welche an der Veränderung der Frequenzamplitude erkennbar ist. Die höhergradigen Stenosen werden anhand festgelegter Kriterien unterteilt. (25)

2.5) Statistische Datenanalyse

Zur statistischen Datenanalyse wurde das Programm SPSS for Windows Version 10.0 verwendet.

Es wurden verschiedene Tests durchgeführt zum Vergleich von Mittelwerten unterschiedlicher Stichproben. Hierbei wurde untersucht, ob auftretende Mittelwertunterschiede sich mit zufälligen Schwankungen erklären ließen.

Welche statistischen Tests man zur Datenanalyse benutzte, hing vom Charakter der Daten ab. Vergleich man zwei unabhängige, normalverteilte Stichproben, so wendete man den T-Test an. Lag jedoch keine Normalverteilung vor, wurden die Mediane der beiden unabhängigen Stichproben berechnet und mit dem U-Test nach Mann und Whitney auf Zusammenhang geprüft.

Zum Vergleich von Häufigkeiten wurde der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Dadurch wurde die Unabhängigkeit zweier Variablen einer Kreuztabelle untersucht, indem die beobachteten Häufigkeiten der einzelnen Zeilen auf Übereinstimmung mit den erwarteten Häufigkeiten überprüft wurden. Falls sich in einer Zelle der Kreuztabelle eine Häufigkeit von weniger als fünf Studienteilnehmern befand, so wurde der exakte Test nach Fisher angewandt.

In einem weiteren Schritt wurden verschiedene lineare Regressionsmodelle benutzt, um den Einfluss verschiedener, unabhängiger Variablen (soziodemographische Daten und Risikofaktoren, Comorbiditäten, Laborparameter) auf die IMD zu untersuchen.

3) Ergebnisse

3.1) Gesamtpopulation

Zunächst erfolgt die Beschreibung der Gesamtpopulation (n=385). Bei ca. 55% dieser Studienpopulation (n= 182) wurde die Dicke der Intima-Media der Arteria carotis communis mittels Ultraschall bestimmt. Nur bei diesen Teilnehmern konnte man untersuchen, ob eine Assoziation zwischen Risikofaktoren, Plaque, Arteriosklerose, Schlaganfall und der Dicke der Intima-Media besteht.

Die folgenden Übersichten liefern Informationen über soziodemographische Daten, Risikofaktoren und den Funktionsstatus der Studienteilnehmer. Zunächst erfolgt in den drei Tabellen eine Gegenüberstellung der sonographisch untersuchten und der nicht sonographierten Studienteilnehmer. Diese Trennung erfolgte, um festzustellen, ob zwischen beiden Gruppen gravierende Unterschiede bestehen.

3.1.1) Soziodemographische Daten

	alle Studien-Teilnehmer (%)	Studienteilnehmer mit IMD Bestimmung (%)
Geschlecht		
Männlich	52,7	51,6
Weiblich	47,3	48,4
Alter		
65 – 69	27,5	26,4
70 – 74	35,1	35,7
75 +	37,4	37,9
Berufstätigkeit (in Jahren)		
< 1	1,6	3,0
>= 1 & <20	12,2	16,7
>=20 & <40	24,1	22,0
>=40	62,2	58,3

Folgende Altersverteilung aller Studienteilnehmer liegt vor:

Die Altersgruppe der 65-69jährigen umfasst 28% der Probanden und diejenige der 70-74jährigen 35%. 37% der Teilnehmer haben zurzeit der Datenerhebung ein Alter von über 75 Jahren erreicht. Die Mehrheit der Senioren war länger als 40 Jahre ihres Lebens berufstätig. Bei den mittels Ultraschall untersuchten Studienteilnehmern verhält es sich ähnlich.

3.1.2) Risikofaktoren

	alle Studien- Teilnehmer (%)	Studienteilnehmer mit IMD Bestimmung (%)
Alkoholkonsum		
0 g/d	38,0	40,0
0,5-19,9 g/d	27,7	23,9
20-39,9 g/d	22,5	23,9
40+ g/d	11,8	12,2
Raucherstatus		
Aktuelle Raucher	9,9	9,4
Ehemalige Raucher	41,0	39,4
Nichtraucher	49,1	51,1
Bluthochdruck		
	47,4	52,2
Blutdruckwerte (kategorisiert)		
Sbp <140 & dbp <90	37,3	31,5
Sbp >=140<160 & dbp>=90<95	39,2	44,0
Sbp>=160 & dbp >=95	23,5	24,4
Schlaganfall		
	6,8	9,3
Herzinfarkt		
	8,9	9,9

sbp= systolic blood pressure (Systolischer Blutdruck) in mmHg

dpb= diastolic blood pressure (Diastolischer Blutdruck) in mmHg

Im Hinblick auf den Alkohol als gesundheitlichen Risikofaktor weist die Hälfte der Probanden einen Konsum von bis zu 40 Gramm pro Tag auf. 12% nehmen mehr als 40 Gramm pro Tag zu sich und die restlichen 38% trinken niemals Alkohol. Fast 10% der Studienteilnehmer sind aktuell Raucher. Die Hälfte aller Personen hat niemals in ihrem Leben geraucht. Betrachtet man den Gesundheitszustand der Studienteilnehmer, so kann man feststellen, dass nahezu die Hälfte eine Hypertonie aufweist. 7% der Studienteilnehmer haben schon einmal einen Schlaganfall und 9% einen Herzinfarkt erlitten. Ähnliche Werte erhält man, wenn man nur die Studienteilnehmer mit IMD Bestimmung betrachtet. Verglichen mit allen Studienteilnehmern weisen sie in rund 5% mehr eine Hypertonie und mit 2,5% mehr einen Schlaganfall auf.

3.1.3) Funktionsstatus

	alle Studien-Teilnehmer (%)	Studienteilnehmer mit IMD Bestimmung (%)
Arztbesuch (im letzten Monat)		
Nein	30,4	26,4
Ja	69,6	73,6
IADL (Alltagsorganisation)		
Völlig selbständig	59,4	55,5
Hilfsbedürftig bei >= 1 Aufgabe	40,6	44,5
ADL (Alltagsfähigkeiten)		
Völlig selbständig	66,9	63,7
Hilfsbedürftig bei >= 1 Aufgabe	33,1	36,3

Im vergangenen Monat wurde von zwei Dritteln aller Studienteilnehmer ein Arzt (Hausarzt oder Facharzt) aufgesucht. Die Organisation des Alltags, sei es die Regelung finanzieller Angelegenheiten, das Erledigen der Einkäufe oder des Haushaltes, kann von der Mehrheit der Teilnehmer noch selbständig ausgeführt werden. 40% sind bei zumindest einer Tätigkeit auf Unterstützung angewiesen. Ein Drittel der Senioren kann mindestens eine Alltagsfähigkeit, wie zum Beispiel Körperpflege, Essen oder Medikamenteneinnahme nur mit Hilfe erledigen. Die rechte Tabellenspalte zeigt, dass die Zahl der Arztbesuche und der Personen,

die Hilfe bei der Organisation des Tagesablaufs und bei Alltagsfähigkeiten benötigen, in dieser Gruppe etwas höher ist.

Da keine wesentlichen Unterschiede zwischen der Gesamtheit der Studienteilnehmer und denjenigen, bei denen die IMD bestimmt wurde, besteht, bezieht sich die Auswertung von nun an nur noch auf die mittels Sonographie untersuchten Probanden.

3.1.4) Soziodemographie, Alkohol- und Nikotinkonsum

	n		IMD re			IMD li		
			Ges.	m	w	ges.	m	w
Alter in fünf Jahreskategorien								
65-69	58	M	0,87	0,87	0,87	0,85	0,90	0,83
70-74	67	M	0,84	0,93	0,81	0,89	0,92	0,86
75 und älter	73	M	0,87	0,90	0,85	0,93	0,93	0,89
		p	0,35	0,22	0,47	0,15	0,67	0,16
Alkoholkonsum								
0 g/d	73	M	0,84	0,87	0,84	0,89	0,91	0,89
0,5 – 19,9 g/d	61	M	0,86	0,89	0,83	0,89	0,91	0,84
20,0 – 39,9 g/d	42	M	0,87	0,87	0,79	0,91	0,93	0,76
40,0 g/d und mehr	21	M	0,93	1,00	0,80	0,94	0,92	0,98
		p	0,26	0,34	0,76	0,89	0,93	0,19
Raucherstatus								
Raucher	19	M	0,87	0,93	0,83	0,89	0,91	0,87
Ehemaliger Raucher	84	M	0,92	0,93	0,83	0,93	0,97	0,84
Nichtraucher	95	M	0,84	0,83	0,84	0,88	0,89	0,87
		p	0,01	0,01	0,96	0,11	0,07	0,60
Packungsjahre								
		r	0,21*	0,29*	-0,05	0,14	0,19	-0,10
		p	0,00	0,00	0,63	0,06	0,06	0,37

r = Korrelationskoeffizient

M = Median

p = Signifikanz (*signifikant $p \leq 0.05$ und **signifikant $p \leq 0.01$)

Die Signifikanzen der ersten drei Variablen wurden mit dem Kruskal-Wallis-Test und die der Variablen Packungsjahre mittels der Korrelation nach Spearman bestimmt. Die Tabelle gibt die ermittelten Mediane der IMD und ihre Signifikanzen (p) bzw. Korrelationen (r) wieder.

Die Untersuchungen erfolgten sowohl an der linken Arteria carotis communis als auch an der rechten Halsseite. Die Messungen ergaben, dass die Mediane der Dicke der Intima-Media bei den Männern im Vergleich zu der der Frauen größer ist. Wenn man die Werte der IMD der linken und der rechten Arteria carotis communis betrachtet, fällt auf, dass in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die linke IMD größer ist, unabhängig vom Geschlecht. Mit zunehmendem Alter nimmt die IM der linken Arteria carotis communis bei beiden Geschlechtern größere Werte an, die rechte Arterie zeigt sich unbeeinflusst.

