

Diplomarbeit

**Pilotstudie zur Untersuchung der Gefäßdehnbarkeit der
Carotiden bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen
mit Adipositas und/oder Rauchen als kardiovaskuläre
Risikofaktoren**

eingereicht von

Clarina Wieser

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr.med.univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Kinderradiologie

unter der Anleitung von

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Erich Sorantin

Graz, 17.05.2016

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, 17.05.2016

Clarina Wieser eh

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die durch ihre fachliche und persönliche Unterstützung zum Gelingen dieser Diplomarbeit beigetragen haben. Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Ao. Univ. -Prof. Dr. med. univ. Sorantin für das Bereitstellen dieses interessanten Themas der Diplomarbeit und die freundliche Hilfsbereitschaft, die er mir entgegenbrachte beim Ausführen unserer Studie, ohne dessen Hilfe und Bemühungen diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre. Ich danke ihm ebenso für die großartige Unterstützung beim Vortragen unserer Studie am ESPR 2015 (European Society of Paediatric Radiology). Genauso danke ich Frau Dr. med. univ. Nagy für die Bereitschaft mir beim Arbeiten mit den Probanden und Probandinnen immer zu helfen und mir bei der Ausführung und beim Beenden zur Seite zu stehen. Außerdem danke ich Frau Dr. Windhaber von der Sportambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendchirurgie und deren gesamten Team zusätzliche Probanden und Probandinnen für die Studie zu organisieren, wodurch es uns erst möglich war unsere Studie auszuweiten. Ich danke allen Probanden und Probandinnen für ihre Teilnahme an unserer Studie. Ich möchte der gesamten Klinischen Abteilung für Kinderradiologie an der Universitätsklinik in Graz, deren Ultraschallgeräte und Räumlichkeiten wir für unsere Untersuchungen nutzen durften, danken. Mein herzlicher Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglicht und mich in all meinen Entscheidungen unterstützt haben. Einen lieben Dank auch an meine zwei Schwestern, welche geduldig zu Beginn meine Versuchsprobandinnen waren. Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei meinem Schwager, er mit vielen nützlichen Tipps einen wesentlichen Teil zur Diplomarbeit beigetragen hat.

Inhaltsverzeichnis

Danksagung	3
Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	6
Zusammenfassung	8
Abstract	9
Einleitung	10
1. Histologischer Aufbau und Physiologie der Gefäße	10
2. Arteriosklerose	11
2.1 Definition	11
2.2 Epidemiologie	12
2.3 Ätiologie	13
2.4 Pathogenese	14
2.5 Blutdruck und Pulswellengeschwindigkeit und deren Zusammenhang mit Arteriosklerose	20
2.6 Messmethoden der Arteriosklerose/ Arteriensteifigkeit	22
2.7 Prävention der Arteriosklerose	25
3. Adipositas	26
3.1 Definition	26
3.2 Epidemiologie	26
3.3 Arteriosklerose bei Adipositas	27
3.4 Arterielle Steifigkeit, Gefäßdehnbarkeit und Intima-Media-Dicke bei Adipositas	28
3.5 Blutdruck und Pulswellengeschwindigkeit bei Adipositas	29
3.6 Folgen von Adipositas am kardiovaskulären System	30
3.7 Prävention von Adipositas	32
4. Rauchen	32
4.1 Epidemiologie	32
4.2. Aktiv-und Passivrauchen als kardiovaskuläre Risikofaktoren	33
4.3 Blutdruck und Pulswellengeschwindigkeit bei Raucher	36
5. Blutdruck und Pulswellengeschwindigkeit	37
5.1 Definition von Bluthochdruck	37
5.2 Folgen von Bluthochdruck am kardiovaskulären System	37
5.3 Prävention von Bluthochdruck	38
5.4 Pulswellengeschwindigkeit	39
6. Prävention von Arteriosklerose	39

6.1 Körperliche Aktivität/ Sport	39
6.2 Gewichtsreduktion	40
7. Pilotstudie zur Untersuchung der Gefäßdehnbarkeit der Carotiden bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Rauchen und/oder Adipositas als kardiovaskuläre Risikofaktoren.	41
7.1 Eckdaten zur Studie	41
7.2 Fragestellung der Studie	41
7.3 Patienten und Methoden	42
7.4 Ergebnisse der Studie	44
7.5 Schlussfolgerung	55
8. Diskussion	55
8.1 Diskussion der Methode	55
8.2 Diskussion der Ergebnisse	56
8.3 Limitationen	57
8.4 Zusammenfassung	58
8.5 Schlussfolgerung	58
9. Literaturverzeichnis	59
10. Anhang	67
1. Anhang: Fragebogen Version 2, 02.01.2016 Pilotstudie zur Untersuchung der Gefäßdehnbarkeit der Carotiden	68
2. Anhang: Projektplan - Studienprotokoll Version 1, 02.01.2016 Untersuchung der Gefäßdehnbarkeit der Carotiden	72
3. Anhang: Charts	85
1. Tabelle: Alter, BMI, Rauchen, Alkohol, Bluthochdruck	85
2. Tabelle: Sport, Diabetes, Fettstoffwechselstörung, Gefäßdehnbarkeit, IMT	86
4. Anhang: Publikationen die währenddessen entstanden sind	87

Abkürzungsverzeichnis

AVK	Arterielle Verschlusskrankheit
BMI	Body-Mass-Index
CAC	Koronare Kalzifikation
Carotiden	Arteriae Carotides Communes (=Halsschlagadern)
cIMT	Intima-Media-Dicke der Arteria Carotis
CVR-F	Kardiovaskuläre Risikofaktoren
FMD	Fluss-medierte-Dilatation
HDL	High Density Lipoprotein
HKE	Herz-Kreislauf-erkrankungen
IMT	Intima-Media-Dicke (=Gefäßwanddicke)
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low Density Lipoprotein
MI	Myokardinfarkt
NO	Stickstoffmonoxid
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PVW	Pulswellengeschwindigkeit
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
VFI	Vessel-Flexibility-Index (=Gefäßdehnbarkeit)
VHRU	Very-High-Resolution-Ultrasound-System
WHO	Welt Gesundheitsorganisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Sonographische Messung der IMT der Arteria Carotis Communis im Längsschnitt

Abbildung 2: Sonographische Messung des Gefäßdurchmessers der Arteria Carotis Communis im Querschnitt während der Diastole	43
Abbildung 3: Sonographische Messung des Gefäßdurchmessers der Arteria Carotis Communis im Querschnitt während der Systole	44
Abbildung 4: IMT aller Probanden	45
Abbildung 5: VFI aller Probanden und Probandinnen	45
Abbildung 6: IMT und VFI gesunde Kontrollgruppe und Risikogruppe im Vergleich	46
Abbildung 7: IMT Raucher (mild; occasional; severe)	47
Abbildung 8: VFI Raucher (mild; occasional; severe)	48
Abbildung 9: IMT bei sportlicher Aktivität (wenig bis mäßig; oft; sehr oft bis täglich)	49
Abbildung 10: VFI bei sportlicher Aktivität (wenig bis mäßig; oft; sehr oft bis täglich)	49
Abbildung 11: IMT bei normo-bis hypertensivem Blutdruckverhalten (Systolisch <120mmHg; Systolisch 120-135mmHg; Systolisch >135mmHg)	50
Abbildung 12: VFI bei normo-bis hypertensivem Blutdruckverhalten (Systolisch <120mmHg; Systolisch 120-135mmHg; Systolisch >135mmHg)	51
Abbildung 13: IMT bei Alkoholkonsum der Kategorien sehr wenig bis nie; wenig; oft bis täglich	52
Abbildung 14: VFI bei Alkoholkonsum der Kategorien sehr wenig bis nie; wenig; oft bis täglich	53
Abbildung 15: IMT der Altersgruppen 18-22; 23-27; 28-35	54
Abbildung 16: VFI der Altersgruppen 18-22; 23-27; 28-35	54

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird in der Einleitung die Arteriosklerose im Hinblick auf Histologie, Ätiologie, Pathogenese, Epidemiologie, Einfluss von Rauchen, Adipositas und Blutdruck und Prävention behandelt. Ergebnisse von anderen Studien zum Thema Arteriosklerose/Gefäßdehnbarkeit werden angeführt. Im zweiten Teil wird die Pilotstudie mit dem Vortragstitel „Pilotstudie zur Untersuchung der Gefäßdehnbarkeit der Carotiden bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Rauchen und/oder Adipositas als kardiovaskuläre Risikofaktoren“, welche im Rahmen dieser Diplomarbeit durchgeführt wurde, beschrieben. Die Studie handelt über einen möglichen neuen Indikator, die Gefäßdehnbarkeit (VFI = Vessel-Flexibility-Index), mit welcher ein bestehendes Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten frühzeitig entdeckt werden kann. Die Ermittlung der Gefäßwanddicke (IMT = Intima-Media-Dicke) der Arteria Carotis Communis mittels Sonographie dient schon Jahre als ein Parameter für kardiovaskuläre Krankheiten. Da funktionelle Veränderungen früher als morphologische auftreten, steht die Hypothese im Raum, dass eine Verringerung der Gefäßdehnbarkeit früher erfolgt als eine Zunahme der Intima-Media-Dicke. Ziel dieser Pilotstudie ist mittels Sonographie die IMT und den VFI der Arteria Carotis Communis zu berechnen und zu vergleichen, sowohl in einer gesunden Kontrollgruppe, als auch bei freiwilligen Probanden und Probandinnen mit kardiovaskulären Risikofaktoren (CVR-F) wie Tabakkonsum und/oder Adipositas (BMI >25). Wir konnten belegen, dass eine signifikante Abnahme der Dehnbarkeit der Arteria Carotis Communis bei rauchenden und/oder adipösen Personen häufiger nachweisbar ist, als dies in der gesunden Kontrollgruppe der Fall ist. Der VFI könnte Personen/Patienten und Patientinnen in eine kardiovaskuläre Risikogruppe oder „Gesundengruppe“ einteilen, vergleichbar mit der Verwendung der IMT. Es sind größere Studien erforderlich um zu beurteilen welcher Parameter sensitiver ist und mit welchem kardiovaskuläre Krankheiten früher nachweisbar sind.

Pilot Study: Vessel Flexibility of the Carotid Artery in Adolescents and Adults with Smoking and/or Obesity as Cardiovascular Riskfactors

Abstract

In this thesis the introduction is about arteriosclerosis, particularly with regard to its histology, etiology, pathogenesis, epidemiology, impact of smoking, obesity and blood pressure and prevention. Outcomes of other studies are mentioned. The second part depicts the pilot study with the title „Pilot-Study to analyze the Vessel Flexibility of the Carotid Artery in Adolescents and Young Adults with Smoking and/or Obesity as Cardiovascular Riskfactors“ which was carried out in the context of this diploma thesis. This diploma thesis is about a possible new marker, the Vessel-Flexibility-Index (VFI), which is estimated to detect an existing risk for cardiovascular diseases at a very early stage. The determination of the Intima-Media-Thickness (IMT) of the Arteria Carotis Communis with Ultrasound serves a parameter for cardiovascular diseases already many years. Since functional changes occur earlier than morphological alterations, there is the hypothesis that a decrease in VFI could occur before IMT starts to increase. The purpose of the study was to assess and compare IMT by carotid artery ultrasound as well as the VFI in normals and volunteers with cardio-vascular riskfactors (CVR-F) such as smoking and/or obesity (BMI >25). We found out that there is a decrease in the Vessel-Flexibility of the Arteria Carotis Communis in smoking and/or obese people. This is deemed to be statistically significant in both groups. VFI could separate normals from those with CVR-F with comparable performance to IMT. Larger studies are needed to assess, which parameter is more sensitive and detects cardio-vascular diseases earlier.

Einleitung

1. Histologischer Aufbau und Physiologie der Gefäße

Gesunde Arterien des Menschen sind aus drei Schichten aufgebaut:

- Intima (Tunica intima), bestehend aus dem Endothel und der subendothelialen Schicht
- Media (Tunica media), aufgebaut aus glatter Muskulatur
- Adventitia (Tunica adventitia), eine Schicht aus Bindegewebe

Die endotheliale Zellen der Intima bieten eine physikalische Grenzschicht zwischen dem Blut und dem umgebenden Gewebe, regulieren den Austausch von Nährstoffen und Blutkomponenten und beteiligen sich an physiologischen Ereignissen wie der Hämostase, Entzündungen und der Angiogenese. In der Media sind glatte Muskelzellen und Proteine der extrazellulären Matrix wie Elastin, Kollagen und Proteoglykane quantitativ die größten Komponenten der Wand der Arterien. Die glatten Muskelzellen sind für die Einstellung der Wandspannung und der Gefäßweite verantwortlich und produzieren die erwähnte Extrazellulärmatrix, welche die mechanischen Eigenschaften der Gefäßwand mitbestimmt.