Bei der Auswertung des Alkoholkonsums der Studienteilnehmer wird erkennbar, dass ein Konsum von vierzig Gramm Alkohol und mehr pro Tag zu einer deutlichen Zunahme der Wandstärke der Intima und der Media beidseitig und bei beiden Geschlechtern führt. Geringere tägliche Alkoholkonzentrationen wirken sich nicht so gravierend aus.

Raucher bzw. ehemalige Raucher haben höhere Werte der IM. Nur die rechte IMD der Frauen zeigt keine Erhöhung durch den Zigarettenkonsum. Ob es sich um Raucher oder um ehemalige Raucher handelt, spielt keine Rolle. Bei der Variable Packungsjahre besteht eine Korrelation zur rechten Intima-Media-Dicke bei den Männern.

3.1.5) Blutdruck und Body-mass-index

	n		ges.	IMD re m	w	ges.	IMD li m	w
Hypertonus								
Bluthochdruck	84	M	0,87	0,90	0,84	0,93	0,93	0,93
Kein Bluthochdruck	98	M	0,86	0,89	0,83	0,88	0,91	0,83
		p	0,38	0,75	0,24	0,11	0,86	0,04
Blutdruckwerte								
Sbp < 140 & dbp < 90	82	M	0,86	0,89	0,81	0,85	0,88	0,84
Sbp >= 140 < 160 & dbp >= 90 < 95	71	M	0,87	0,87	0,86	0,91	0,93	0,88
Sbp >= 160 & dbp >= 95	44	M	0,89	0,93	0,84	0,96	0,96	0,96
		p	0,57	0,28	0,36	0,02	0,33	0,05
Body-mass-index								
BMI < 30	148	M	0,87	0,89	0,84	0,89	0,90	0,85
BMI >= 30	50	M	0,86	0,94	0,83	0,97	1,06	0,86
		p	0,55	0,27	0,99	0,04	0,00	0,92
BMI 98								
		r	0,10	0,10	0,08	0,14	0,21*	0,05
		p	0,16	0,33	0,44	0,06	0,03	0,62

r = Korrelationskoeffizient

M = Median,

p = Signifikanz (*signifikant $p \leq 0.05$ und **signifikant $p \leq 0.01$)

Der Mann-Whitney-U-Test wurde bei den Variablen Hypertonus und beim Body-mass-index angewandt und die Signifikanz der Blutdruckwerte mittels Kruskal-Wallis-Test bestimmt. Die Berechnung des BMI 98 erfolgte mit der Korrelation nach Spearman.

Bluthochdruck verursacht geschlechtsunabhängig eine beidseitige Zunahme der IMD. Gezielte Untersuchungen zeigen, dass bei Blutdruckwerten, die systolisch unter 140 und diastolisch unter 90 liegen, die IMD geringer ist als bei Patienten, die an Bluthochdruck leiden. Ein erhöhter Body-mass-index von ≥ 30 führt außer bei der rechten IM der Frauen zu einer Zunahme der Wanddicke der Arteria carotis communis. Des Weiteren weist die linke IMD der Männer eine positive Korrelation zur Variablen BMI 98 auf.

3.1.6) IMD in Abhängigkeit zum Herz-Kreislauf-System

	n		IMD re			IMD li		
			ges.	m	w	ges.	m	w
Herzinfarkt								
vorhanden	16	M	0,95	0,94	1,00	0,90	0,86	1,01
nicht vorhanden	174	M	0,85	0,88	0,83	0,89	0,93	0,85
		p	0,01	0,20	0,01	0,62	0,35	0,09
Herzrhythmusstörungen								
vorhanden	57	M	0,87	0,91	0,83	0,90	0,91	0,86
nicht vorhanden	120	M	0,87	0,89	0,84	0,90	0,93	0,85
		p	0,97	1,00	0,90	0,35	0,35	0,74
Herzschwäche / Lungenödem								
vorhanden	22	M	0,83	0,93	0,80	0,85	1,00	0,83
nicht vorhanden	158	M	0,87	0,89	0,84	0,90	0,92	0,87
		p	0,40	0,37	0,20	0,35	0,77	0,33
Operation am Herz								
erfolgt	8	M	1,01	1,37	0,76	0,95	0,86	0,96
nicht erfolgt	189	M	0,87	0,89	0,84	0,89	0,93	0,85
		p	0,60	0,41	0,86	0,55	0,65	0,14
Operation an einer Schlagader								
erfolgt	11	M	0,90	0,88	0,90	0,98	1,02	0,85
nicht erfolgt	185	M	0,87	0,89	0,84	0,89	0,91	0,86
		p	0,26	0,52	0,52	0,26	0,41	0,88
Operation am Gehirn								
erfolgt	3	M	0,85	0,98	0,85	1,05	1,05	1,05
nicht erfolgt	193	M	0,87	0,89	0,84	0,89	0,92	0,85
		p	0,88	0,92	0,84	0,12	0,32	0,21

M = Median

p = Signifikanz (*signifikant $p \leq 0.05$ und **signifikant $p \leq 0.01$)

Diese und die beiden folgenden Tabellen befassen sich mit der Beziehung der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis und den Comorbiditäten der Probanden. Die Mediane und die jeweiligen Signifikanzen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test bestimmt.

Im Bereich der Herzerkrankungen ist offensichtlich, dass Patienten, die in der Vergangenheit einen Herzinfarkt hatten, höhere IMD-Werte aufweisen als solche, die keinen Infarkt hatten. Erkrankungen des Herzens, wie z.B. Rhythmusstörungen oder eine allgemeine Schwäche dieses Organs, in dessen Folge es zu einer Stauung der Lunge kommen kann (Lungenödem), wirken sich nicht eindeutig auf die Wandbeschaffenheit der Arterien aus.

Wurde im Verlauf der Erkrankungen eine Operation am Herzen nötig, so sind seitenabhängig bei diesen Probanden verbreiterte Wandschichten nachzuweisen. Dieser Aspekt ist auch bei Operationen an einer Schlagader feststellbar.

3.1.7) IMD in Abhängigkeit zur Comorbidität

	n		IMD re			IMD li		
			ges.	m	w	ges.	m	w
Diabetes mellitus								
Vorhanden	20	M	0,90	0,94	0,84	1,01	1,04	1,01
nicht vorhanden	164	M	0,86	0,89	0,83	0,89	0,91	0,85
		p	0,08	0,07	0,65	0,02	0,13	0,05
Schilddrüsenerkrankung								
Vorhanden	53	M	0,87	0,90	0,83	0,90	0,95	0,89
nicht vorhanden	139	M	0,87	0,89	0,84	0,89	0,91	0,85
		p	0,98	0,63	0,89	0,87	0,34	1,00
Krampfanfall / Epileptischer Anfall								
Vorhanden	1	M	0,90	/	0,90	0,85	/	0,85
nicht vorhanden	190	M	0,87	0,89	0,84	0,90	0,92	0,86
		p	0,81	/	0,53	0,78	/	0,86
Einsetzen einer künstlichen Hüfte								
Erfolgt	10	M	0,85	0,87	0,75	0,83	0,99	0,77
nicht erfolgt	185	M	0,87	0,89	0,84	0,90	0,91	0,87
		p	0,41	0,54	0,47	0,51	0,15	0,04

M = Median

p = Signifikanz (*signifikant $p \leq 0.05$ und **signifikant $p \leq 0.01$)

Diabetiker weisen linksseitig eine deutliche Zunahme der IMD auf.

3.1.8) IMD in Abhängigkeit zu Schädelverletzungen

	n		IMD re			IMD li		
			ges.	m	w	ges.	m	w
Gehirnerschütterung mit Bewusstlosigkeit								
Vorhanden	36	M	0,83	0,87	0,81	0,89	0,93	0,85
nicht vorhanden	155	M	0,87	0,90	0,84	0,90	0,92	0,87
		p	0,18	0,66	0,14	0,47	0,86	0,54
Blutung / Verletzung am Gehirn								
Vorhanden	4	M	0,88	0,91	0,85	1,05	1,05	1,05
nicht vorhanden	184	M	0,87	0,89	0,84	0,89	0,91	0,85
		p	0,75	0,84	0,88	0,11	0,30	0,19
Schädelbruch								
Vorhanden	3	M	0,91	1,01	0,78	0,87	0,88	0,86
nicht vorhanden	187	M	0,87	0,89	0,84	0,89	0,93	0,85
		p	0,68	0,38	0,50	0,82	0,69	0,94
Anzahl Vollnarkosen in den letzten 10 Jahren								
0	111	M	0,87	0,91	0,84	0,89	0,90	0,84
1	49	M	0,87	0,87	0,84	0,93	0,91	0,95
2	17	M	0,87	1,01	0,72	0,93	0,94	0,88
3	10	M	0,80	0,78	0,86	0,95	0,97	0,90
4	7	M	0,87	0,85	1,27	1,10	1,10	1,01
5	0	M	/	/	/	/	/	/
6	3	M	0,83	0,76	1,22	0,83	0,87	0,83
		p	0,96	0,22	0,15	0,43	0,89	0,68
Anzahl Vollnarkosen insgesamt								
0	28	M	0,87	0,89	0,80	0,89	0,95	0,84
1	43	M	0,85	0,91	0,83	0,96	0,97	0,95
2	47	M	0,87	0,90	0,86	0,83	0,82	0,86
3	23	M	0,86	0,85	0,87	0,86	0,86	0,91
4	18	M	0,87	0,88	0,84	0,85	0,93	0,83
5	16	M	0,82	0,94	0,78	0,89	0,99	0,85
6	8	M	0,94	0,85	1,21	0,89	0,89	1,03
7	3	M	0,87	0,87	/	0,93	0,93	/
8	5	M	0,70	0,80	0,66	1,01	1,04	0,73
9	2	M	0,96	1,14	0,79	0,93	0,93	/
10	1	M	0,70	0,70	/	0,56	0,56	/
11	1	M	0,84	/	0,84	0,90	/	0,90
12	2	M	1,15	1,15	/	2,01	2,01	/
		p	0,98	0,94	0,45	0,39	0,11	0,84

M = Median

p = Signifikanz (*signifikant $p <= 0.05$ und **signifikant $p <= 0.01$)

Studienteilnehmer, die im Laufe ihres Lebens eine Gehirnerschütterung mit vorübergehendem Verlust des Bewusstseins erlitten haben, zeigen keine Beeinflussung der IMD. Anders sieht es aus, wenn dem Patienten eine Blutung/Verletzung am Gehirn oder ein Schädelbruch widerfahren ist. Hier ist eine Zunahme der Wanddicke zu erkennen; bei einer Gehirnbeteiligung an der linken und beim Schädelbruch an der rechten Arteria carotis communis deutlicher.

Der letzte Tabellenabschnitt befasst sich noch einmal mit Operationen. Diesen geht häufig eine Vollnarkose voraus. Hier wurden die Variablen Anzahl der Vollnarkosen in den letzten zehn Jahren und Anzahl der Vollnarkosen insgesamt getrennt betrachtet. Bei den Narkosen des letzten Jahrzehnts erkennt man keine Abhängigkeit der IMD, bei der Anzahl der Narkosen insgesamt wird jedoch deutlich, dass die Dicke der Intima und der Media umso größer ist, je mehr Narkosen die Patienten hatten. Dies wird durch Werte um 1,0 bei beiden Carotiden belegt. Bei dem Wert von 2,01 mm handelt es sich um einen Ausreißer. Er wird im Folgenden nicht weiter berücksichtigt.

3.1.9) Laboruntersuchungen

3.1.9.1) Geschlechtsspezifische Betrachtung der Blutwerte

Korrelationen	IMD re		IMD li		
		m	w	m	w
Gesamtcholesterin					
	r	,18	-,02	,21*	,15
	p	,07	,87	,03	,16
Triglyceride					
	r	,12	,05	,09	,06
	p	,24	,67	,37	,56
HDL					
	r	-,08	-,04	-,02	-,04
	p	,42	,67	,85	,72
Lipoprotein(a)					
	r	-,07	,06	,05	-,11
	p	,50	,54	,60	,31
Apolipoprotein B					
	r	,24*	-,05	,17	,11
	p	,02	,61	,08	,28
Apolipoprotein A1					
	r	,04	,13	,10	,12
	p	,68	,23	,32	,26
TSH					
	r	-,04	-,13	,10	,12
	p	,67	,20	,30	,26
Insulin					
	r	,07	,01	,03	-,05
	p	,51	,92	,80	,61
Igf 1 (insulin-like growth factors)					
	r	-,10	,03	-,02	,00
	p	,31	,81	,83	,99
Geschlechtsspezifische Transferrin Quintilen					
	r	,12	-,01	-,08	,14
	p	,25	,94	,41	,20
Serumferritin					
	r	,02	,04	,03	,02
	p	,81	,72	,80	,86
Eisen					
	r	-,04	-,12	-,06	,09
	p	,69	,25	,57	,41

r = Korrelation, p = Signifikanz (*signifikant $p \leq 0.05$ und **signifikant $p \leq 0.01$)

Mit Hilfe der Spearman Korrelation wurden die Beziehungen zwischen der IMD und den unterschiedlichen Laborwerten ermittelt. Einzelne signifikante Werte wurden hier vor allem für Männer gefunden. Im Bereich der Fette fanden sich Korrelationen zwischen dem Gesamtcholesterin und der IMD links und dem Apolipoprotein B und der IMD rechts bei den Männern. Das TSH, Insulin und Igf 1 (insulin-like growth factors), die hier die Gruppe der Hormone bilden, und die Parameter des Eisenhaushaltes lieferten keine eindeutigen Erkenntnisse.

3.1.9.2) Geschlechtsspezifische Betrachtung der Laborparameter

Korrelationen	IMD re		IMD li	
	m	w	m	w
Fibrinogen				
r	,13	-,01	,02	-,10
p	,21	,89	,82	,37
Faktor 7C				
r	,17	-,16	-,12	,00
p	,82	,12	,21	,99
Plasminogen-Activator- Inhibitor Typ 1				
r	,25*	,10	,12	,25
p	,01	,32	,22	,65
Von-Willebrand-Faktor				
r	,12	,02	-,02	-,04
p	,23	,84	,82	,72
C- reaktives Protein				
r	,09	,09	,07	-,02
p	,36	,39	,49	,88
DHEAS				
r	-,18	-,07	-,03	-,01
p	,07	,48	,75	,96
Luteinisierendes Hormon				
r	,19	-,05	,04	-,10
p	,05	,66	,68	,36
Prolaktin				
r	-,14	,08	,06	-,00
p	,16	,46	,60	,98
Testosteron				
r	,01	,07	,10	,25*
p	,90	,50	,31	,02

r = Korrelation, p = Signifikanz (*signifikant $p \leq 0.05$ und **signifikant $p \leq 0.01$)

In dieser Tabelle ist ein Zusammenhang zwischen dem Plasminogen-Activator-Inhibitor Typ 1, einem Vertreter aus der Gruppe der Gerinnungsfaktoren, und der Dicke der rechten Intima-Media beim männlichen Geschlecht zu erkennen. Bei den Frauen besteht eine Beziehung zwischen der linken Carotis und dem Testosteron.

3.1.9.3) Geschlechtsunspezifische Betrachtung der Blutwerte

		IMD re	IMD li
Gesamtcholesterin			
	r	,06	,15*
	p	,43	,04
Apolipoprotein B			
	r	,11	,14*
	p	,14	,05
Plasminogen-Activator-Inhibitor Typ 1			
	r	,19**	,10
	p	,01	,15
C- reaktives Protein			
	r	,07	,02
	p	,35	,77
Testosteron			
	r	,17*	,21**
	p	,02	,00

r = Korrelation

p = Signifikanz (*signifikant $p \leq 0.05$ und **signifikant $p \leq 0.01$)

Bei den Laborwerten, die eine Wechselwirkung zur IMD aufwiesen, erfolgte, um die Signifikanzen hervorzuheben, eine erneute Korrelation, diesmal unabhängig vom Geschlecht: Das Gesamtcholesterin und das Apolipoprotein B weisen beide eine Assoziation zur linken Carotide auf. Beim Plasminogen-Activator-Inhibitor Typ 1 besteht ein signifikanter Zusammenhang zur rechten Arteria carotis communis und beim Sexualhormon Testosteron besteht eine Abhängigkeit der Intima-Media-Dicke beider Halsschlagadern.

Das CRP alleine führt zu keinem signifikanten Resultat, betrachtet man es jedoch gemeinsam mit dem Fibrin, so beträgt der Korrelationskoeffizient 0,477 bei einem p- Wert von $< 0,001$.

3.2) Multivariate Auswertung

Die bisherige Darstellung der Ergebnisse erfolgte univariat, d.h. für jeden Parameter einzeln, ohne Adjustierung für multiple Vergleiche.

Im weiteren Verlauf dieser Arbeit, werden jetzt jeweils mehrere Variablen zusammen in Beziehung zur Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis links bzw. rechts gesetzt. Zuerst wird der Einfluss der Risikofaktoren, dann der der Erkrankungen und schließlich beide Komponenten gemeinsam untersucht. Analog wird mit den Laborwerten verfahren. Auch sie werden zuerst einzeln bewertet und anschließend im Zusammenhang mit Risikofaktoren und Comorbiditäten betrachtet. Die Auswertung der Daten erfolgt jeweils getrennt für die rechte und linke Arteria carotis communis. Ziel der statistischen Berechnungen ist es, herauszufinden, ob sich Risikofaktoren, Comorbiditäten und Laborparameter in ihrem Einfluss auf die IMD potenzieren, eliminieren oder unabhängig voneinander agieren.

3.2.1) Multivariate Auswertungen der Risikofaktoren der Carotis rechts

Betrachtet man die Wandstärke der rechten Arteria carotis communis, stellt man fest, dass sie, ungeachtet des Geschlechts, pro Jahr Alterszuwachs um 0,008mm dicker wird (Signifikanz von $p=0,023$). Frauen haben im Mittel eine 0,087mm dünnere IM als Männer ($p= 0,007$). Wird der Einfluss des Rauchens auf die IMD untersucht, fällt auf, dass diese bei Rauchern und ehemaligen Rauchern im Mittel 0,07mm stärker ist als bei Nichtrauchern ($p= 0,04$). Pro zehn Raucherjahre, d.h. 1 Schachtel Zigaretten pro Tag über zehn Jahre, nimmt die Intima-Media um 0,019mm zu ($p= 0,018$). Bei der kategorisierten Variable Alkoholkonsum (0 g/d; 0,5 - 19,9 g/d; 20,0 - 39,9 g/d; 40g und mehr) zeigt sich ein Zuwachs der IM um 0,04mm pro 20 g Alkohol pro Tag ($p= 0,014$).

Adjustiert man jedoch die Beziehung zwischen der IM und dem Alkoholkonsum für Alter, Geschlecht, Raucherjahre und Bluthochdruck, nimmt die Wanddicke nur noch um 0,019 mm zu und ist nicht mehr signifikant. Dies bedeutet, dass der überwiegende Teil der Wanddickenzunahme bei höherem Alkoholkonsum durch die Adjustierungsvariablen erklärt wird. Bei der Variable Body-mass-index

ergeben sich keine signifikanten Ergebnisse. Hingegen besteht ein grenzwertig signifikanter Einfluss des Blutdruckes auf die IMD auch nach Kontrolle für Alter des Probanden, Geschlecht und Rauchverhalten. Die IMD nimmt 0,035mm pro Blutdruckkategorie zu ($p= 0,083$).