Es gibt zwei Arten von Arterien: Arterien vom elastischen Typ und Arterien vom muskulären Typ. Die herznahen Arterien (Aorta und Truncus pulmonalis samt ihren großen Abgängen) gehören zum elastischen Typ. Die daran anschließenden Arteriensegmente sind vom muskulären Typ.¹

Das Gefäßsystem umfasst das Hochdruck- und das Niederdrucksystem. Zum Hochdrucksystem gehört der linke Ventrikel, die großen Arterien, die kleinen Arterien und die Arteriolen. Die arteriellen Gefäße haben eine verhältnismäßig dicke Wand, da sie einem hohen Innendruck ausgesetzt sind. Zum Niederdrucksystem zählen die Venen, die gesamte Lungenstrombahn, beide Herzvorhöfe, der rechte Ventrikel und der linke Ventrikel (während der Diastole). Venen sind vergleichsweise dünnwandiger als die Arterien, da sie ein „Volumenreservoir“ darstellen und 85% des Blutvolumens fassen.

Der passive Dehnungszustand eines Gefäßes richtet sich nach dem transmuralen Druck (Differenz zwischen intra- und extravasalem Druck), wobei meist Änderungen des transmuralen Drucks durch Änderungen des Innendrucks bestimmt werden.

Durch die Aufzweigungen der Gefäße nimmt die Dehnbarkeit von den großen Leitarterien in Richtung auf die Arteriolen ab. Die Dämpfung des Druck- und Strompulses ist von der passiven Dehnbarkeit der Aorta stark abhängig.

Die Compliance beschreibt die dehnungsabhängigen Änderungen von Gefäßdurchmesser und –länge.²

2. Arteriosklerose

Schon Thomas Sydenham, ein englischer Arzt aus dem 17. Jahrhundert, sagte: „Man ist so alt, so alt die eigenen Gefäße sind“.³

2.1 Definition

Arteriosklerose bezeichnet krankhafte Wandveränderungen, die zur Versteifung und Einengung von Arterien führen. Laut WHO (Welt Gesundheitsorganisation) wird der Begriff „Atherosklerose“ definiert als „eine Kombination von Veränderungen der Intima, bestehend aus einer herdförmigen Ansammlung von Fettsubstanzen, komplexen Kohlehydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia“.⁴

Wegen eines Endothelschadens in der subendothelialen Schicht formieren sich atheromatöse Plaques. Plaques sind Ansammlungen von aus dem Blut eingedrungenen Lipiden (LDL = Low Density Lipoproteine) Cholesterin und Makrophagen sowie von glatten Muskelzellen, die aus der Media einwandern, proliferieren und Extrazellulärmatrix produzieren.¹

Arteriosklerose ist die Ursache für kardiovaskuläre Erkrankungen, welche ihren Ausgang vom Gefäßsystem und/oder Herzen nehmen.⁵

2.2 Epidemiologie

Kardiovaskuläre Krankheiten gehören zu den Haupttodesursachen sowohl in Ländern der Ersten, als auch der Dritten Welt⁶, jedoch in den westlichen Nationen noch stärker, als in Afrika und Asien. Die Folgeerkrankungen von Arteriosklerose verursachen in westlichen Ländern 30% der Todesfälle bei den 30-bis 65-Jährigen und in Altersgruppen >65 Jahren sogar über 50%.⁴

Laut Todesursachenstatistik starben in Österreich im Jahr 2011 rund 32.000 Menschen an den Folgen einer Herzkreislauferkrankung (HKE). Dies sind rund 43 Prozent aller 2011 dokumentierten Todesfälle (bei Männern: 38 %, bei Frauen: 47 %). Männer wiesen dabei eine rund 1,6mal höhere Sterblichkeit auf als Frauen, ältere Personen eine deutlich höhere als jüngere. Zwischen 2002 und 2011 ist eine Abnahme der HKE-Sterblichkeit erkennbar (jährlich um durchschnittlich 3,8%). Am höchsten fällt die HKE-Sterblichkeit in den Bundesländern Wien und Burgenland aus, am geringsten in Vorarlberg und Tirol. Insgesamt zeigt sich ein deutliches Ost-West-Gefälle, wobei nur die Bundesländer Wien, Niederösterreich und Burgenland über dem Bundesdurchschnitt liegen. Ursächlich lassen sich die HKE-Todesfälle vor allem den Krankheiten der nachstehenden HKE-Gruppen zuordnen: Hypertonie, ischämische Herzkrankheiten und zerebrovaskuläre Krankheiten. An einem akuten Myokardinfarkt (MI) verstarben im Jahr 2011 rund 5.100 Menschen; bei Männern ist die Sterberate hier rund 2,5mal größer als bei Frauen und auch bei älteren Menschen deutlich höher als bei jüngeren. Von 2002 bis 2011 zeigte sich eine Verringerung der MI-Sterblichkeit (jährlich um durchschnittlich 5,1%). Am höchsten ist die MI-Sterblichkeit im Burgenland und in Oberösterreich, am geringsten in Vorarlberg und Salzburg. An einem ischämischen Schlaganfall verstarben im Jahr 2011 rund 1.200 Menschen; Männer hatten dabei eine rund 1,4mal höhere Sterblichkeit als Frauen, wiederum ältere Personen eine eindeutig höhere als jüngere. Ebenso ist zwischen 2002 und 2011 ein Rückgang der Sterblichkeit aufgrund ischämischer Schlaganfälle dokumentiert. Am beträchtlichsten ist die Sterblichkeit in der Steiermark, am wenigsten in Vorarlberg. An einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) verstarben im Jahr 2011 rund

500 Menschen; hier ist bei Männern die Sterblichkeit 1,4mal höher als bei Frauen und auch bei älteren Personen klar höher als bei jüngeren. Eine deutliche Verminderung der pAVK-Sterblichkeit ist zwischen den Jahren 2005 und 2011 erkennbar (jährlich um durchschnittlich 9%). Am höchsten ist die pAVK-Sterblichkeit in Salzburg, Kärnten und Oberösterreich, hingegen im Burgenland am geringsten.⁷

2.3 Ätiologie

Die Framingham-Kriterien, welche 1998 publiziert wurden und kardiovaskuläre Krankheiten vorhersagen, beinhalten folgende Kriterien: Alter, Geschlecht, Totales oder LDL-Cholesterin(mg/dl), HDL (High Density Lipoprotein) -Cholesterin(mg/dl), systolischer Blutdruck(mmHg), Diabetes mellitus, momentanes Rauchverhalten.⁸

Viele Menschen der Allgemeinbevölkerung haben einen oder mehrere Risikofaktoren für eine kardiovaskuläre Krankheit und über 90% der kardiovaskulären Ereignisse kommen bei Personen mit mindestens einem Risikofaktor vor. Im Gegensatz dazu bringt die Abwesenheit von Hauptrisikofaktoren ein weit geringeres Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten mit sich.⁹

In einer Studie von Chumaeve et al heißt es, dass Risikofaktoren wie Alter, Rauchen, Bluthochdruck, Hypercholesterinämie, Hyperglykämie, Diabetes, Übergewicht, Infektionen, genetische Faktoren und sogar psychosoziale Faktoren mit der Entwicklung von Arteriosklerose assoziiert werden und bekannt dafür sind die endotheliale Funktion zu schädigen, ein wichtiger Faktor im frühen atherogenen Prozess.¹⁰

Ergebnisse der Studie Selwaness et al besagen, dass die Prävalenz verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren zu haben bei Personen mit Gefäßwandveränderungen höher ist als in Vergleichsgruppen ohne, wobei diese Studie zu obigen Risikofaktoren zusätzlich ein niedrigeres HDL-Cholesterin, ein vorangegangener Myokard-Infarkt und einen Schlaganfall zählt.¹¹

Eine Studie von Raghuveer im Jahr 2010 kam zu dem Ergebnis, dass sogar schon adipöse Jugendliche vermehrt kardiovaskuläre Risikofaktoren haben, wie Fettstoffwechselstörungen, Insulinresistenzsyndrom, Bluthochdruck sowie ein vorwiegend

sitzender Lebensstil und damit assoziierter Lebensstilfaktor wie z.B. Tabakkonsum, weshalb solche Populationen frühzeitig auf Gefäßveränderungen gescreent werden sollten.¹²

Auch die Untersuchungen von Skilton et al im Jahr 2008 sagen, dass Arteriosklerose über lange Zeit klinisch „still“ verläuft, aber ihre pathophysiologischen Ursachen in den schon vor Jahrzehnten präsenten Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie, Rauchen, Bluthochdruck, Übergewicht und Mangel an körperlicher Bewegung liegen.¹³

Forschungen von Doyon et al., 2013 beobachteten eine verringerte Dehnbarkeit der Carotiden bei Erwachsenen mit Bluthochdruck und einer Hyperglykämie und bei Kindern mit einer familiären Hypercholesterinämie und starkem Übergewicht.¹⁴

Sogar eine Studie aus 2005 berichtet, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren, welche im Kindes- und Jugendalter identifiziert werden, eine verminderte Elastizität der Arteria Carotis im Erwachsenenalter vorhersagen. Diese Daten deuten daraufhin, dass Risikofaktoren, welche in jungen Jahren schon vorhanden sind, dauerhaft schädliche Effekte auf die arterielle Elastizität haben.¹⁵

2.4 Pathogenese

2.4.1 Gefäßumbau

Studien von Herouvi et al und Ferranti & Newburger sagen, dass obwohl klinische Komplikationen von Arteriosklerose, wie z.B. ein Myokard-Infarkt oder ein Schlaganfall erst im mittleren oder späteren Alter auftreten, sich gezeigt hat, dass der arteriosklerotische Prozess bereits im Kindes- und Jugendalter beginnt.^{16 17}

Die schon vorher erwähnte Studie von Chumaeva, 2009 schreibt, dass die verminderte endotheliale Funktion die ersten Schritte des arteriosklerotischen Prozesses triggert und sich lange vor der Etablierung der Arteriosklerose manifestiert.¹⁰ Ähnlich schreibt eine Studie von Jin et al, dass die vaskuläre endotheliale Dysfunktion vor einer Erhöhung der arteriellen IMT auftreten könnte und eine frühe reversible pathologische Veränderung vor dem Entstehen einer Arteriosklerose ist.¹⁸

Bei einer gestörten Endothelfunktion strömen Lipoproteine, vor allem LDL, in die Intima. Es kommt zum passiven Durchtritt von den sich im Blut befindenden Low Density Lipoproteinen und anderen Lipoproteinen durch interzelluläre Verbindungen zwischen den Endothelzellen in die Intima des Gefäßes. Wenn High Density Lipoproteine (HDL) nicht den Cholesterinanteil wieder aufnehmen und ins Blut zurückbringen, wird das LDL von Radikalen von Gefäßzellen oxydiert.⁴

Kalkablagerungen in Gefäßen können sowohl in der Tunica intima (Intima), als auch in der Tunica media (Media) auftreten. Die Verkalkung der Intima wird durch Lipid-Akkumulationen, Entzündung, Fibrose und schließlich mit der Bildung von Plaques charakterisiert. Kalk in der Media, d.h. Alters- und metabolisch bedingte strukturelle Veränderungen in der Arterienwand, gehen mit einer Erhöhung der Steifigkeit der Arterien einher.¹⁹

Plaques, welche bei Arteriosklerose auftreten, bestehen aus nekrotischen Zellen, Fetten und Cholesterin-Kristallen und können zu Stenosen, zu einer Embolisation und zu einer Thrombose führen. Dies passiert häufig bei Prädilektionsstellen, darunter häufig in der Arteria Carotis.²⁰

Die strukturellen Veränderungen bei Arteriosklerose werden zurzeit als degenerative Phänomene betrachtet, welche primär eine Reihe von Reaktionen in der Intima, die Anlockung von Monozyten und Makrophagen, Fettablagerungen, Migration glatter Muskelzellen, Proliferationen und die Synthese von extrazellulärer Matrix beinhalten.²¹ Ebenso bestätigen Untersuchungen von Doonan et al., 2011, dass Nekrosen von glatten Muskelzellen in der Tunica media, Kalzifizierungen und die Diffusion von Makromolekülen in die Arterienwand Kennzeichen der Arteriensteifigkeit sind.²²