3.2.2) Multivariate Auswertungen der Risikofaktoren der Carotis links

Analog zur rechten Seite der Arteria carotis wurden auch bei der linken Carotis mehrere Variablen gemeinsam in Beziehung zur Dicke der Intima-Media gesetzt.

Die IMD links wird mit jedem Jahr Altersanstieg um 0,006mm dicker ($p= 0,085$), d.h. weniger als auf der rechten Seite. Die linke Arteria carotis der Frauen ist im Mittel 0,083mm dünner als die der Männer ($p= 0,011$). Betrachtet man das Rauchverhalten, zeigt sich, dass zehn Raucherjahre zu einem IM Zuwachs von 0,017mm führen ($p= 0,018$). Der Alkoholkonsum spielt auch für die Wandstärke der linken IM eine Rolle. Die Intima-Media ist pro 20g Alkohol pro Tag um 0,032mm stärker ($p= 0,048$). 0,075mm dicker ist die IM-Dicke bei übergewichtigen Personen, deren Body-mass-index 30 oder mehr beträgt ($p= 0,048$). Auffällig ist hier, dass die IMD bei adipösen Männern in der Regel dicker ist als bei übergewichtigen Frauen. Auch der Bluthochdruck spielt eine bedeutende Rolle. Die IMD nimmt auf der linken Seite bei einer Signifikanz von $p= 0,010$ um 0,053mm pro Blutdruckkategorie zu. Das sind noch einmal 0,018mm mehr als auf der rechten Seite. Bedeutenden Einfluss nehmen hierauf das Geschlecht und der BMI.

3.2.3) Multivariate Auswertungen der Comorbiditäten der Carotis rechts

Personen, die einen Herzinfarkt erlitten haben, zeigen im Durchschnitt einen Anstieg der IMD von 0,16mm mit einer Signifikanz von $p=0,002$. Mit einer Signifikanz von $p=0,002$ kommt es bei einer stattgefundenen Herzoperation zu einer Dickenzunahme der IM der rechten Arteria carotis um 0,25mm. Dieses deutliche Ergebnis verliert jedoch seine Signifikanz, sobald die Variable Herzinfarkt zusätzlich betrachtet wird. Dieses Verhalten verdeutlicht den Zusammenhang von Herzinfarkt und Herzoperation, da viele Patienten, die

einen Infarkt hatten, operiert werden und umgekehrt. Aufgrund dieser Assoziation wird im weiteren Verlauf der Arbeit nur noch mit der Variable Herzinfarkt gerechnet. Bei der Betrachtung der Personen, die an einer Schlagader operiert worden sind, findet man, unter Einbeziehung von Geschlecht, Alter und Herzinfarkt, einen IM-Zuwachs von 0,14mm ($p= 0,018$). Als eine weitere Comorbidität wird der Diabetes mellitus untersucht. Diabetiker haben im Mittel eine IMD-Zunahme von 0,11mm ($p= 0,047$). In Verbindung mit dem Alter kommt es zu einer geringen Variation. Diese Beziehung ist leicht altersabhängig. Die verbleibenden Comorbiditäten führen zu keinen signifikanten Ergebnissen.

3.2.4) Multivariate Auswertungen der Comorbiditäten der Carotis links

Die Auswertung der Comorbiditäten und ihre Auswirkungen auf die Intima-Media-Dicke der linken Arteria carotis führt nur bei dem Parameter Diabetes mellitus zu signifikanten Ergebnissen. Es fällt auf, dass bis auf den Diabetes mellitus die Assoziation der Comorbiditäten zur IMD auf beiden Seiten variieren. So führt an der rechten Arteria carotis, z.B. eine Schlagaderoperation zu einem signifikanten IM-Anstieg von 0,14mm. Auf der anderen Seite erhält man einen nicht signifikanten geringen Wandzuwachs von 0,04mm. Auch die Herzoperation, die auf der rechten Seite mit hohen Werten einhergeht, führt bei der gegenüberliegenden Halsschlagader zu keinem signifikanten Resultat. Der Diabetes mellitus bedingt mit einer Signifikanz von $p < 0,001$ einen Anstieg der Intima-Media von 0,19mm.

3.2.5) Laborparameter der Carotis rechts

Nachdem im vorherigen Teil der Arbeit schon die Assoziationen von Risikofaktoren, Comorbiditäten und der Dicke der Intima-Media überprüft worden sind, wird hier ebenso mit den Laborparametern verfahren. Im Folgenden soll herausgefunden werden, ob es einen oder mehrere Laborwerte gibt, die den Zustand der IMD widerspiegeln oder mit ihrem Ausmaß verknüpft sind. Bei Auswertung der Fette, ergibt sich für das Gesamtcholesterin in Verbindung mit Alter und Geschlecht eine IM-Zunahme von 0,0006mm

($p= 0,067$). Auch das Apolipoprotein B, ein weiterer Vertreter aus dem Bereich der Fettstoffwechselfparameter, weist bei derselben Konstellation einen Wandzuwachs von 0,001mm auf ($p= 0,037$). Werden die Werte für Gesamtcholesterin und Apolipoprotein B jedoch gemeinsam untersucht, so heben sie sich gegenseitig auf. Diese Gesetzmäßigkeit könnte darin begründet sein, dass beide sich in ihrer physiologischen Funktion ähneln. Im Bereich der geschlechtsspezifischen Hormone bedingt nur das Testosteron mit 0,017iger Signifikanz eine Wandzunahme der Intima-Media um 0,019mm. Im Gegensatz hierzu liefern der Eisenhaushalt und die Gerinnungsfaktoren keine signifikanten Ergebnisse. Zu einem positiven Resultat gelangt man jedoch bei der Begutachtung des C-reaktiven Proteins. Die CRP ist logarithmisch dargestellt ($\log \text{crp}$). Einzeln betrachtet bedingt sie eine Wandverdickung von 0,31mm bei einer Signifikanz von $p= 0,046$. Ihre Wirkung wird im Zusammenhang mit Alter und Geschlecht noch gravierender. Bei 0,014iger Signifikanz nimmt die Intima-Media-Dicke dann sogar um 0,038mm zu.

Somit verbleiben das Testosteron und die CRP als relevante Parameter. Gemeinsam betrachtet führen beide Faktoren zu einem signifikanten IM-Zuwachs. Beim Testosteron beträgt er 0,023mm ($p= 0,005$) und bei der CRP 0,040mm ($p= 0,015$).

3.2.6) Laborparameter der Carotis links

Hinsichtlich der Laborwerte erkennt man, dass das Gesamtcholesterin an der linken Halsschlagader eine bedeutende Rolle spielt. Isoliert betrachtet bedingt es eine IM-Zunahme von 0,0007mm ($p= 0,031$); in Verbindung mit Alter und Geschlecht findet sich mit hoher Signifikanz ($p= 0,003$) ein Wandzuwachs von 0,001mm. Das Cholesterin korreliert mit dem Alter eines Menschen und anhand des Geschlechtstfaktors wird deutlich, dass Frauen auch in diesem Fall eine geringere IMD aufweisen. Ähnlich wie an der rechten Carotis führt das Apolipoprotein B in Verbindung mit Alter und Geschlecht zu einer Größenzunahme der Wand um 0,001mm ($p= 0,006$). Betrachtet man dieses jedoch wieder gemeinsam mit dem Gesamtcholesterin, so heben die beiden Fette sich auch hier in ihrer Wirkung auf. Die Durchsicht der verbleibenden

Laborwerte liefert bis auf die Begutachtung des Testosterons keine signifikanten Resultate. Die Wanddicke der Intima-Media nimmt beim Testosteron um 0,018mm zu, bei einer Signifikanz von $p= 0,022$.

Die beiden bedeutsamen Parameter werden auch hier zusammen begutachtet. Bei eindeutiger Signifikanz führen das Cholesterin ($p= 0,037$) und das Testosteron ($p= 0,014$) zu einem IM Zuwachs von 0,0007 bzw. 0,019mm.

3.2.7) Gesamtes Modell der Carotis rechts

IMD rechts	Koeffizient	p – Wert
Raucherjahre	0,0127	0,120
Alkoholkonsum	0,0192	0,296
Hypertonus	0,0363	0,078
Operation an einer Schlagader	0,1360	0,064
log CRP	0,0314	0,047
Geschlecht (Frauen)	-0,0540	0,176
Alter in fünf Jahreskategorien	0,0069	0,064

Bezüglich des gesamten Modells der Carotis ist zu sagen, dass hierbei für beide Carotiden getrennt die jeweils relevanten Faktoren aus den Bereichen Risikofaktoren, Comorbiditäten und Laborwerte miteinander in Beziehung gesetzt und die Ergebnisse beschrieben werden. Bei der rechten Carotis handelt es sich um die Variablen Rauchverhalten, Alkoholkonsum, Bluthochdruck, Herzinfarkt, Operation an einer Schlagader, Diabetes mellitus, CRP und Testosteron. Werden diese univariat signifikanten Faktoren jeweils gemeinsam in das multivariate Regressionsmodell eingeführt, zeigen lediglich noch die Parameter Hypertonus, Operation an einer Schlagader, CRP und Alter eine grenzwertig signifikante Beziehung zur IMD rechts (Tabelle 3.2.7). Unter Berücksichtigung dieser Reihenfolge, erhält man IM-Zunahmen von 0,036, 0,136 und 0,031mm.

3.2.10) Gesamtes Modell der Carotis links

IMD rechts	Koeffizient	p – Wert
Body-mass-index	0,1009	0,011
Hypertonus	0,0439	0,041
Diabetes mellitus	0,1436	0,008
Anzahl Vollnarkosen insgesamt	0,0149	0,036
Gesamtcholesterin	0,0009	0,010
Testosteron	0,0077	0,566
Geschlecht (Frauen)	-0,0818	0,150
Alter in fünf Jahreskategorien	0,0059	0,130

Ebenso wie bei der rechten Halsschlagader wird links verfahren. Relevante univariate Einflussgrößen sind hier Body-mass-index, Hypertonus, Diabetes mellitus, Anzahl der Vollnarkosen insgesamt, Gesamtcholesterin und Testosteron. Da Gesamtcholesterin etwas mehr der Varianz der Carotis links erklärt, gegenüber dem Apolipoprotein B, verbleibt dieser Parameter im gesamten Modell. Es fällt auf, dass fünf der Faktoren (BMI, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Gesamte Anzahl der Vollnarkosen und das Cholesterin) Signifikanz erreichen. Die Intima-Media nimmt hier um 0,100, 0,043, 0,143, 0,014 und 0,0009mm zu.

4) Diskussion

Abschließend erfolgt eine Erläuterung der relevanten Untersuchungsergebnisse. Diese werden im Zusammenhang mit Erkenntnissen der aktuellen Forschung und Literatur bewertet und daraus wird eine Schlussfolgerung entwickelt.

4.1) Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Summenmodell der Carotiden, das sämtliche Einflussgrößen, d.h. Risikofaktoren, Comorbiditäten und Laborparameter, enthält und zueinander in Beziehung setzt, fällt auf, dass die Bedeutung der Einflussfaktoren an der linken Arteria carotis stärker ist. Dies wird deutlich, wenn der Prozentsatz der Variablen betrachtet wird, die im jeweils seitengetrenten Summenmodell der Carotiden signifikant bestehen bleiben. Gemeinsam erklären sie auf der linken Seite 17 Prozent der Varianz in der IMD, verglichen mit 12 Prozent bei der rechten Carotis.

Werden die Obergruppen Risikofaktoren, Comorbiditäten und Laborparameter einzeln oder gemeinsam betrachtet, lassen sich in jedem dieser Fälle dickere Intima-Media-Wände für die linke Halsschlagader als für die rechte bei den Frauen eruieren. Beim männlichen Geschlecht verhält es sich ähnlich. Auch hier kristallisiert sich heraus, dass bei jeder erstellten Konstellation der Einflussparameter die rechte Arteria carotis communis eine geringere Dicke aufweist als die Linke. Verglichen mit den IM-Werten der Männer weisen Frauen beidseits geringere Wanddicken der Carotiden auf. Mit Zunahme des Lebensalters nimmt die IMD der Carotiden, sowohl bei Männern als auch bei Frauen zu. Seitenabhängig führen ein erhöhter Body-mass-index, Diabetes mellitus oder die Anzahl der Vollnarkosen insgesamt zu einer Dickenzunahme der Intima-Media. Ein starker Einflussfaktor ist der Hypertonus. Bei Männern und Frauen nimmt die IMD kontinuierlich links und rechts, bei steigenden Blutdruckwerten zu. Eine Operation an einer Schlagader äußert sich ebenfalls

in einer seitenabhängigen Zunahme der Intima-Media der Arteria carotis communis. Resultate der Untersuchung der Laborparameter waren, dass ein bedeutsamer Einfluss des C-reaktiven Proteins auf die rechte und des Cholesterins auf die linke IMD der Carotis besteht.

4.2) Vergleich mit anderen Studien

Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangten Bonithon-Kopp-C. et al. (6) bei ihrer Auswertung der EVA-Studie, die sich mit den Faktoren beschäftigte, die zu einer Erweiterung der arteriellen Carotiden führen. Sie fanden ebenfalls heraus, dass die Intima-Media-Dicke bei Männern stets stärker ist als bei Frauen. Männliches Geschlecht, Körpergröße und -höhe, Plaquezustand, systolischer Blutdruck und Alkoholkonsum korrelieren mit dem Gefäßdurchmesser der arteriellen Carotiden. Diese Erweiterung zeigt eine Überkompensation der Blutgefäße an.

Die selben Autoren fanden in einer weiteren Studie heraus, dass es bei Frauen, bei denen bereits eine IM-Verdickung vorlag, häufiger zu einer Plaqueentwicklung kam, als bei Frauen, deren Carotiden über Normwerte verfügten. Die Autoren betonen weiterhin, dass der B-Mode Ultraschall von großem Interesse für die frühzeitige Erkennung von Läsionen der Carotiden sei. Diese Erkenntnis unterstützt weiterhin die Hypothese, dass die Verdickung der Intima-Media ein früher Indikator für einen arteriosklerotischen Prozess ist. (5)

Prati-P. et al. (27) schreiben dem Ultraschall für die Erkennung der Arteriosklerose ebenfalls eine große Bedeutung zu. Grundlage hierfür war ihre Studie, die eine große Häufigkeit der Arteriosklerose der Carotiden in der Allgemeinbevölkerung (25,4% der Männer, 26,4% der Frauen) und deren Beziehung zu den klassischen Risikofaktoren zeigte. In ihrer Studie sonographierten sie 630 Männer und 718 Frauen im Alter von 18 - 99 Jahren. Bei Studienteilnehmern, die 40 Jahre oder älter waren, zeigte sich eine positive

Assoziation zwischen arteriosklerotischen Bezirken der Carotiden bzw. Plaque oder Stenosen und dem Alter, dem systolischen Blutdruck und dem Rauchen von Zigaretten. Dem HDL (high density lipoprotein cholesterol) konnte ein protektiver Effekt zugewiesen werden.

Auch Howard et al. (14) ermittelten durch ihre Analyse der kombinierten Kohorten der ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) und der CH-Studie (Cardiovascular Health Study) mit der Fragestellung: „Does the association of risk factors and atherosclerosis change with age?“ einen Zusammenhang zwischen Risikofaktoren und IMD. Ihre Daten ergaben Wechselwirkungen zwischen Intima-Media-Dicke und Risikofaktoren, die besonders bei älteren Menschen zum Tragen kamen. Aufgrund dieser Tatsache sollen Strategien entwickelt werden, die zu einer Reduzierung der Risikofaktoren und damit zu einer Minimierung der Arteriosklerose führen.

In der Studie „Extracranial carotid atherosclerosis in patients with and without transient ischemic attacks and coronary artery disease“ von Howard et al.(15) wurde das Ausmaß der Arteriosklerose der Carotis in Verbindung mit der Transitorisch ischämischen Attacke (TIA) und der Koronaren Herzkrankheit betrachtet. Die Patienten wurden in vier Gruppen je nach Beschwerdegrad unterteilt und die IMD der Arteria carotis an vorgegebenen Stellen mit dem B-Mode Ultraschall bestimmt. Die Datenauswertung ergab, dass die Arteriosklerose der Carotiden vergesellschaftet ist mit transitorischen ischämischen Attacken und der KHK.

In der Atherosclerosis Risk in Young Adults study untersuchten Oren A. et al. (24) die Frage, ob eine Änderung des Body-mass-indexes von der Jugend zum Erwachsenenalter mit einer Wanddickenzunahme der Intima-Media der Arteria carotis einhergeht. In dieser Kohortenstudie wurden 750 gesunde, junge Erwachsene aus Utrecht, Niederlande im Alter von 27 - 30 Jahren untersucht. Die Datenauswertung zeigte, dass Personen, die sich mit ihrem Gewicht während des Erwachsenwerdens in der oberen BMI-Verteilung befanden, eine signifikant höhere Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis aufwiesen,

als Gleichaltrige, die konstant einen geringeren BMI besaßen oder solche, die im Laufe der Zeit Gewicht verloren haben. Schlussfolgernd ist festzustellen, dass der BMI im jugendlichen Alter auf spätere kardiovaskuläre Risiken hindeuten kann. Zur Beurteilung eignet sich die Wanddicke der Intima-Media der Arteria carotis communis.

„Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction.“ war eine Thematik mit der sich van der Meer IM, Bots ML et al. (21) in der Rotterdam Studie beschäftigten. Bei der Baseline Untersuchung (1990 - 1993) wurden 6389 Personen erfasst, die 55 Jahre und älter waren. Die Intima-Media-Dicke und Plaque der Carotiden wurden mittels Ultraschall gemessen. Des Weiteren wurde die Arteriosklerose der abdominalen Aorta mit Hilfe der Röntgenbildgebung und der Gefäßstatus der unteren Extremitäten durch die Berechnung des Knöchel-Arm-Indexes bestimmt. 258 der Studienteilnehmer erlitten vor dem 1. Januar 2000 einen Myokardinfarkt. Die Auswertung der erhobenen Daten ergab, dass alle vier erfassten Maßstäbe der Arteriosklerose gute Prediktoren eines Myokardinfarktes sind und zwar unabhängig von traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren. Vorhandener Plaque in der Carotis oder in der Aorta abdominalis sind ebenso verlässliche Hinweise auf einen Myokardinfarkt wie die präzisere Messung der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis.

Auch Hollander M. et al. (13) haben sich mit ihrer Zielsetzung: „Comparison between measures of atherosclerosis and risk of stroke“ im Rahmen der Rotterdam Studie mit der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis befasst. Die Datenanalyse von den über 6000 Teilnehmern ergab, dass die IMD der Arteria carotis communis und Calcifikationen (Mediasklerose) der Aorta mit dem Risiko einen Schlaganfall zu erleiden streng verknüpft sind. Nach Adjustierung für kardiovaskulären Risikofaktoren blieben die Beziehungen zwischen IMD, aortalen Calcifikationen, Plaque der Carotis und Schlaganfall bestehen, die Assoziation zwischen Fußknöchel-Arm-Index und Schlaganfall verschwand jedoch. Des Weiteren sind IMD und Calcifikationen der Aorta

unabhängig voneinander mit der Gefahr einen Schlaganfall zu erfahren verknüpft. Aus ihrer Studie schließen die Autoren, dass die Intima-Media-Dicke der Arteria carotis und Calcifikationen der Aorta bessere Indikatoren für einen Schlaganfall sind als der Fußknöchel-Arm-Index oder Plaquebildung der Carotis. Diese Faktoren beeinflussen sich sowohl gegenseitig als auch die klassischen Risikofaktoren und können auf unterschiedliche Prozesse einwirken.