Ein Zeichen der zentralen arteriellen Steifigkeit sind Veränderungen in der Intima-Media-Schicht der Arteria Carotis Communis, in welcher das Elastin mit Kollagen und Fibrin infiltriert wird und somit die dehnbaren Eigenschaften des Elastins reduziert.²³

Die vaskuläre Steifigkeit entwickelt sich aufgrund einer komplexen Interaktion von stabilen und dynamischen Veränderungen, welche durch strukturelle und zelluläre Elemente der Gefäßwand bestimmt werden. Diese vaskulären Veränderungen werden durch hämodynamische Kräfte sowie von „extrinsischen Faktoren“ wie Hormone, Salz und

die Glukoseregulation beeinflusst. Die Stabilität, die Elastizität und die Dehnbarkeit der vaskulären Wand sind vom Gerüst der zwei schon oben erwähnten berühmten Proteine Kollagen und Elastin abhängig. Die relativ normale Menge dieser Moleküle wird in der Regel durch einen langsamen, aber dynamischen Prozess von Produktion und Degeneration stabil gehalten. Eine Dysregulation dieser Balance, was hauptsächlich durch die Stimulation von Entzündungsvorgängen hervorgerufen wird, führt zu einer Überproduktion von anormalen Kollagen und zu einer verringerten Menge von normalem Elastin, was bei der vaskulären Steifigkeit mitwirkt. Auch ein erhöhter luminaler Druck oder ein Bluthochdruck stimuliert eine exzessive Kollagenstimulation. Bei Obduktionen konnte man beobachten, dass sich diese molekularen Veränderungen in einer verdoppelten oder verdreifachten IMT zwischen dem 20. und 90. Lebensjahr offenbaren. Auch fiel eine hypertrophierte Schicht der glatten Muskulatur in den Gefäßen auf. Histologische Untersuchungen der IMT bei versteiften Gefäßen zeigten u. a. anormale, ungeordnete Endothelzellen, einen erhöhten Kollagenanteil, fraktionierte und gebrochene Elastinmoleküle, Infiltrationen von glatten Muskelzellen, Makrophagen, Monozyten und Zytokine.²⁴

Die oben genannte Studie von Ferranti & Newburger berichtet, dass Studien, welche Obduktionen an Kindern und jungen Erwachsenen durchführten, die nicht wegen einer kardiovaskulären Krankheit gestorben sind, direkte Hinweise auf eine frühe Entwicklung der Arteriosklerose aufzeigen. Sie konnten „fatty streaks“ (das sind gelblich gelatinöse Fettschichten, bestehend aus fettbeladenen Makrophagen und fettbeladenen glatten Muskelzellen, in der Intima und Media²⁵ und werden als die frühesten Erscheinungen in der Gefäßwand beim Beginn der Arteriosklerose bezeichnet⁴) nachweisen. Diese Studie berichtet weiter über die Bogalusa Heart-Studie, welche demonstriert, dass in 50% der Fälle „fatty streaks“ bei Kindern im Alter zwischen zwei und fünfzehn Jahren nachgewiesen wurden, welche bei Obduktionen untersucht wurden. Bei den älteren Personen zwischen 21 und 39 Jahren konnten in 85% der Obduktionen „fatty streaks“ nachgewiesen werden. Auch das Auffinden von fibrösen Plaques in den Koronararterien und der Aorta stieg mit zunehmenden Alter mit 20% bei den zwei- bis fünfzehn-Jährigen und bis 70% bei den 26- bis 39-Jährigen. Je mehr Risikofaktoren (Body-Mass-Index, Blutdruck, Totales Cholesterin und LDL) die Probanden und Probandinnen hatten, umso stärkere Gefäßwandveränderungen konnten nachgewiesen werden.¹⁷

2.4.2 Intima-Media-Dicke, Arterielle Dehnbarkeit

Die Intima-Media-Dicke (IMT) zeigt sich in der Entwicklung und im Verlauf der Arteriosklerose als ein Hoch-Risiko-Marker für kardiovaskuläre Ereignisse. Eine Erhöhung der IMT steht signifikant in Zusammenhang mit Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Diabetes, Rauchen, ein hoher Body-Mass-Index und Fettstoffwechselstörungen²⁶, außerdem mit dem Framingham-Risk-Score, ein kardiovaskulärer Risiko-Index für Herzinfarkte.²⁷

Laut einer Studie aus 2015 gelten für die IMT folgende Normwerte: Personen bis 40 Jahre: <0,6mm, 40–60 Jahre <0,8mm und Personen >60 Jahre <1,0mm. Jede Steigerung der IMT um 0,1mm hebt das kardiovaskuläre Risiko um 11%. Eine Überschreitung >1,0mm steigert das kardiovaskuläre Risiko innerhalb von zwei Jahren auf das Doppelte und innerhalb von sechs Jahren auf das Vierfache.²⁸

Laut auch einer anderen Studie steigert jeder Anstieg der IMT der Arteria Carotis Communis um 0,2mm das Risiko für einen Herzinfarkt um 24% und für einen Apoplex um 28%. Allerdings sollte man beachten, dass die IMT auch bei vollkommen gesunden Personen ohne, oder nur mit einer minimalen atherogenen Risikofaktorenbelastung, mit zunehmendem Alter um 0,052mm über den Zeitraum von 10 Jahren ansteigt. Dies deutet auf eine normale Gefäßalterung, oder eben auch auf noch nicht festgestellte Risikofaktoren hin.²⁹

Die zuvor angeführte Studie von Doyon et al sagt, dass obwohl die cIMT (IMT der Arteria Carotis) morphologische Veränderungen aller Arterien widerspiegelt, funktionelle Veränderungen sogar schon in einem früheren Stadium einer vaskulären Krankheit auftreten könnten und in Bezug auf die arterielle Dehnbarkeit sagt die Studie, dass diese als genauer Indikator für funktionelle Veränderungen betrachtet wird. Die Dehnbarkeit der Arteria Carotis wird durch den Dehnbarkeits-Koeffizient, den Steifigkeitsindex und den inkrementellen Elastizitätsbetrag beschrieben. Diese Studie berichtet weiter, dass es Hinweise von großen Gruppen erwachsener Menschen gibt, dass sich die Intima-Media-Dicke der Arteria Carotis und die arterielle Steifigkeit während des ganzen Lebens erhöhen. Deshalb ist die physiologische Alterung ein Hauptfaktor für die cIMT. Forschungen dieser Studie beobachteten bei Kindern eine leichte Erhöhung der cIMT mit ansteigenden Lebensjahren. Deshalb ist es möglich, dass Veränderungen der cIMT und der

arteriellen Elastizität, welche mit ansteigendem Alter entstehen, das Voranschreiten der Gefäßalterung widerspiegeln. Des Weiteren beschreibt diese Studie, dass in gleicher Weise sich die Gefäßwände adaptierend auf das jeweilige Alter umbauen, die Gefäßwände auf physiologische Entwicklungsveränderungen wie Körpermaße und Blutdruck reagieren.¹⁴ Eine schon davor angesprochene Studie von Ferranti & Newburger sagt, dass eine erhöhte IMT bei Jugendlichen gefunden wird, bei denen eine familiäre Hyperlipidämie aufgezeigt wird, ebenso bei Kindern mit einem Elternteil, bei welchem frühzeitig ein Myokardinfarkt stattgefunden hat und bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten, wie z.B. Diabetes Typ I.¹⁷

Auch eine Studie von Bauer et al., 2009 besagt, dass die durchschnittliche IMT und die koronare Kalzifikation (CAC) mit dem Lebensalter steigen und dass der Einfluss der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren auf die IMT in gleichem Maße auf die CAC Auswirkungen hat. Wenn eine Zunahme der IMT oder eine CAC gefunden wird, erhöht sich das biologische Alter der Gefäße jeweils um fünf Jahre. Außerdem demonstriert diese Studie, dass die cIMT bei asymptomatischen Erwachsenen Auskunft über den Schweregrad der CAC im Mittel drei Jahre später geben kann. Diese Studie fand außerdem heraus, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen IMT und CAC unabhängig von klassischen Risikofaktoren gibt.³⁰

In der Studie von Paul et al., 2010 heißt es, dass die Framingham Herz-Studie die Wichtigkeit der multiplen Risikofaktoren in der Vorhersage und Prävention der kardiovaskulären Krankheiten unterstreicht. Diese Studie schildert, dass in einer multivariaten Datenanalyse, welche das Framingham Risiko-Profil, das Geschlecht, den BMI, Insulinwerte, Triglycerin-Werte, körperliche Aktivität und Alkoholkonsum inkludiert, herauskam, dass das Framingham Risiko-Profil, die Insulin-Werte und der BMI signifikant und unabhängig voneinander mit der IMT der Femoralarterie korrelieren.³¹

Veränderungen der strukturellen Elemente der Tunica media führen zur arteriellen Steifigkeit; Veränderungen der IMT, insbesondere eine Zunahme der Intima-Media-Dicke wird bei Arteriosklerose beobachtet.³²

2.4.3 Folgen der Arteriosklerose

Die bereits oben erwähnte Studien von Doonan et al und Paul et al sagen, dass das arterielle System den pulsierenden Fluss des Blutes vom Herzen in einen kontinuierlichen und ruhigen Fluss über zu den arteriellen Aufzweigungen führt, wobei der Gefäßwiderstand bzw. der mittlere Aortendruck reduziert wird. Veränderungen in diesem dämpfenden System aufgrund eines Umbaus des Elastins, welche bei Arteriensteifigkeit auftreten, führen zu einem erhöhten systolischen Bluthochdruck, Linksventrikelhypertrophie und zu einer beeinträchtigten Perfusion in den Koronararterien.^{23 32}

Arteriosklerose macht sich vor allem durch die arterielle Verschlusskrankheit bemerkbar (AVK). An den Extremitäten ist das die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), im Gehirn führt eine kurzfristige Durchblutungsstörung zu einer transitorisch ischämischen Attacke (TIA), beim Herzen kommt es zur koronaren Herzkrankheit (KHK) und an der Aorta kann ein Aortenaneurysma entstehen.³³

Kardiovaskuläre Risikofaktoren werden mit dem Auftreten von Veränderungen des Durchmessers der Gefäße assoziiert.³⁴ Eine Studie von Zieman et al., 2005 bestätigt, dass die arterielle Steifigkeit, mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, Demenz und Todesfällen assoziiert wird. Auch diese Studie kam zu dem Ergebnis, dass eine verminderte Dehnbarkeit der zentralen Gefäße den arteriellen Druck und die Flusseigenschaften verändert und die kardiale Leistung und die koronare Perfusion beeinträchtigt.³⁵

Eine höhere arterielle Steifigkeit und eine niedrigere arterielle Dehnbarkeit führen zu einer erhöhten Arbeitslast des linken Ventrikels. Der Bedarf eines stärkeren koronaren Flusses aufgrund einer Linksventrikelhypertrophie und aufgrund eines reduzierten Angebots wegen eines erniedrigten diastolischen Blutdrucks, führt zu einer erhöhten Anfälligkeit für eine koronare Ischämie.³⁶

Die früher angeführte Studie von Beck et al., 2013 meint, dass die arterielle Steifigkeit ein Hauptfaktor in der Entwicklung von kardiovaskulären Krankheiten wie ein Myokardinfarkt oder ein Herzversagen ist und somit auch mit der kardiovaskulären Mortalität eng verbunden ist.²³

Eine ebenso vorher angeführte Studie von Skilton et al sagt, dass klinisch kardiovaskuläre Ereignisse, darunter ein Myokardinfarkt und ein Schlaganfall, zu den führenden Ursachen für Morbidität und Mortalität in industrialisierten Nationen gehören. Das Auftreten dieser kardiovaskulären Krankheiten ist die primäre klinische Folge von Arteriosklerose. Weiteres sagt diese Studie, dass einige unerwartete kardiovaskuläre Ereignisse aus Risikofaktoren resultieren, die zum Zeitpunkt des Vorfalls gar nicht mehr vorhanden sind. Als Beispiel beschreibt diese Studie, dass das Risiko ein kardiovaskuläres Ereignis zu bekommen erst nach unbestimmter Zeit nach dem Aufhören von Rauchen deutlich abnimmt und dass Übergewicht im Kindes- und Jugendalter mit einem erhöhten Risiko für die Koronare Herzkrankheit assoziiert wird, unabhängig vom Gewicht im Erwachsenenalter.¹³

2.5 Blutdruck und Pulswellengeschwindigkeit und deren Zusammenhang mit Arteriosklerose

Das menschliche Gefäßsystem ist während des Lebens signifikanten morphologischen und funktionellen Veränderungen ausgesetzt. Arterien werden mit zunehmenden Alter steifer, was zu einer Erhöhung des systolischen Blutdrucks und des Pulses führt, was sich wiederum auf die Ventrikel und die Blutgefäße auswirkt und folglich zu einer myokardialen Dysfunktion führen kann.³⁷

Eine Studie aus 2013 kam zu dem Ergebnis, dass die arterielle Steifigkeit hauptsächlich durch das Alter und durch Bluthochdruck beeinflusst wird.³⁸ Auch die Studie von Aatola et al, 2013 berichtet, dass ein erhöhter Blutdruck in jungen Jahren eine wichtige Rolle bei der Entwicklung der arteriellen Steifigkeit und kardiovaskulären Krankheiten spielt. Die Studie zeigte, dass der systolische Blutdruck ein unabhängiger Prädiktor der Pulswellengeschwindigkeit im Erwachsenenalter ist. Sie zeigte außerdem, dass ein erhöhter Blutdruck im Kindesalter eine erhöhte Pulswellengeschwindigkeit vorhersagt. Auch kamen diese Forschungen zu dem Ergebnis, dass Personen mit einer hohen Pulswellengeschwindigkeit auch einen hohen Blutdruck im Kindesalter hatten. Allgemein kann gesagt werden, dass diese Beobachtungen daraufhin deuten, dass ein erhöhter Blutdruck in jungen Jahren eine wichtige Rolle für die Entwicklung der arteriellen Steifigkeit und von kardiovaskulären Krankheiten spielt.³⁹

Eine oben angeführte Studie von Zieman et al., 2005 berichtet, dass der Prozess der Steifigkeit der großen Arterien komplex ist und dass Untersuchungen daraufhin deuten, dass ein erhöhter Blutdruck zu einer mechanischen Last führt, was wiederum zu einer Überproduktion von Kollagen und zu einer Degeneration und Umbau des normalen Elastins führt.³⁵

Forschungen der oben angebrachten Studie von Beck et al demonstrieren, dass ein erhöhter Blutdruck Gefäßschäden verursacht, eine kritische Rolle in der Pathogenese der Arteriosklerose spielt und deshalb in der Prävention der Arteriensteifigkeit ein Hauptpunkt spielen sollte. Außerdem behauptet diese Studie, dass die arterielle Funktion sogar im Stadium der Prähypertension beeinträchtigt wird und dass sich Blutdruck und Arteriensteifigkeit gegenseitig beeinflussen.²³ Prähypertonus meint systolische Werte zwischen 120 und 139mmHg und diastolische Werte zwischen 85 und 89mmHg.^{40 41}

Eine Studie von Russell et al., 2014 schreibt ähnlich der oben erwähnten Studie von Beck et al, dass nicht nur die arterielle Steifigkeit ein Hauptrisikofaktor für Bluthochdruck und kardiovaskuläre Krankheiten ist, sondern dass auch ein resistenter Prähypertonus den Prozess der Arteriosklerose beschleunigt.⁴⁰

Eine Studie von Gunn & Kaelber behauptet, dass Bluthochdruck bei Kindern oft nicht oder unterdiagnostiziert wird. Überdies besagt diese Studie, dass die Prävalenz für Bluthochdruck zwischen 2 und 5% ist. Die meisten haben einen sekundären Bluthochdruck, aber Kinder mit einem primären Bluthochdruck haben meist nur einen milden bis mäßigen Bluthochdruck, bei welchem der Grund nicht identifizierbar ist. Bluthochdruck bei Kindern korreliert mit familiärer Hypertension, niedrigem Geburtsgewicht und starkem Übergewicht. Bluthochdruck im Kindesalter zeigte sich als unabhängiger Risikofaktor für Bluthochdruck im Erwachsenenalter und wird mit kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert, insbesondere mit einer Linksventrikelhypertension, einer erhöhten Intima-Media-Dicke, einer verringerten arteriellen Dehnbarkeit, zudem mit Arteriosklerose und einer diastolischen Dysfunktion.⁴²

In der schon oben genannten Studie von Doyon et al heißt es auch, dass der systolische Blutdruck und die Blutdruckamplitude in Verbindung mit der Intima-Media-Dicke der Arteria Carotis steht. Dies zeigt, dass Erhöhungen der cIMT eine physiologische Reaktion der Gefäße sind um sich auf den altersabhängigen Anstieg des Blutdrucks einzustellen.

Des Weiteren weist der konsequente Zusammenhang von standardisierten systolischen Blutdruck- und IMT-Werten bei den Kindern und Erwachsenen dieser Studie auf eine intrinsische Verbindung zwischen vaskulärem Umbau und das Vorhandensein von physikalischem Stress auf das kardiovaskuläre System bereits im frühen Lebensalter. In der Tat demonstrieren frühere Studien eine erhöhte cIMT bei Kindern mit primärer Hypertension und eine starke Korrelation zwischen systolischem Blutdruck und Blutdruckamplitude⁴³, was andeutet, dass der Maximaldruck auf die Gefäße die Hauptrolle beim arteriellen Umbau spielen.¹⁴

Auch eine aktuelle Studie aus 2013 bestätigt, dass ein erhöhter Blutdruck, als Folge von einem arteriosklerotischen Prozess unabhängig von deren Bewegungsgewohnheiten, schon bei übergewichtigen Kindern im frühen Teenager-Alter beobachtet wird.⁴⁴

2.6 Messmethoden der Arteriosklerose/ Arteriensteifigkeit

2.6.1 Parameter für Arteriosklerose

Bei der Manifestation von Arteriosklerose weisen Messungen der IMT strukturelle Veränderungen in der Arterie nach, welche meist in der Arteria Carotis oder Arteria Femoralis aufgezeigt werden.²⁷

Laut einer Studie kann die Pulswellengeschwindigkeit sogar als wichtiger Marker für die Evaluierung von frühen funktionellen Veränderungen der Arteria Carotis bei Kindern und Erwachsenen herangezogen werden.⁴⁵

In der oben genannten Studie von Cumaeve et al heißt es, dass sich eine reduzierte Flussmedierte-Dilatation (FMD) auf die Menge und Grad der Arteriosklerose in den Koronararterien bezieht. Deshalb reflektiert die FMD den vaskulären Endothel-Status und kann als funktioneller Marker für das arteriosklerotische Risiko und als endothelialer Gesundheitsmarker benutzt werden. Ebenso schreibt Cumaeve, dass die Dehnbarkeit der Arteria Carotis als Index für die arterielle Dehnbarkeit gilt und deshalb ein zusätzlicher Indikator für frühe Arteriosklerose ist.¹⁰

Auch die Studie von Stoner & Sabatier berichtet, dass eine reduzierte FMD ein früherer Marker von Arteriosklerose ist und sogar in der Vorhersage für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen verwendet wird.⁴⁶

2.6.2 Parameter für arterielle Steifigkeit/ Dehnbarkeit

Eine Studie von Kallio et al sagt, dass der Steifigkeits-Index die elastischen Eigenschaften der arteriellen Wand jeweils unabhängig vom Blutdruck charakterisiert. Das Elastizitätsmodul ist ein unabhängiger Parameter der arteriellen Geometrie und könnte als Messung der intrinsischen Steifigkeit des Materials der arteriellen Wand betrachtet werden. Die Dehnbarkeit der Arterien misst die Fähigkeit der Arterien sich während des Herz-Kreislaufzyklus zu dehnen und beurteilt die Funktion der Arterie als ganze Struktur. Diese Studie fand konsistente Assoziationen zwischen Risikofaktor-Parametern und dem Elastizitätsindex.⁴⁷

In der schon oben genannten Studie von Aatola et al heißt es, dass die arterielle Steifigkeit ein Surrogat für kardiovaskuläre Krankheiten ist und über die Pulswellengeschwindigkeit beurteilt wird und generell als unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse und die Gesamtmortalität akzeptiert wird.³⁹

Auch eine Studie von Mancia et al., 2013 berichtet, dass eine erhöhte Pulswellengeschwindigkeit auf der Liste für Anzeichen eines subklinischen Organschadens und prognostischen Faktoren in den europäischen Guidelines für Management für arterielle Hypertension steht. Diese Guidelines bezeichnen die Pulswellengeschwindigkeit der Arteria Carotis und Arteria Femoralis sogar als „Goldstandard“ um die arterielle Steifigkeit zu messen.⁴⁸

Ebenso berichten Ergebnisse von der oben erwähnten Studie von Selwaness et al., 2014, dass die arterielle Steifigkeit der Hauptgrund für eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks und der Pulswellengeschwindigkeit ist und deshalb die Pulswellengeschwindigkeit den wachsenden Schaden der Arterienwand spiegeln könnte.¹¹

Celik et al., 2011 schreibt zusätzlich, dass die Pulswellengeschwindigkeit, eine nicht-invasive Methode die Arteriensteifigkeit zu messen, sogar als Indikator für subklinische Arteriosklerose benutzt wird.⁴⁹

Die elastischen Eigenschaften der Aorta beruhen auf Daten des aortalen Drucks und des Blutdrucks. Diese nichtinvasiven Messungen haben sich als Marker für die aortale Dehnbarkeit mit einem hohen Maß an Genauigkeit im Vergleich zu invasiven Methoden bestätigt. Eine Erhöhung der arteriellen Steifigkeit und eine Verminderung der arteriellen Dehnbarkeit sind Folgen von starrereren Arterien.³⁶

2.6.3 Parameter für kardiovaskuläre Risikofaktoren

Schon im Jahr 1993 berichtet eine Studie, dass die IMT der Arteria Carotis, welche mittels Ultraschall vermessen wurde, ein unabhängiges Anzeichen für mögliche kardiovaskuläre Vorfälle ist.⁵⁰

In der Studie von Eigenbrodt et al., 2012 heißt es, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren mit Veränderungen des Durchmessers der Gefäße assoziiert sind und dass man deshalb solche Parameter wie die IMT und den Gefäßdurchmesser von Arterien für das spätere kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko heranziehen kann.³⁴ Eine weitere Studie belegt, dass zusätzlich zur IMT eine verminderte flussmedierte Vasodilatation ein unabhängiges Anzeichen für kardiovaskuläre Erkrankungen ist.²⁷

Beachtliche Hinweise wurden gesammelt, welche aufzeigen, dass die IMT der Arteria Carotis und Messungen der arteriellen Steifigkeit klinisch vaskuläre Krankheiten bei Erwachsenen vorhersagen können.³⁷

Untersuchungen von Guver et al., 2013 zeigen, dass die arterielle Steifigkeit der Arteria Abdominalis sowie die cIMT und die arterielle flussmedierte Dilatation der Arteria Brachialis alle gleich hilfreich bei der Bestimmung der kardiovaskulären Risikofaktoren bei adipösen Kindern sind.⁵¹

Somit könnten Untersuchungen der flussmedierten Vasodilatation und Messungen der Arteria Carotis eine nützliche Methode sein die Risikostratifikation bei Kindern mit Risikofaktoren zu ermitteln und Kinder zu finden, die am meisten von einer intensivierten Therapie profitieren würden.⁵²

Die Pulswellengeschwindigkeit der Aorta, eine Messung zum Nachweis der arteriellen Steifigkeit, war bisher auch ein unabhängiger Risikofaktor für einen Schlaganfall und die kardiovaskuläre Mortalität.¹¹

2.6.4 Sonographie

Untersuchungen der Arteria Carotis Communis mittels Sonographie und Messungen der IMT kann bei Jugendlichen mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko einen frühzeitigen Anfang von Gefäßkrankheiten aufzeigen.¹² Die Duplexsonographie der Arteria Carotis ist zudem sehr zuverlässig, hat keine Strahlenbelastung und ist nicht invasiv.⁵³ Die Sonographie der Gefäßwand ist so sensitiv, dass man sogar schon sehr frühe Veränderungen erkennen kann. Somit wird diskutiert, ob man sogar schon junge Personen mit kardiovaskulären Risikofaktoren zu regelmäßigen Verlaufskontrollen auffordern soll⁵⁴, da Veränderungen der arteriellen Gefäßdehnbarkeit die strukturelle und funktionelle Gesundheit der arteriellen Blutgefäße reflektieren können.¹⁶