Bei der Bruneck Study handelt es sich um eine Untersuchungsreihe, die sich mit mehreren Fragestellungen bezüglich der Arteriosklerose beschäftigt. Kiechl S. et al. (16) erforschten die Beziehungen von aktivem und passivem Rauchen, chronischen Infektionen und Arteriosklerose der Carotis. Sie fanden heraus, dass das Risiko einer frühen Arteriosklerose deutlich mit einer lebenslangen Rauchexposition zusammenhängt und dass dieses Risiko nach Aufgabe des Rauchens noch lange Zeit erhöht bleibt. Bemerkenswerterweise hatten Raucher und ehemalige Raucher nur ein erhöhtes Arterioskleroserisiko bei Vorhandensein von chronischen Infektionen, während gegenwärtige, ehemalige und Nichtraucher ohne Infektionen nicht von den normalen Risikowerten abweichen. Personen, die eine hohe Zigarettenrauchexposition hatten, waren ebenso wie Raucher anfälliger für chronische Infektionen und nur die Erkrankten trugen ein hohes Arterioskleroserisiko.

Dieselben Autoren (17) untersuchten als ein weiteres Thema den Zusammenhang von Alkoholkonsum und Arteriosklerose. Das Ergebnis der Studie macht deutlich, dass der regelmäßige Konsum von mehr als 50g Ethanol pro Tag ein gravierender Risikofaktor für die frühe Entstehung einer Arteriosklerose ist, der die Effekte des starken Rauchens noch übertrifft. Andererseits erweist sich eine milde Alkoholfuhr als schützend vor Gefäßstenosen. Ursächlich hierfür scheinen antithrombotische Effekte und die Hemmung des hohen LDL-Cholesterinspiegels zu sein.

Als weiteres Forschungsteam der Bruneck Studie beschäftigten sich Kronenberg F. et al. (18) mit den Lipoproteins (a) und Apolipoprotein (a) Phänotypen und ihrer Bedeutung für die Entstehung der Arteriosklerose. Auch

sie differenzierten zwei Stadien der Arteriosklerose. Die frühe Arteriosklerose beschreibt nicht stenotische Formen und das fortgeschrittene Stadium ist durch Stenosen gekennzeichnet. Kronenberg F. et al. schlossen aus ihrer Studienauswertung, dass Lipoprotein (a) einer der wenigen Risikofaktoren ist, der fähig ist, sowohl die frühen als auch die späteren Stadien der Arteriosklerose zu fördern. Die Plasmakonzentration des Lipoprotein (a) gibt Informationen über das Risiko der frühen Arteriosklerose, synergistisch mit einem hohen LDL Cholesterin. Die niedermolekulare Apolipoprotein (a) Phänotypen mit ihrer vermeintlich hohen antifibrinolytischen Fähigkeit erscheinen als einer der führenden Risikofaktoren für die fortgeschrittenen stenotischen Formen der Arteriosklerose.

Mit dem Einfluss des Blutdrucks auf die Arteriosklerose beschäftigten sich Salonen Riitta und Salonen Jukka T. (30) aus Finnland in ihrer Studie „Carotid Atherosclerosis in Relation to Systolic and Diastolic Blood Pressure: Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study“. Im Rahmen ihrer Studie untersuchten sie mit der Sonographie die Carotiden von 1165 finnischen Männern im Alter von 42, 48, 54 oder 60 Jahren. Bei den Studienteilnehmern, die einen systolischen Blutdruckwert von 175mmHg oder mehr hatten, zeigte sich auch nach Adjustierung auf Alter, Zigarettenrauchen, LDL, ischämischer Herzerkrankung in der Vergangenheit und Diabetes mellitus eine deutlich verdickte Intima-Media-Dicke, verglichen mit denen, die niedrigere systolische Werte aufwiesen. Somit korreliert der systolische, nicht jedoch der diastolische Bluthochdruck mit der Zunahme der Arteriosklerose der Carotiden.

In Frankreich beschäftigten sich Tartiere JM. et al. (37) mit der Fragestellung, ob eine Assoziation zwischen Pulsdruck, Intima-Media-Dicke und Carotis-/ oder iliofemoralem Plaque bei hypertensiven Patienten besteht. Bei 323 Hypertonikern, die bezüglich der Höhe ihres Blut- und Pulsdruckes in vier Gruppen kategorisiert worden sind, wurde sonographisch die IMD der Arteria carotis communis und iliofemoraler und carotis Plaque beurteilt. Nach Adjustierung der Confounder zeigte sich ein unabhängiger und signifikanter

Zusammenhang zwischen einem hohen Pulsdruck und einem Zuwachs der IMD der Arteria carotis communis, unabhängig von der Effektivität der antihypertensiven Behandlung. Die Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis korrelierte mit dem Alter, Pulsdruck, waist-to-hip ratio, Tabakkonsum und Herzschlag. Das Alter, Tabakkonsum, Diabetes mellitus und die Dyslipidämie korrelierten hingegen mit carotis- oder ileofemoralem Plaque. Abschließend ist anzumerken, dass auch bei Hypertonikern, mit gut eingestellten Blutdruckwerten die Möglichkeit der Wanddickenzunahme der Intima-Media der Carotis communis und die Entstehung von Plaque besteht. Dabei scheinen Tabakkonsum, Diabetes mellitus, Dyslipidämie und ein erhöhter Pulsdruck eine Rolle zu spielen.

4.3) Anatomische und physiologische Zusammenhänge

Die Resultate unserer Auswertungen zeigen einen Zusammenhang zwischen Bluthochdruck, bekannter Operation an einer Schlagader und der IMD. Tatsächlich ist wissenschaftlich bewiesen, dass ein über längere Zeit kontinuierlich erhöhter Blutdruck zu einer Schädigung der Gefäßwände führt, die bis zur Gefäßstenose führen kann. Eine Operation des Gefäßes ist dann häufig notwendig. Da dem Blutdruck somit ein besonderer Stellenwert zukommt, wurde dieser bei unseren Studienteilnehmern dreimal und unter denselben Bedingungen (der Proband sitzt und die Messungen erfolgen in festgelegten Zeitintervallen) gemessen und systolische, diastolische und Mittelwerte bestimmt.

Es hat sich herausgestellt, dass Gefäßplaques häufig im Bereich der Arteria carotis communis, ihrer Gabelung und ebenfalls in den Aa. carotis externa/interna zu finden ist.

Sitzer M. et al. (34) haben durch Ultraschallmessungen an 1300 Personen herausgefunden, dass der Winkel in dem die Arteria carotis interna ihrer Ursprungsarterie entspringt, ein Risikofaktor für frühe arteriosklerotische Veränderungen am Bulbus sein könnte.

Einen weiteren Einflussfaktor für arteriosklerotischen Plaque stellt das Geschlecht dar. Tatsächlich findet sich Plaque der Carotiden häufiger bei Männern, während Gefäßgeräusche ohne das Vorhandensein von Stenosen gehäuft bei Frauen auftreten. Schulz und Rothwell (32) folgerten nach Auswertung ihrer Studie, dass das outflow/inflow Flächenverhältnis der Carotiden bei Frauen größer ist. Des Weiteren besitzen sie, im Verhältnis zur Arteria carotis communis und zur Arteria carotis externa, größere Aa. carotis internae als das männliche Geschlecht. Möglicherweise ist dies auch eine Erklärung für die unterschiedliche Plaqueverteilung bei beiden Geschlechtern. Während sich bei Frauen der Sitz des Plaques häufig im Bereich der Arteria carotis externa befindet, weisen Männer vermehrt Stenosen im Bereich distal des Carotisbulbus auf. Denkbar ist, dass der von Schulz und Rothwell ermittelte bessere Ausstrom der weiblichen Carotiden eine Ursache für die geringe Intima-Media-Dicke bei Frauen ist. Damit wäre die IM bei Männern aus kompensatorischen Gründen stärker.

Eine Assoziation zwischen Hormonen und IMD ermittelten Westendorp IC. et al. (40) in der Rotterdam Studie. Sie fanden heraus, dass bei postmenopausalen Frauen der Gebrauch von Hormon-Ersatzstoffen (hormon replacement therapy = HRT) in einem Zeitraum von einem Jahr oder länger zu einer Abnahme der mittleren bzw. maximalen Intima-Media-Dicke führt im Gegensatz zu Frauen, die keine HRT einnehmen. Diese Korrelation blieb auch bei Adjustierung auf Alter, Rauchen, Bildungsniveau, systolischem Blutdruck, BMI, Diabetes mellitus, Häufigkeit der Arztbesuche, Gesamt- und HDL Cholesterin bestehen. Kein Zusammenhang bestätigte sich, wenn die Hormonersatzstofftherapie weniger als zwölf Monate dauerte.

Nikotinkonsum gilt ätiologisch als Risikofaktor, da das Nikotin und zahlreiche weitere Schwellstoffe von Zigaretten und Ähnlichem zur Arterioskleroseentstehung beitragen. Bei der Atherogenese der Arterien wird die endotheliale Auskleidung der Gefäße geschädigt, so genannte Schaumzellen wandern in die Gefäßwände ein, Plaque lagert sich an, es kommt zu Lumenvariationen, Stenosen, Wandverdickungen und eventuell sogar Thrombenbildung.

Weiterhin bildet die Arteriosklerose eine Comorbidität zum Diabetes mellitus. Bei Diabetikern kommt es zu vielfältigen Gefäßveränderungen. Man unterscheidet zwischen einer Mikro- und einer Makroangiopathie. Daraus resultieren die unterschiedlichsten Durchblutungsstörungen, z.B. die Koronare Herzkrankheit, die Periphere Arterielle Verschlusskrankheit, die Arterielle Verschlusskrankheit der Hirnarterien und der Ischämische Hirninfarkt; des Weiteren die Glomerulosklerose, die Retinopathie und die Neuropathie. Diese Patienten sollten alle Faktoren, die die Arteriosklerose begünstigen, ausschalten, um das Fortschreiten der Durchblutungsstörungen und ihre Folgen zu verhindern.

4.4) Stärken und Schwächen der Studie

Ein Vorteil dieser Querschnittsstudie liegt darin, dass es sich bei den Studienteilnehmern um eine bevölkerungsbezogene Auswahl handelt, die zufällig aus der Stadt Augsburg und ihrer Umgebung ausgewählt wurden. Sie stellt daher einen repräsentativen Querschnitt der Bevölkerung dar und die erhobenen Daten können eher verallgemeinert werden, als wenn sie aus einer enger eingegrenzten Personengruppe (z.B. alle Personen sind Teilnehmer einer koronaren Herzsportgruppe) stammen würden.

Als weiterer Pluspunkt spricht für die Studie, dass ein breites Spektrum an Daten erhoben wurde. Die Fülle der Variablen reicht von der Erfassung soziodemographischer Daten, bestehender Risikofaktoren und Vorerkrankungen über körperliche, neurologische und motorische Testungen bis zu apparativen Untersuchungen. Die Datenerhebung erfolgte nach streng standardisierten Kriterien. Es wurden international anerkannte Protokolle verwendet. In der Pilotphase der Studie wurden die Mitarbeiter speziell darauf geschult, die Patienteninformationen immer nach derselben Synopsis zu erfassen. Es gab standardisierte Interviewbögen, festgelegte Kategorien für z.B. Alkoholkonsum und Laborwerte, die Blutdruck- und BMI- Werte wurden stets unter denselben Bedingungen erhoben und neurologische Untersuchungen, die

Sonographie etc. wurden nur von speziell geschulten Untersuchern durchgeführt.

Die Bestimmung der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis spielt bei dieser Studie eine tragende Rolle. Von besonderer Bedeutung ist daher, dass auch hier nach einer strengen Vorgabe beide Arterien gezielt an mehreren definierten Stellen geschallt wurden. Die Sonographie wurde immer vom gleichen Arzt und stets mit dem gleichen Ultraschallgerät durchgeführt. Des Weiteren handelte es sich um eine standardisierte Bilddokumentation. Untersucher und Befunder der Sonographiebilder waren nicht identisch, sodass die Bildauswertung nicht durch Kenntnis der Personen verfälscht werden konnte. Kritisch betrachtet, muss man feststellen, dass es sich um keine prospektive Studie handelt, da sie als Querschnittsstudie den momentanen Zustand einer Bevölkerung widerspiegelt. Da jedoch im Rahmen der Nachuntersuchung auf umfangreiche Daten aus dem Basissurvey des Jahres 1989/90 des Augsburger MONICA-Projekts zurückgegriffen werden konnte, war es durchaus möglich Rückschlüsse zwischen Risikofaktoren und ihrer Wirkung auf die Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis zu ziehen. Somit lässt die Studie gewisse prospektive Aussichten erkennen.

Ebenfalls sollte bedacht werden, dass nicht von allen Studienteilnehmern zu jedem Themenbereich sämtliche Daten erhoben werden konnten. Gründe hierfür waren bestehende Kontraindikationen, Schamgefühl der Teilnehmer, Krankheit oder Verweigerung. Es handelt sich zwar nur um einen geringen Anteil, trotzdem könnten daraus in der Gesamtheit der Messungen Summenfehler resultieren. Auch die Dicke der Intima-Media der Arteria carotis communis konnte nicht bei allen Studienteilnehmern bestimmt werden. Mit fast 200 Untersuchten verfügen wir jedoch über eine respektable Anzahl an Befunden.

Longitudinal-Studien mit einer prospektiven Sichtweise und eventuell einer größeren Anzahl an Probanden sind empfehlenswert, um die ermittelten Hypothesen abzusichern.

4.5) Schlussfolgerung

Im Verlauf dieser Untersuchungsreihe hat sich herausgestellt, dass die Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis ein guter Parameter ist, um den Grad der Arteriosklerose im menschlichen Körper darzustellen. Da die Messung der IM mittels Ultraschall einfach und schmerzfrei ist, findet sie gute Akzeptanz bei den Patienten. Sogar bei klinisch noch asymptomatischen Patienten, kann anhand zunehmender IMD-Werte eine beginnende Arteriosklerose diagnostiziert werden. Am Zustand der IMD der Arteria carotis communis kann damit erkannt werden, ob ein Patient ein erhöhtes Risiko hat, Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu bekommen. Ist diese auffallend verdickt, lassen sich auch in anderen Regionen Gefäßveränderungen nachweisen. Somit könnte man die IMD als „Spiegel der Gefäßsituation des Körpers“ bezeichnen. Durch frühzeitige und gezielte Prävention und Intervention, z.B. körperliches Training, Umstellung der Ernährung und medikamentöse Therapie, könnte ein Entstehen/Fortschreiten der Arteriosklerose und das Auftreten ihrer vielfältigen Folgeerkrankungen verhindert bzw. verzögert werden.

Diese Untersuchung zeigt deutlich den Zusammenhang von Risikofaktoren und Intima-Media-Dicke. Die Bedeutung der Risikofaktoren in Verbindung mit den Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems sollte einem Risikofaktorträger bzw. einem Patienten verdeutlicht werden. So ist es für einen Raucher, bei dem ein Diabetes mellitus diagnostiziert wurde, wichtig zu wissen, dass er mit dem Rauchen aufhören sollte, um eine zusätzliche Schädigung der Gefäße zu verhindern.

Durch die Ergebnisse dieser Untersuchung lässt sich die Hypothese bestätigen, dass der Ultraschall der Carotiden ein valides Messinstrument zur Erfassung und Dokumentation des Gefäßzustandes der Aa. carotis communes ist. Diese Untersuchungsmethode ist ebenfalls gut geeignet, medizinische Therapien, z.B. medikamentöse, zu evaluieren. Der Ultraschall der Carotiden könnte somit als Routineverfahren eingesetzt werden, um auch beim asymptomatischen Patienten, ggf. ab einem festgelegten Alter, erste arteriosklerotische Veränderungen aufzudecken und durch frühzeitige Intervention ein Fortschreiten

der Arteriosklerose und ihrer Auswirkungen zu minimieren oder sogar zu stoppen.

Ich bin der Meinung, dass die Sonographie der Carotiden eine ökonomische und präzise Untersuchung ist, um den Menschen anschaulich ihre Gefäßsituation zu verdeutlichen. Da der Ultraschall schmerzfrei und nicht zu zeitintensiv ist, wird er von den Patienten gut angenommen. Des Weiteren bin ich der Auffassung, dass es für das Verständnis der Untersuchten gut ist, ein „Bild ihrer Gefäßsituation“ vor Augen zu haben, weil dadurch ihre Compliance bezüglich präventivem Verhalten, Reduzierung von Risikofaktoren und regelmäßiger Medikamenteneinnahme positiv verstärkt werden kann. Somit stellt diese Untersuchung eine Möglichkeit dar, die aktive Mitarbeit der Patienten zu fördern und eventuell eine Arteriosklerose oder ihr Fortschreiten und die damit verbundenen Folgen zu reduzieren.

5) Literaturverzeichnis

1. Auperin A., MD; Berr C., MD, PhD; Bonithon- Kopp C., MD, PhD; Touboul P.-J., MD; Ruelland I., MD; Ducimetiere P., PhD; Alperovitch A., MD; for the EVA study group: Ultrasonic Assessment of Carotid Wall Characteristics and Cognitive Functions in a Community Sample of 59- to 71- Year Olds. *Stroke* 1996; 27: 1290-1295.
Acknowledgement; The EVA Study Group is organized under an agreement between INSERM and Merck, Sharp, & Dohme- Chibret
2. Bergmann K.E., Mensink G.B.M.; Robert Koch-Institut, Berlin: Körpermaße und Übergewicht. *Gesundheitswesen* 61, Sonderheft 2 1999, S.116
3. Bluth EI, Kay D, Merrit CR, Sullivan M, Farr G, Mills NL, Foreman M, Sloan K, Schlater M, Steward J: Sonographic characterization of carotid plaque: detection of hemorrhage. *Am J Roentgenol* 1986 May; 146(5): 1061-1065.
4. Böcker W., Denk H., Heitz Ph.U. (2001) *Pathologie*, Urban und Fischer Verlag, München Jena, 2. Auflage, S. 465
5. Bonithon-Kopp-C; Jouven-X; Taquet-A; Touboul-PJ; Guize-L; Scarabin-PY: Early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged women, a follow-up study. *Stroke* 1993 Dec; 24(12): 1837-43.
6. Bonithon-Kopp-C, Touboul-PJ, Berr C, Magne-C, Ducimetiere-P: Factors of carotid arterial enlargement in a population aged 59 to 71 years: the EVA Study. *Stroke* 1996 Apr; 27(4): 654-60.
7. Braun J., Dormann A. (1999) *Klinikleitfaden Innere Medizin*, Urban und Fischer Verlag, Lübeck München Stuttgart Jena Ulm, 7. Auflage, S.137
8. Chambless LE, Folsom AR, Davis V, Sharrett R, Heiss G, Sorlie P, Szklo M, Howard G, Evans GW: Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. *Am J Epidemiol* 2002 Jan 1; 155(1): 38-47.