Eine bereits oben genannte Studie aus dem Jahr 2013 kam zu dem Ergebnis, dass Ultraschall eine sensitive nichtinvasive Methode ist um exakt und quantitativ den Unterschied der arteriellen Steifigkeit der Arteria Carotis zwischen übergewichtigen und gesunden Kindern zu ermitteln. Folglich könnte die Erfassung von funktionellen Auffälligkeiten der Arteria Carotis bei übergewichtigen Kindern frühe therapeutische Intervention ermöglichen, welche die Entwicklung der Arteriosklerose verhindern oder verzögern könnte.¹⁸

Eine Studie aus 2012 demonstriert, dass der VHRU (very-high-resolution ultrasound system) mit Frequenzen zwischen 25 und 55MHz eine Bildgebung von Blutgefäßen aus verschiedenen Sichten mit einer Auflösung von 30 bis 50µm ermöglicht. Anders als der konventionelle Gefäßultraschall bietet der VHRU die Möglichkeit die Elastizität und Muskulatur oberflächlicher Arterien in allen Größen und in allen Altersstufen in bisher unerforschem Detail abzubilden.³⁷

2.7 Prävention der Arteriosklerose

Bei den meisten Kindern, deren arteriosklerotischen Gefäßveränderungen noch nicht sehr fortgeschritten sind, können diese minimiert oder sogar verhindert werden, wenn sie sich an einen gesunden Lebensstil halten.¹⁷

Das Hauptziel für die sekundäre Prävention von arteriosklerotischen kardiovaskulären Krankheiten sowohl bei älteren, als auch bei jüngeren Patienten und Patientinnen ist somit die Verhinderung oder die Verzögerung von klinischen Ereignissen (wie ein Myokardinfarkt, ein Schlaganfall, eine Ischämie an den Extremitäten, etc.). Somit erhöht sich nicht nur die Lebensqualität, sondern mindert auch jährliche Gesundheitskosten zugunsten der gesamten Bevölkerung.⁵⁵

3. Adipositas

3.1 Definition

Adipositas ist eine pathologische Vermehrung des Körperfettes als Energiespeicher bei nur geringgradig veränderter Magermasse, die mit einer erhöhten Mortalität und besonders einer vermehrten Morbidität einhergeht. Die WHO (Welt Gesundheitsorganisation) definiert Übergewicht ab einem Body-Mass-Index (BMI = kg/m^2) von >25 . Adipositas I ist ein BMI von 30 – 34,9, Adipositas II bedeutet ein BMI von 35 – 39,9 und Adipositas III sind BMI-Werte >40 . Der BMI für Normalgewicht beträgt 18,5 – 24,9.⁵⁶

3.2 Epidemiologie

Adipositas wurde eines der bedeutendsten Gesundheitsprobleme weltweit und die Prävalenz der Komorbiditäten, die mit Adipositas verknüpft sind (z.B. kardiovaskuläre Krankheiten, Typ II Diabetes und gewisse Karzinome), nahm in Verbindung mit einem Anstieg von Übergewicht bzw. Adipositas zu.⁵¹

In Europa haben 10-20% der Erwachsenen einen BMI von mehr als 30, was einem Adipositas Grad I-III entspricht.⁵⁶

Univ.-Prof. Dr. Anita Rieder sagt beim Adipositasbericht der Österreichischen Apothekerkammer, dass 23 Prozent der Männer und bis zu 24 Prozent der Frauen adipös sind.⁵⁷

Im österreichischen Ernährungsbericht 2012 vom Bundesministerium für Gesundheit heißt es, dass 24% der 7-14-jährigen Schulkinder übergewichtig oder adipös sind. Es wird außerdem berichtet, dass Übergewicht im Vergleich zu 2008 von 11 auf 17% gestiegen ist. Beim schweren Übergewicht ist die Häufigkeit bei Buben gleich geblieben, bei Mädchen gesunken. Bei den 18-64 Jährigen sind 40% übergewichtig, wovon 12% adipös sind. Übergewicht soll zudem mit zunehmendem Alter bei beiden Geschlechtern ansteigen, wobei dies für Männer noch stärker zutrifft.⁵⁸

3.3 Arteriosklerose bei Adipositas

Adipositas im Kindesalter ist eng mit einer vaskulären endothelialen Dysfunktion verbunden, was ein Risikofaktor für frühe Arteriosklerose bei Kindern ist.¹⁸

Forschungen von Aggoun et al., 2005 liefern Hinweise, dass starkes Übergewicht im Kindesalter mit einer frühen endothelialen Dysfunktion und einer erhöhten Steifigkeit der Arterien assoziiert ist. Des Weiteren wurden Veränderungen der mechanischen Eigenschaften der Aorta Abdominalis beobachtet.⁵²

Verschiedene Studien an Kindern zeigen, dass die endotheliale Dysfunktion und die Verdickung der Arteria Carotis, welche im Zustand noch vor der Arteriosklerose auftreten, bereits im jungen Alter gefunden werden. Die Tatsache, dass bei spezifischen atherogenen Zuständen bei Kindern klassische Risikofaktoren ein häufiges Korrelat sowohl bei einer verminderten flussmedierten Vasodilatation, als auch bei einer verdickten Arteria Carotis sind, deutet daraufhin, dass eine endotheliale Dysfunktion ein Aspekt des arteriellen Wandumbaus ist.

Die Messung der flussmedierten Dilatation (FMD) ist ein Standardverfahren um die endotheliale Funktion zu testen. An letztes anlehnend sagt eine Studie von Stoner et al, dass Unterbrechungen der einschichtigen Endothelschicht in der Pathogenese von kardiovaskulären Erkrankungen schon früh erscheinen. Eine reduzierte FMD ist ein früher Marker von Arteriosklerose und wird sogar in der Vorhersage für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen verwendet. Zusätzlich berichtet diese Studie, dass dieses geschädigte Verhalten der Gefäße sogar schon bei 7-jährigen Kindern mit familiärer

Hypercholesterinämie nachgewiesen werden kann. Daneben schreibt Stoner, dass Arteriosklerose im Allgemeinen durch das Vorhandensein von Plaques in der Gefäßwand, die das Gefäßlumen verstopfen, beschrieben wird, jedoch die endotheliale Dysfunktion den Plaques vorausgeht, was meist mittels Sonographie beurteilt wird.⁴⁶

3.4 Arterielle Steifigkeit, Gefäßdehnbarkeit und Intima-Media-Dicke bei Adipositas

Forschungen fanden heraus, dass Adipositas im Kindesalter sowohl mit einer Erhöhung der IMT, als auch mit einer Erhöhung der arteriellen Steifigkeit im Erwachsenenalter assoziiert ist. Diese Studie sagt außerdem, dass während die IMT maßgeblich durch Übergewicht im Kindesalter und frühen Erwachsenenalter beeinflusst wird, die Steifigkeit der Arterien vor allem vom momentanen Übergewicht und dem Ausmaß des weiteren Anstiegs des Körpergewichts zwischen Kindesalter und Erwachsenenalter abhängt.⁵⁹

Ebenfalls wurde von Ozari et al. bestätigt, dass ein erhöhter Gefäßwiderstand sogar ein charakteristisches Merkmal von jungen übergewichtigen Personen ist. Bei diesen Untersuchungen kam heraus, dass eine verringerte Gefäßdehnbarkeit und eine erhöhte vaskuläre Elastizität charakteristische Merkmale von jungen, übergewichtigen Personen sind, unabhängig von und zusätzlich zu kardiovaskulären Risikofaktoren.⁶⁰

Weitere Untersuchungen von Dangardt et al an Arterien zeigen, dass sich von der frühen Jugend bis ins Erwachsenenalter die Steifigkeit der Arterien generell erhöht, aber durch Adipositas im Kindes- und Jugendalter verstärkt wird.⁶¹ Eine Studie an der Universitätsklinik in Graz belegt, dass bei adipösen Jugendlichen bereits im frühen Durchschnittsalter von 13 Jahren eine verbreiterte Intima-Media Dicke der Arteria Carotis Communis, als Ausdruck von präatherosklerotischen Veränderungen, aufgezeigt werden kann.⁶²

Laut einer zuvor genannten Studie von 2013 steigt die cIMT nicht nur mit dem Alter und der Körpergröße, sondern weist auch eine signifikante unabhängige Assoziation mit dem BMI auf. Dieses Ergebnis unterstreicht frühere Beobachtungen und unterstützt die Annahme, dass Adipositas ein relevanter Risikofaktor für vaskuläre Veränderungen, welche im jungen Alter beginnen, ist.¹⁴

Eine Studie an 8 bis 42-jährigen Probanden und Probandinnen zeigte schon vor über 10 Jahren, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren im Kindesalter, dabei das Total-Cholesterin und LDL-Cholesterin bei beiden Geschlechtern, der BMI und der diastolische Blutdruck zusätzlich beim weiblichen Geschlecht einen starken Einfluss auf die IMT haben und somit auch auf die Entstehung von Arteriosklerose.⁶³

Eine Studie an 6-17-jährigen Kindern belegt, dass es zwischen Körperfett in Prozent und Verringerung der Arteriendehnbarkeit einen direkten Zusammenhang gibt, was für Kinder mit hohem Körperfettanteil ein höheres Risiko für Arteriosklerose mit sich bringt. Außerdem ergaben diese Untersuchungen, dass mäßige physische Körperaktivität signifikant in umgekehrter Beziehung mit der Pulswellengeschwindigkeit steht und signifikant in direkter Korrelation mit Marker für die Arteriensteifigkeit. Ein weiteres Resultat dieser Studie ist, dass zusätzlich zum Körperfett in Prozent, ein erhöhter BMI und Hüftumfang mit einer steigenden Arteriensteifigkeit assoziiert ist, noch mehr als das Alter selbst.⁶⁴

3.5 Blutdruck und Pulswellengeschwindigkeit bei Adipositas

Im frühen bis mittleren Erwachsenenalter erhöhen sich systolischer und diastolischer Blutdruck, als Folge von erhöhtem Gefäßwiderstand und erhöhter Pulswellengeschwindigkeit, beides Parameter die u.a. durch Übergewicht zusätzlich negativ beeinflusst werden.⁶⁵

In der bekannten Bogalusa Heart Studie heißt es, dass mehr als 60% der übergewichtigen Kinder mehr als einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Krankheiten haben und dass 25% dieser Kinder mehr als zwei Risikofaktoren haben wie erhöhte Insulin-Werte, einen erhöhten Blutdruck oder eine Dyslipidämie.⁶⁶

Laut einer vorher erwähnten Studie sind neben der IMT und der Arteriensteifigkeit, die Pulswellengeschwindigkeit und der Blutdruck bei adipösen Kindern signifikant höher als bei normalgewichtigen.⁴⁵

Untersuchungen an Kindern und Erwachsenen von Hansen et al., 2007 berichten sogar, dass der Blutdruck parallel mit dem Körpergewicht steigt.⁴²

Untersuchungen der früher angeführten Studie von Selwaness et al., 2014 weisen nach, dass eine erhöhte Pulswellengeschwindigkeit, welche zu den Indikatoren der arteriellen Steifigkeit zählt, mit dem Vorhandensein von arteriosklerotischen Plaques in der Arteria Carotis assoziiert wird.¹¹

Eine weitere Studie fand heraus, dass die arterielle Pulswellengeschwindigkeit bei übergewichtigen Kindern erhöht ist und deshalb darauf schließen lässt, dass die subklinische Arteriosklerose bereits im jungen Alter ihren Ausgang nimmt.⁴⁹

3.6 Folgen von Adipositas am kardiovaskulären System

Adipositas in der Kindheit wirkt sich auf alle Hauptorgansysteme des Körpers aus und ist bekannt für eine erhebliche Steigerung der Morbidität und Mortalität. Übergewicht im Kindesalter wird assoziiert mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen und mit einem beschleunigten Prozess der Arteriosklerose, insbesondere bei vaskulären Strukturen wie der Aorta und den Koronararterien, weiteres mit einer Erhöhung des Blutdrucks, einer Dyslipidämie, einem metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus Typ II und mit strukturellen und funktionellen kardialen Veränderungen sowie dem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom.⁶⁷

Celik et al., 2011 bekräftigt sogar, dass Arteriosklerose eine der bedeutendsten Komplikationen von Übergewicht ist.⁴⁹

Übergewicht führt zu einem schlechten Gesundheitszustand der Gefäße und erhöht das Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten. Unter den metabolischen Bedingungen einer starken Gewichtszunahme erhöht sich das totale Blutvolumen und das Herzauswurfvolumen (=Herzminutenvolumen). Diese hämodynamischen Veränderungen erhöhen den Stress auf die Arterienwand, die Proliferation der glatten Muskelzellen, die Gefäßwanddicke, den Gefäßdurchmesser und eventuell die arterielle Steifigkeit. Diese hämodynamischen Veränderungen inkludierend einer chronischen Entzündung und endothelialen Dysfunktion, beeinträchtigen neben weiteren Merkmalen die Struktur und Funktion der Gefäße bei übergewichtigen Personen.⁶⁸

Nach einer schon oben angeführten Studie von Sen et al ist bekannt, dass Adipositas im Kindesalter viele ernste Komplikationen verursacht, welche frühzeitig zu mehr Gesundheitsproblemen führen und das Todesfallrisiko im Erwachsenenalter erhöhen. Hinzu kommt, dass übergewichtige Kinder zusätzlich meist auch an Übergewicht im Erwachsenenalter leiden und einen Bluthochdruck, eine Dyslipidämie und Typ II Diabetes entwickeln. Des Weiteren wird Übergewicht im Erwachsenenalter mit der Entwicklung früher kardiovaskulärer Anomalitäten assoziiert. Dazu schreiben Sen et al außerdem, dass Studien gezeigt haben, dass das Vorhandensein von fatty streaks (Erklärung siehe Kapitel 4.2) und fibrösen Plaques in der Aorta und den Koronararterien bei Kindern und jungen Erwachsenen mit dem BMI in Verbindung gebracht werden kann. Die Studie von Sen et al kam auch zu dem Ergebnis, dass die Elastizität der Aorta bei Kindern mit Adipositas verändert ist. Weitere Ergebnisse demonstrieren, dass der systolische und diastolische Durchmesser bei Übergewicht ansteigt und dass übergewichtige Kinder auch ausgeweitete Durchmesser der Aorta aufweisen, was auf einen frühen vaskulären Umbau deutet. Dies bestätigt somit, dass Übergewicht zu strukturellen und funktionellen elastischen Abweichungen führt. Somit ist auch die endotheliale Funktion beeinträchtigt, welche zu einem Teil für den Tonus der glatten Muskulatur und die mechanischen Eigenschaften der arteriellen Wand durch die Freisetzung von vasoaktiven Substanzen verantwortlich ist.³⁶

Eine sehr frühe zu starke Gewichtszunahme im Säuglingsalter und frühen Kindesalter wird mit einem erhöhten Risiko für Übergewicht im Kindes- und Jugendalter assoziiert und in weiterer Folge auch mit den damit verbundenen kardiovaskulären Risikofaktoren wie systemische Inflammationsprozesse und Bluthochdruck. Zudem führt die frühe starke Gewichtszunahme zu einer erhöhten arteriellen IMT im späteren Kindesalter, unabhängig von Übergewicht, was darauf schließen lässt, dass exzessive Gewichtszunahme während dieser kritischen Phase der Entwicklung einen Einfluss auf das Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten hat.⁶⁹

In der früher genannten Studie von Skilton, 2008 wird geschildert, dass bei der Aorta von Feten, deren Mütter eine Hypercholesterinämie aufweisen, „fatty streaks“ nachweisbar sind, was möglicherweise eine Folge von dem Zusammenspiel von fetalen und mütterlichen Cholesterinwerten in den ersten sechs Monaten der Schwangerschaft ist. Bemerkenswert ist, dass im Kindesalter das Ausmaß und der Schweregrad der Läsionen der Aorta, welche durch die Hypercholesterinämie der Mutter verursacht wurden, deutlich

schneller ansteigen, als bei Kindern, die nicht dieser ungünstigen intrauterinen Umgebung ausgeliefert waren.

Als weitere Folge von Übergewicht im Kindes- und Jugendalter nennt Skilton das erhöhte Risiko für die Koronare Herzkrankheit und meint, dass dieses Risiko unabhängig von deren Gewicht im Erwachsenenalter existiert.¹³

3.7 Prävention von Adipositas

Die Reversibilität der endothelialen Dysfunktion und der arteriellen Steifigkeit bei Kindern scheint mit einem Diätprogramm allein oder mit einem Trainingsplan effektiv erreichbar zu sein und die vaskulären Veränderungen, welche mit Übergewicht in Verbindung stehen, können somit verbessert werden.⁵²

4. Rauchen

4.1 Epidemiologie

Laut einer Umfrage in 2014 der Statistik Austria raucht im Durchschnitt 24,3% der gesamten österreichischen Bevölkerung, 5,7% sind Gelegenheitsraucher, 24,4% sind Ex-Raucher (früher täglich geraucht) und 45,6% sind Nichtraucher. Zudem sind 28,3% der Nichtraucher Passivrauch ausgesetzt. (13,5% weniger als eine Stunde pro Tag; 14,8% eine Stunde pro Tag oder mehr).⁷⁰

Laut „Special Eurobarometer 332“, eine Studie der Europäischen Kommission, welche im Jahr 2010 veröffentlicht wurde, beträgt der Raucheranteil in Europa 29 Prozent bei den in Europa lebenden Personen ab 15 Jahren. 49 Prozent der europäischen Bevölkerung hat noch nie geraucht und 22 Prozent sind Ex-Raucher. Diese Studie berichtet weiter, dass im mittleren Erwachsenenalter der Anteil der Raucher deutlich höher ist als bei über den 54-Jährigen. Es rauchen 35 Prozent der 15- bis 24-Jährigen, 37 Prozent der 25- bis 39-Jährigen und 35 Prozent der 40- bis 54-Jährigen. Die Raucherquote bei Menschen, die 55 Jahre oder älter sind, liegt bei 17 Prozent deutlich niedriger.⁷¹

In einer Studie von Sockrider et al wird berichtet, dass über 80% der Menschen, welche im Jugendalter mit dem Rauchen beginnen, im Erwachsenenalter weiterrauen und ein Drittel dieser Personen werden frühzeitig an Krankheiten, die durch Rauchen verursacht werden, versterben.⁷²

4.2. Aktiv-und Passivrauchen als kardiovaskuläre Risikofaktoren

Die Studie von Doonan et al., 2011 meint, dass das Rauchen von Zigaretten der bedeutendste verhinderbare Grund für kardiovaskuläre Todesfälle und Körperbeeinträchtigungen weltweit ist und Gunes et al., 2007 bestätigt, dass die Exposition zu Zigarettenrauch im frühen Kindesalter eine Rolle in der Pathogenese von Arteriosklerose im Erwachsenenalter spielt.^{22 73}

Des Weiteren schreibt Doonan in der zuvor erwähnten Studie, dass Rauchen die vaskuläre Reaktion auf physischen Stress, im Sinne einer beeinträchtigten „vaskulären Reserve“ oder abgestumpften Fähigkeit der Blutgefäße sich auf die erforderlichen Veränderungen bei höheren Arbeitslasten anzupassen, vermindert. Ebenso berichtet diese Studie, dass hinsichtlich einer verringerten Fähigkeit der Gefäßstrombahn auf erhöhte Anforderungen zu reagieren, sogar ein geringer Rauchkonsum schädliche Effekte auf die vaskuläre Funktion zu haben scheint.²²

Eine Studie von Kallio et al., 2009 besagt, dass die Exposition zu Tabakrauch eine Dosis abhängige Assoziation mit einer verminderten Elastizität der Aorta bei gesunden Kindern hat. Erwachsene, die aktiv rauchen, haben höhere Drucklasten bezogen auf das Elastizitätsmodul im Vergleich mit Nichtrauchern. Außerdem haben erwachsene, aktive Raucher eine erhöhte arterielle Steifigkeit und Pulswellengeschwindigkeit als Nichtraucher. Diese Studie machte Untersuchungen an gesunden 11-jährigen Kindern mit Exposition zu Tabakrauch und maß die Steifigkeit deren Aorta Abdominalis und kam zu dem Ergebnis, dass die akuten Effekte von Tabakrauch auf die mechanischen arteriellen Eigenschaften durch viele Faktoren, inkludierend erhöhte Werte von zirkulierenden Katecholaminen, eine schädigende Produktion von Stickstoffmonoxid, endotheliale Dysfunktion, Thrombozytenaktivierung, eine schädigende endotheliale Freisetzung von Prostazyklin und eine erhöhte Freisetzung von Vasopressin verursacht werden könnten.

Kallio zeigte somit, dass die Elastizität der Aorta in Verbindung mit der Exposition zu Zigarettenrauch vermindert ist und deshalb die Assoziation von Passivrauch und der arteriellen Steifigkeit die frühen vaskulären Veränderungen reflektieren könnte.⁴⁷

Eine Studie von Mahmud et al., 2003 hat ebenfalls eine erhöhte Steifigkeit der Arteria Carotis bei Nichtrauchern, die chronisch Tabakrauch exponiert waren, gefunden. Zusätzlich schreibt Mahmud, dass akutes Aktiv- und Passivrauchen die arterielle Steifigkeit kurzzeitig bei Rauchern und Nichtrauchern erhöht. Aktives Rauchen verändert die endotheliale Funktion und induziert eine koronare Vasokonstriktion. Außerdem zeigt diese Studie, dass junge, gesunde chronische Raucher viel steifere Arterien haben als gleichaltrige Nichtraucher und dass akutes Rauchen die Arterien steifer werden lässt. Langfristiges Passivrauchen zeigt eine beeinträchtigte endotheliale Dilatation bei gesunden Erwachsenen, was potentiell reversibel ist, aber auch mit der Entwicklung von Arteriosklerose, der koronaren Herzkrankheit und mit Schlaganfällen assoziiert wird. Außerdem sollen invasive Messungen bei Männern gezeigt haben, dass die Exposition zu Passivrauch die elastischen Eigenschaften der Aorta beeinträchtigt.⁷⁴

Ergebnisse von Kleinman et al., 2006 demonstrieren, dass die Reduktion der NO-Produktion (=Stickstoffmonoxid-Produktion) bei Zigarettenrauchen zumindest für einen Teil für eine erhöhte IMT und arterielle Steifigkeit der Koronararterien verantwortlich sein könnte. Die Assoziation von Zigarettenrauch und vaskulären Krankheiten ist allgemein bekannt und es gibt eine generelle Übereinstimmung, dass Zigarettenrauch die endothelialen Zellen beeinflusst. Die endotheliale Intaktheit ist essentiell für die hämostatische Funktion der Blutgefäße um den nichtthrombotischen und nichtatherogenen Zustand zu erhalten.⁷⁵

Viele Querschnittsstudien kamen zu dem Ergebnis, dass die Exposition zu Zigarettenrauch ungünstige Auswirkungen auf arterielle Strukturen und Funktionen hat im Sinne von einer erhöhten Intima-Media-Dicke, einer verminderten Dehnbarkeit und endothelialen Funktion. Außerdem kamen diese Studien zu dem Schluss, dass Personen, die im Kindesalter Passivraucher waren, 20 Jahre später dann als Erwachsene eine deutlich schlechtere endotheliale Funktion haben. Wichtig dabei zu erwähnen ist, dass dies nicht aufgrund deren individuellen Risikofaktoren oder Rauchverhalten erklärt werden kann.⁷⁶

Eine weitere Studie kam zu gleichen wie oben genannten Ergebnissen und sagt, dass die endotheliale Funktion der Probanden und Probandinnen, welche Passivrauch ausgesetzt sind, unabhängig von deren eigenen Rauch-Status und üblichen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Bluthochdruck und Blutfettwerten, schlechter ist. Sie demonstriert zusätzlich, dass die Exposition zu elterlichem Rauchen im Kindes- und Jugendalter mit einer Verringerung der brachialen arteriellen fluss-medierten Dilatation im Erwachsenenalter assoziiert ist.⁷⁷

Eine der frühesten Marker der Arteriosklerose ist die Verminderung der arteriellen Gefäßdehnbarkeit. An diese Aussage stützend belegt eine davor genannte Studie, dass Passivrauchen nicht nur auf die arterielle Dehnbarkeit bei Erwachsenen negative Auswirkungen hat, sondern auch bei gesunden 11-jährigen Kindern, gemessen an der Aorta Abdominalis.⁴⁷

Gefäßveränderungen können ihren Anfang sogar noch vor Geburt nehmen. Studien haben gezeigt, dass Rauchen während der Schwangerschaft mit einer Zunahme der Intima-Media-Dicke der Arteria Carotis und Aorta⁷³ bei jungen Erwachsenen und sogar bei Neugeborenen in Zusammenhang steht. Auf diese Ergebnisse anlehnend zeigen Untersuchungen einer weiteren Studie, dass der Effekt des Rauchens während der Schwangerschaft am Gefäßsystem der Kinder sogar noch im Alter von fünf Jahren sichtbar ist. Somit scheint auch die Schwangerschaft für solche Schäden eine kritische Zeit zu sein.^{78 73}

Auch die bereits mehrmals angeführte Studie von Skilton belegt, dass Neugeborene, deren Mütter während der Schwangerschaft rauchten, eine erhöhte Wanddicke der Aorta aufweisen.¹³

Viele Menschen stellen sich sicher die Frage inwieweit sich die Dauer und das Ausmaß des persönlichen Zigarettenrauchens auf die Gesundheit der Gefäße auswirken. Genau diesem Thema ging eine Studie auf den Grund und kam zu folgenden Ergebnissen: Die IMT der Arteria Carotis war am höchsten bei momentanen Rauchern, niedriger, aber nicht signifikant niedriger bei ehemaligen Rauchern und signifikant am niedrigsten bei den Probanden und Probandinnen, die nie geraucht haben. Die IMT korrelierte positiv mit der Anzahl der Pack-Years (Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag multipliziert mit der Anzahl der gerauchten Jahre, dividiert durch 20) sowohl bei aktuellen, als auch bei

damaligen Rauchern. Interessanterweise kam diese Studie zu dem Resultat, dass es im Hinblick auf die IMT der Arteria Carotis keinen Unterschied ausmacht, ob die Raucher Zigaretten mit hohem oder niedrigen Nikotin-, Teer-, oder Kohlenmonoxidgehalt geraucht haben. Außerdem bestätigt diese Studie das vermehrte Auftreten von Diabetes und Bluthochdruck bei Rauchern und bestärkt somit die Assoziation von Rauchen und kardiovaskulärem Risiko.⁷⁹

4.3 Blutdruck und Pulswellengeschwindigkeit bei Raucher

In der schon oben erwähnten Studie von Mahmud & Feely wird der Effekt des Rauchens auf die Eigenschaften der großen Arterien aufgezeigt. Akutes Zigarettenrauchen erhöht den Augmentation-Index (Der Augmentationsindex beschreibt die Erhöhung des zentralen Blutdruckes durch die reflektierte Pulswelle. Die mit dem Auswurf des linken Ventrikels generierte Druckwelle wird in der Peripherie an den Gefäßabgängen reflektiert. Die reflektierte Druckwelle läuft retrograd zurück zur thorakalen Aorta, wo sie zur zusätzlichen Erhöhung des zentralen Blutdruckes führt⁸⁰) und die Pulswellengeschwindigkeit, was auf eine erhöhte arterielle Steifigkeit deutet. Des Weiteren zeigt diese Studie, dass gesunde junge Raucher im Vergleich zu Nichtrauchern einen höheren aortalen systolischen Druck und Augmentation-Index haben, als Folge einer erhöhten Wellenreflexion in der Aorta, wiederum hinweisend auf steifere Arterien. Die verminderte Dehnbarkeit dieser Arterien wird wahrscheinlich aufgrund einer reduzierten Blutdruckamplitude bei chronischen Rauchern hervorgerufen. Des Weiteren berichtet diese Studie, dass Forschungen belegen, dass akutes Zigarettenrauchen bei gesunden Nichtrauchern zu einem erhöhten Blutdruck, einer erhöhten Herzfrequenz und einer erhöhten Pulswellengeschwindigkeit gemessen an der arteriellen Hämodynamik am Unterarm führt. Die Autoren dieser Studie glauben, dass durch Rauchen die Blutdruckamplitude stark reduziert wird aufgrund einer erhöhten arteriellen Steifigkeit und einer erhöhten arteriellen Pulswellengeschwindigkeit, was zu einem erhöhten aortalen systolischen Blutdruck führt. Letzteres wurde nicht aufgrund des peripheren Blutdrucks vermutet und ist für gewöhnlich trügerisch niedriger bei chronischen Rauchern wegen der geringeren aortalen brachialen Blutdruckamplitude. Beachtenswert ist, dass die arterielle Steifigkeit bei Personen mit hypertensiven und sich im Endstadium befindenden Nierenkrankheiten zunehmend als sensitiverer Prognostiker

für vaskuläre Ereignisse gesehen wird als der systolische oder diastolische Blutdruck alleine.⁸¹

5. Blutdruck und Pulswellengeschwindigkeit

5.1 Definition von Bluthochdruck

Im JNC 8 (Eighth Report of the Joint National Committee) wurden die schon zuvor herausgegebenen Definition für Blutdruck bestätigt.

- Normaler Blutdruck: systolisch <120mmHg und diastolisch <80mmHg
- Prähypertension: systolisch zwischen 120 und 139mmHg und diastolisch zwischen 80 und 89mmHg
- Hypertension: Stadium I: systolisch zwischen 140 und 159mmHg oder diastolisch zwischen 90 und 99mmHg; Stadium II: systolisch ≥ 160 oder diastolisch ≥ 100 mmHg⁸²

Die Definition von Bluthochdruck bei Kindern (und Erwachsenen) basiert auf Blutdruck-Perzentilen. Bluthochdruck wird definiert als ein systolischer und/oder diastolischer Blutdruck \geq der 95. Perzentile, angepasst an Geschlecht, Alter und Körpergröße, gemessen an drei oder mehr verschiedenen Stellen. Blutdruckwerte über der 90. Perzentile, aber unter der 95. Perzentile werden als Prähypertension bezeichnet. (Erwachsene und) Kinder ab dem 12. Lebensjahr mit Blutdruckwerten $\geq 120/80$ mmHg haben ebenfalls eine Prähypertension.⁸³

5.2 Folgen von Bluthochdruck am kardiovaskulären System

Studien zeigen, dass sich der Blutdruck im Kindesalter bis ins Erwachsenenalter zieht und dass Personen, welche einen erhöhten Blutdruck im Kindesalter und im Jugendalter haben, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Bluthochdrucks im Erwachsenenalter haben. Diese Daten deuten daraufhin, dass sich ein erhöhter Blutdruck früh im Leben etabliert,

weshalb die Prähypertension und die Hypertension bereits in der Jugend identifiziert werden sollten als Basis für die Möglichkeit Risikofaktoren zu reduzieren und Gesundheitsfolgen, welche in Zusammenhang mit Bluthochdruckkrankheiten stehen zu optimieren.⁴⁴

Die erhöhte Pulswellengeschwindigkeit wird mit einer höheren kardiovaskulären Mortalität, der koronaren Herzkrankheit und Schlaganfällen bei generell gesunden älteren Erwachsenen assoziiert⁸⁴ und ist einer der am bedeutendsten vermeidbaren Gründe für Todesfälle weltweit. Es ist ein Hauptrisikofaktor u.a. für kardiovaskuläre Krankheiten, chronische Nierenerkrankungen, kognitive Leistungsminderungen und frühzeitige Todesfälle. Das Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten steigt kontinuierlich mit ansteigenden Blutdruckwerten. Somit führt eine Senkung des Blutdrucks mit nichtpharmakologischen oder pharmakologischen Behandlungen zu einer Verminderung des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen.⁸⁵

5.3 Prävention von Bluthochdruck

Laut Univ.-Prof. Dr. Hermann Toplak, Adipositasforscher und Lipidologe an der Medizinischen Universitätsklinik in Graz, Vizepräsident des Lipidforums austriacum, und seinen Kollegen Prim. Univ.-Prof. Dr. Gert Mayer (Universitätsklinik Innsbruck) und Prim. Univ.-Doz. Dr. Otto Traindl (Krankenhaus Mistelbach) kann der Blutdruck durch eine Lebensstiländerung positiv beeinflusst werden. In einem Artikel in der Österreichischen Apothekerkammer halten sie fest, dass ein Wiedererlangen des normalen Körpergewichts den Blutdruck um 5-20mmHg/10kg Gewichtsverlust senken kann. Eine fettarme Ernährung mit reichlich Gemüse und Obst kann zu einer Abnahme des Blutdrucks um 8-14mmHg führen. Auch eine Natrium(=Salz)-Reduktion trägt dazu bei den Blutdruck um weitere 2-8mmHg sinken zu lassen. Ebenso kann man durch körperliche Aktivität den Blutdruck um 4-9mmHg senken. Ebenfalls wirkt sich ein eingeschränkter Alkoholkonsum (nicht mehr als 2 Drinks/Tag) mit einem Senken des Blutdrucks um 2-4mmHg günstig aus.⁴¹

5.4 Pulswellengeschwindigkeit

Die Messung der Pulswellengeschwindigkeit („pulse wave velocity“ – PWV) zur Abschätzung eines möglichen Endorganschadens des arteriellen Systems wird ausdrücklich in den beim Europäischen Hochdruckkongress 2007 in Mailand vorgestellten neuen Empfehlungen der Europäischen Hochdruckgesellschaft und der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft zum Management der arteriellen Hypertonie empfohlen. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Pulswelle (PWV) ist indirekt proportional zur Dehnbarkeit der Arterie. Bei jungen Personen beträgt die PWV in der Aorta Ascendens ca. 4–5m/sec, in der Aorta Abdominalis ca. 5–6m/sec und in der Arteria Iliaca und Arteria Femoralis ca. 8–9m/sec, bei 80-jährigen Personen kann die Carotis-Femoralis- (cf-) PWV auf mehr als 12m/sec ansteigen. Die Messung der PWV ist somit ein Maß für die regionale arterielle Dehnbarkeit bzw. die arterielle Steifigkeit. Lauter dieser Studie wird die Messung der cf-PWV derzeit sogar als der Goldstandard zur Bestimmung der arteriellen Steifigkeit angesehen. Außerdem sagt diese Studie, dass die wesentlichsten klinischen Determinanten der PWV das Alter und der Blutdruck sind, zu einem geringeren Anteil auch neuere kardiovaskuläre Risikofaktoren. Die Pulskurven können mit Drucksensoren, Doppler-Ultraschall oder hochfrequentem Ultraschall ermittelt werden.⁸⁶

6. Prävention von Arteriosklerose

6.1 Körperliche Aktivität/ Sport

Die Entstehung von Arteriosklerose kann durch regelmäßiges Ausdauertraining gehemmt werden, da dadurch LDL (Low Density Lipoproteine) gesenkt wird und die Menge des HDL (High Density Lipoprotein) erhöht wird und somit die Cholesterinablagerung in den Gefäßen reduziert wird.⁸⁷

Laut einer schon früher genannten Studie soll sowohl Widerstandstraining (=Gewichtstraining), als auch Ausdauertraining bei jungen Personen mit Prähypertonie effektiv die periphere arterielle Gefäßsteifigkeit, den zentralen Blutdruck den Augmentation-Index und den myokardialen Sauerstoffbedarf reduzieren.²³

Im Gegensatz dazu hat zufolge einer Studie aus 2014 körperliche Inaktivität unter anderem eine verminderte endotheliale Funktion, eine erhöhte Arteriensteifigkeit und einen erhöhten diastolischen Blutdruck zufolge, wobei der systolische Blutdruck und die Herzfrequenz unbeeinflusst blieben.⁸⁸

6.2 Gewichtsreduktion

Eine bereits vorher erwähnte Studie aus dem Jahr 2012 meint folgendes: Eine Gewichtsreduktion vermindert das kardiovaskuläre Risiko und macht viele ungünstige Gefäßveränderungen wie die arterielle Steifigkeit, ein etablierter Marker für vaskuläre Ereignisse, rückgängig. Da ein Gewichtsverlust viele Risikofaktoren verbessert, welche mit der Arteriensteifigkeit korrelieren, wie z.B. Blutdruck, Entzündung, Insulinresistenz und Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem, erklären Verbesserungen in einigen dieser Risikofaktoren den Effekt der Gewichtsreduktion auf die Arteriensteifigkeit. Außerdem berichtet dieselbe Studie, dass unter diesen hämodynamischen Faktoren ein erhöhtes Blutvolumen und Herzminutenvolumen bei adipösen Personen wichtigere Verursacher der Arteriensteifigkeit sind als ein erhöhter Blutdruck, insbesondere bei jungen Personen.⁶⁸

7. Pilotstudie zur Untersuchung der Gefäßdehnbarkeit der Carotiden bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Rauchen und/oder Adipositas als kardiovaskuläre Risikofaktoren.

7.1 Eckdaten zur Studie

Diese Pilotstudie, eine Nicht-therapeutische biomedizinische Forschung am Menschen (Grundlagenforschung), ist offen, kontrolliert und monozentrisch.

7.2 Fragestellung der Studie

7.2.1 Die Kernfrage dieser Studie

Ist die Gefäßdehnbarkeit (VFI) ein besserer Indikator ein bestehendes Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten zu entdecken als die Intima-Media-Dicke (IMT)? Oder anders gesagt, ist es möglich, dass sich die Gefäßdehnbarkeit bei Personen mit kardiovaskulären Risikofaktoren früher verringert, bevor es zu einer Erhöhung der Intima-Media-Dicke kommt?

7.2.2 Weitere Fragen, die im Rahmen dieser Studie untersucht werden sollen

- a.) Bezüglich Rauchverhalten, gibt es Unterschiede in den Werten der IMT und des VFI, wenn man die Rauchergruppe in schwache Raucher, Gelegenheitsraucher und starke Raucher unterteilt?
- b.) Wie wirkt sich Sport auf die Gefäßgesundheit aus?
- c.) Hat Bluthochdruck negative Folgen auf die IMT und den VFI?
- d.) Hat Alkohol einen negativen Einfluss auf die IMT und den VFI?
- e.) Besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem Alter und der IMT und des VFI?

7.3 Patienten und Methoden

30 junge Erwachsene (15 rauchende und/oder adipöse Probanden und Probandinnen und 15 Personen in der gesunden Kontrollgruppe) im Alter zwischen 18 und 35 Jahren wurden in diese Studie eingeschlossen.

Hauptzielgröße: Gefäßdehnbarkeit (errechnet anhand der prozentuellen Änderung der Querschnittsfläche der Arteria Carotis Communis von der Systole zur Diastole.)

Weitere Größen: Intima-Media Dicke

Messverfahren: Sonographie, verwendet werden Linearschallköpfe zwischen 5 und 12 MHz.

Mittels eines Fragebogen werden Körpergewichts, Größe, Framingham Kriterien (Gewicht, bekannte Zuckerkrankheit sowie Fettstoffwechselstörungen) (“Cardiovascular Disease | Risk | Framingham Heart Study,” n.d.), Rauch- und Alkoholkonsum und die sportliche Aktivität bestimmt, sowie der Blutdruck mittels Blutdruckmanschette gemessen.

Die IMT wird mittels B-Mode-Sonographie vermessen. Ermittlung der Dehnbarkeit der Arteria Carotis Communis (Vessel-Flexibility-Index, VFI): mittels Flächenberechnung des sich ändernden Querschnitts des Gefäßes in der Systole bzw. in der Diastole; Die Fläche des Gefäßquerschnitts wird mathematisch mit der Flächeninhaltsformel einer Ellipse berechnet und die Querschnittsflächenänderung wird folglich bestimmt. (Fläche des kleinsten Gefäßquerschnitt/ Fläche des größten Gefäßquerschnitt*100) Die prozentuelle Änderung entspricht somit der Gefäßdehnbarkeit. Der Durchmesser wird mittels M-Mode Technik bestimmt. Der Blutdruck wird mit einer Blutdruckmanschette erhoben.



Abbildung 1: Sonographische Messung der IMT der Arteria Carotis Communis im Längsschnitt

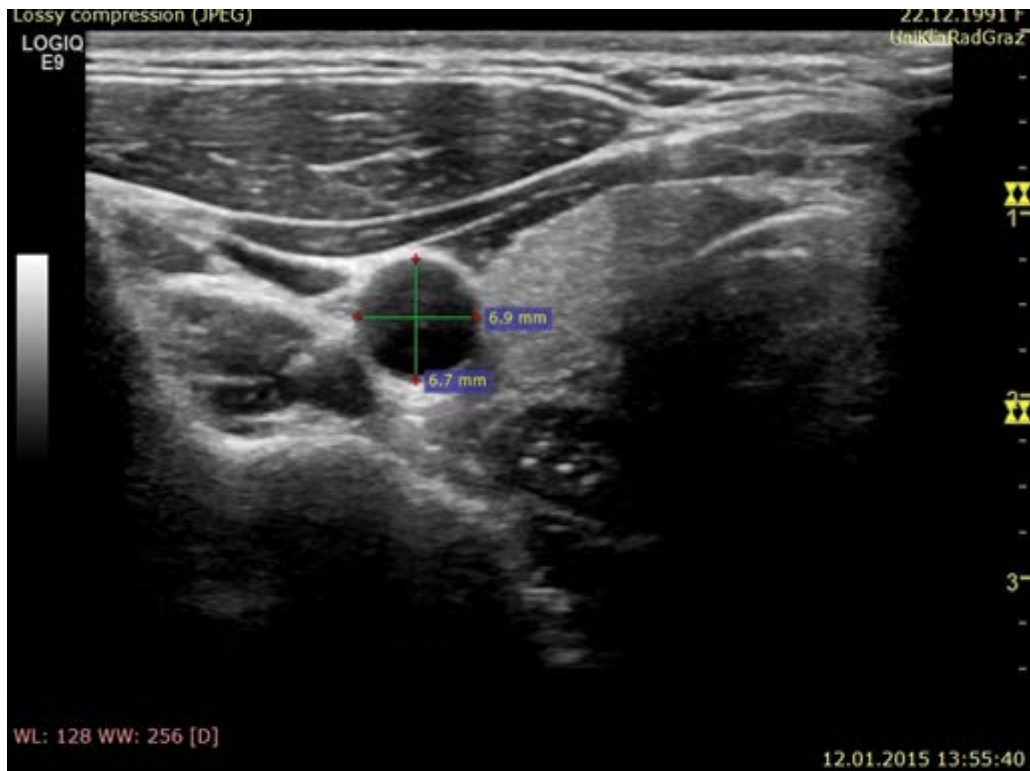


Abbildung 2: Sonographische Messung des Gefäßdurchmessers der Arteria Carotis Communis im Querschnitt während der Diastole

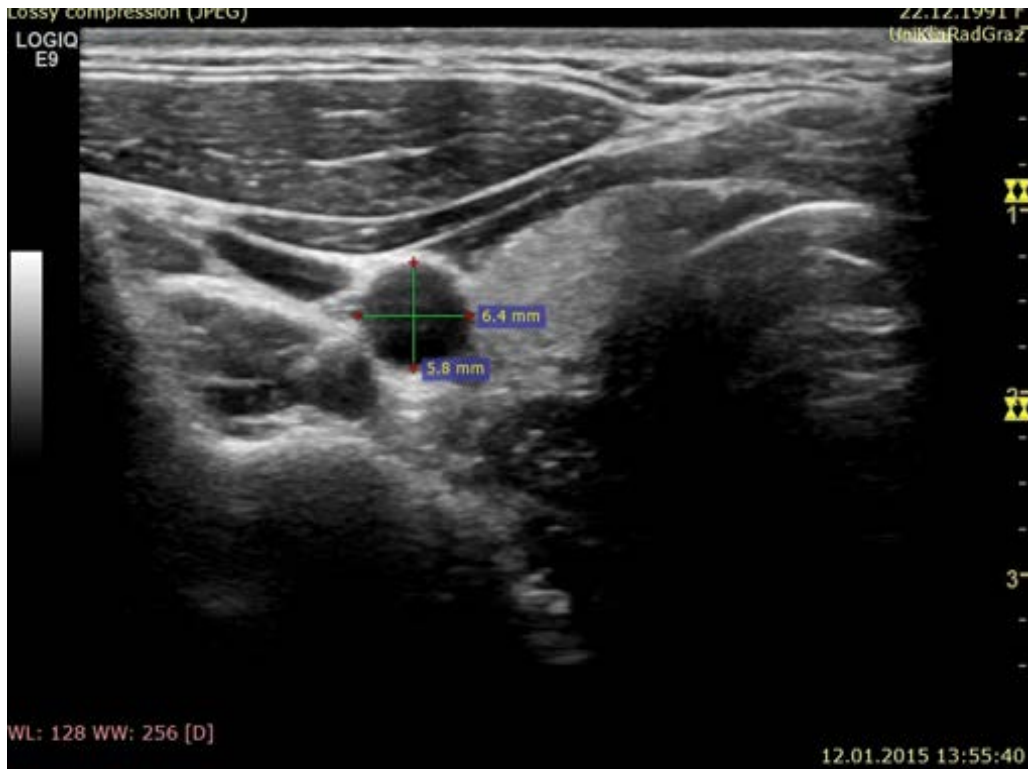


Abbildung 3: Sonographische Messung des Gefäßdurchmessers der Arteria Carotis Communis im Querschnitt während der Systole

7.4 Ergebnisse der Studie

7.4.1 Ergebnisse aller Probanden und Probandinnen im Überblick

Abbildung 4 zeigt einen Überblick über alle Probanden und Probandinnen bezüglich IMT, aufgeteilt in die gesunde Kontrollgruppe (blau), in eine Gruppe mit Tabakkonsum und einem BMI <25 (rot), eine Gruppe mit einem BMI >25 ohne Tabakkonsum (grün) und eine Gruppe mit Tabakkonsum und mit einem BMI >25 (violett). Auf der x-Achse sieht man lediglich wie viele Probanden und Probandinnen pro Gruppe sind; auf der y-Achse die IMT in Millimeter. Es ist deutlich zu erkennen, dass die gesunde Kontrollgruppe die niedrigsten Werte der Intima-Media-Dicke aufweist und die IMT der Gruppen mit den kardiovaskulären Risikofaktoren Rauchen und/oder Adipositas klar über den Werten der gesunden Kontrollgruppe liegt.

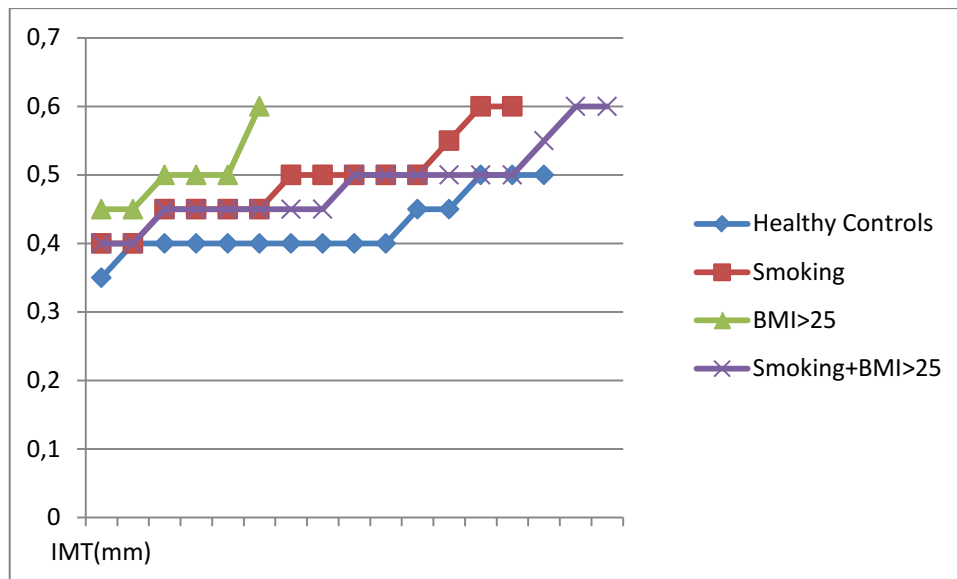


Abbildung 4: IMT aller Probanden und Probandinnen

Abbildung 5 zeigt einen Überblick über alle Probanden und Probandinnen bezüglich Gefäßdehnbarkeit (VFI), aufgeteilt in die gesunde Kontrollgruppe (blau), in eine Gruppe mit Tabakkonsum und einem BMI < 25 (rot), eine Gruppe mit einem BMI > 25 ohne Tabakkonsum (grün) und eine Gruppe mit Tabakkonsum und mit einem BMI > 25 (violett). Auf der x-Achse sieht man lediglich wie viele Probanden und Probandinnen pro Gruppe sind; auf der y-Achse den VFI in Prozent.