9. Chambless Lloyd E., Heiss Gerado, Folsom Aaron R., Rosamond Wayne, Szloko Moyses, Sharrett A. Richey and Clegg Limin X: Association of Coronary Heart Disease Incidence with Carotid Arterial Wall Thickness and Major Risk Factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *AM J Epidemiol* 1997; 146: 483-94.
10. Chambless Lloyd E., Folsom Aaron R., Clegg Limin X, Sharrett A. Richey, Shahar Eyal, Nieto F. Javier, Rosamond Wayne D. and Evans Greg : Carotid Wall Thickness is Predictive of Incident Clinical Stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *AM J Epidemiol* 2000; 151: 478-87.
11. Craven TE, Ryu JE, Espeland MA, Kahl FR, McKinney WM, Toole JF, McMahan MR, Thompson CJ, Heiss G, Crouse JR: Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. A case control study. *Circulation* 1990 Oct; 82(4): 1230-1242.
12. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198.
13. Hollander M, Hak AE, Koudstaal PJ, Bots ML, Grobbee DE, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM: Comparison between measures of atherosclerosis and risk of stroke: the Rotterdam Study. *Stroke* 2003 Oct; 34(10): 2367-72. Epub 2003 Sep 04.
14. Howard George , DrPH; ManolioTeri A., MD, MS; Burke Gregory L., MD, MPH; Wolfson Sidney K., MD; O'Leary Daniel H., MD, for the ARIC and CHS Investigators: Does the association of risk factors and atherosclerosis change with age? An analysis of the combined ARIC and CHS cohorts. *Stroke* 1997; 28:1693-1701.
15. Howard G, Ryu JE, Evans GW, McKinney WM, Toole JF, Murros KE, Crouse JR: Extracranial carotid atherosclerosis in patients with and without transient ischemic attacks and coronary artery disease. *Arteriosclerosis* 1990; Sep-Oct; 10(5): 714-719.

16. Kiechl S, Werner P, Egger G, Oberhollenzer F, Mayr M, Xu Q, Poewe W, Willeit J: Active and passive smoking, chronic infections, and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study. *Stroke* 2002 Sep; 33(9): 2170-6.
17. Kiechl Stefan MD, Willeit Johann MD, Rungger Gregor MD, Egger Georg MD, Oberhollenzer Friedrich MD, Bonora Enzo MD; for the Bruneck Study Group: Alcohol Consumption and Atherosclerosis: What is the Relation? Prospective Results From the Bruneck Study. *Stroke* 1998; 29: 900-907.
18. Kronenberg F, Kronenberg MF, Kiechl S, Trenkwalder E, Santer P, Oberhollenzer F, Egger G, Utermann G, Willeit J: Role of lipoprotein (a) and apolipoprotein (a) phenotype in atherogenesis: prospective results from the Bruneck Study. *Circulation* 1999 Sep 14; 100(11): 1154-60.
19. Kunze Klaus (1992) *Lehrbuch der Neurologie, Studienausgabe*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1. Auflage, S. 452-461.
20. Lee AJ; Mowbray PI; Lowe GD; Rumley A; Fowkes FG; Allan PL: Blood viscosity and elevated carotid intima-media thickness in men and women: the Edinburgh Artery Study. *Circulation* 1998 Apr 21; 97(15): 1467-73.
21. van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van de Kuip DA, Witteman JC: Predictive value of measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 2004 Mar 9; 109(9): 1089-94. Epub 2004 Mar 01.
22. Mowbray PI; Lee AJ; Fowkes GR; Allan PL: Cardiovascular risk factors for early carotid atherosclerosis in the general population: the Edinburgh Artery Study. *J Cardiovasc Risk* 1997 Oct-Dec; 4(5-6):357-62.

23. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK: Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999 Jan 7; 340(1): 14-22.
Comment In: *RefSource: N Engl J Med.* 1999 Jun 3; 340(22): 1762-3.

24. Oren A, Vos LE, Uiterwaal CS, Gorissen WH, Grobbee DE, Bots ML: Change in body mass index from adolescence to young adulthood and increased carotid intima-media-thickness at 28 years of age: the Atherosclerosis Risk in Young Adults study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003 Nov; 27(11): 1383-90.

25. Piek M., Lüdemann J., Hense H.W. (1997), Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, Regionale Basisstudie Vorpommern, Untersucherhandbuch Karotis- und Schilddrüsen-sonographie Version 1.02

26. Pignoli P. Tremoli E. Poli A. Oreste P, Paoletti R: Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986 Dec; 74(6): 1399-406.

27. Prati-P; Vanuzzo-D; Casaroli-M; Di-Chiara-A; De-Biasi-F; Feruglio-GA; Touboul-PJ: Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in a general population. *Stroke* 1992 Dec; 23(12): 1705-11.

28. von Reutern Gerhard-Michael, Kaps Manfred, von Büdingen Hans Joachim
Geleitwort von Hans Joachim Freund (2000) *Ultraschalldiagnostik der hirnversorgenden Arterien*, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, 3.
vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage, S. 1,28,29,30

29. Rosfors Stefan, MD, PhD; Hallerstam Staffan, MD; Jensen- Urstad Kerstin, MD, PhD; Zetterling Maria, MD; Carlström Christian MD: Relationship Between Intima-Media Thickness in the Common Artery and Atherosclerosis in the Carotid Bifurcation. *Stroke* 1998; 29:1378-1382.
Acknowledgments; This Study was supported by grants from the Karolinska Institute and from local funds at Stockholm Söder Hospital

30. Salonen Riitta and Salonen Jukka T.: Carotid Atherosclerosis in Relation to Systolic and Diastolic Blood Pressure: Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Annals of Medicine* 1991, 23: 23-7.
31. Schiebler Theodor H., Schmidt Walter, Zilles Karl (1997) *Anatomie*, Springer, Berlin Heidelberg New York, 7.Auflage, S. 464-468.
32. Schulz UG; Rothwell PM: Sex differences in carotid bifurcation anatomy and the distribution of atherosclerotic plaque. *Stroke* 2001 Jul; 32(7): 1525-31.
33. Simon Dr. med B.C., Klisch A.: Risikofaktoren und protektive Faktoren der koronaren Herzerkrankung; Abteilung Kardiologie der Klinik für Innere Medizin, Herzzentrum der Philipps-Universität; Uni Marburg.
<http://www.uni-marburg.de/herzzentrum/hzb12.htm>
34. Sitzer M; Puac D; Buehler A; Steckel DA; von Kegler S; Markus HS; Steinmetz H: Internal carotid artery angle of origin: a novel risk factor for early carotid atherosclerosis. *Stroke* 2003 Apr; 34(4): 950-5.
35. Statistisches Bundesamt Deutschland 2002
36. Tang R., Mercuri M., Bond MG.: B-mode ultrasound imaging in prospective investigations of carotid atherosclerosis. Koenig W, Hombach V, Bond MG and Krams DM, eds. *In Progression and Regression of Atherosclerosis*. Blackwell Wissenschafts-Verlag Vienna, 1995: 158-165.
37. Tartiere JM, Kesri L, Safar H, Girerd X, Bots M, Safar ME, Blacher J: Association between pulse pressure, carotid intima-media thickness and carotid and/or iliofemoral plaque in hypertensive patients. *Journal of Human Hypertension* 2004 May; 18(5): 325-31.
38. Thefeld W., Robert Koch-Institut; Berlin: Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands (1999), Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, *Gesundheitswesen* 61, Sonderheft 2, S.85-89

39. Weinberger J, Rothlauf E, Materese E, Halperin J: Noninvasive evaluation of the extracranial carotid arteries in patients with cerebrovascular events and arterial fibrillations. Arch Intern Med 1988 Aug; 148(8): 1785-1788.
40. Westendorp IC; in't Veld BA; Bots ML; Akkerhuis JM; Hofman A; Grobbee DE; Witteman JC: Hormone replacement therapy and intima-media thickness of the common carotid artery: the Rotterdam study. Stroke 1999 Dec; 30(12): 2562-7.
41. Widder B. (2004) Doppler- und Duplexsonographie der hinerversorgenden Arterien, Springer Verlag Berlin, 5. Auflage, S. 206, 207
42. Wofford JL, Kahl FR, Howard GR, McKinney WM, Toole JF, Crouse JR: Relation of extent of extracranial carotid artery atherosclerosis as measured by B-mode ultrasound to the extent of coronary atherosclerosis. Atherosclerosis and Thrombosis 1991 Nov – Dec; 11(6): 1786-1794.

6) Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Klaus Berger für die freundliche Überlassung des Themas und die gute Einarbeitung. Er hat mir mit Anregungen und Hilfestellungen kontinuierlich zur Seite gestanden und diese Arbeit hervorragend betreut.

Bei Herrn PD Dr. med. Thomas Postert bedanke ich mich für die hilfreiche Bereitstellung von Literatur.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei meinem Vater Bernhard, meinem Bruder Jan Frédéric, meinem Freund Sascha Menne und vor allem bei meiner Mutter Ingrid, die leider viel zu früh sterben musste. Sie alle haben mich jederzeit unterstützt, meine Ziele und Wünsche zu verwirklichen.

Des Weiteren danke ich meinen Verwandten und Freunden.

Danke.

7) Lebenslauf

Daniela Plogmeier

Persönliche Daten

- geboren am 04.07.1975 in Salzkotten, Kreis Paderborn
 - Nationalität: deutsch
 - Konfession: römisch - katholisch
 - Eltern: Ingrid Plogmeier †, geb. Erlkamp, und Bernhard Plogmeier
 - Geschwister: Jan Frédéric Plogmeier
-

Schulischer Werdegang

1982 – 1986 Katholische Grundschule, Verlar-Schwelle-Mantinghausen

1986 – 1995 Gymnasium Antonianum, Geseke, Allgemeine Hochschulreife

Berufsausbildung und Berufstätigkeit

1995 – 1998 Ausbildung zur Krankenschwester an der Krankenpflegeschule am
St. Josefs-Krankenhaus, Salzkotten

1998 – 2002 Tätigkeit als Krankenschwester im Bereich der Inneren Medizin
am St. Josefs-Krankenhaus während der Semesterferien

Studium

10/1998 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der
Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster

09/2000 Ärztliche Vorprüfung

08/2001 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

09/2003 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

9/03 – 4/04 Arbeit an der Dissertation

4/04 – 3/05 Praktisches Jahr am St. Vincenz-Krankenhaus,
Paderborn mit Wahlfach Pädiatrie

04/2005 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung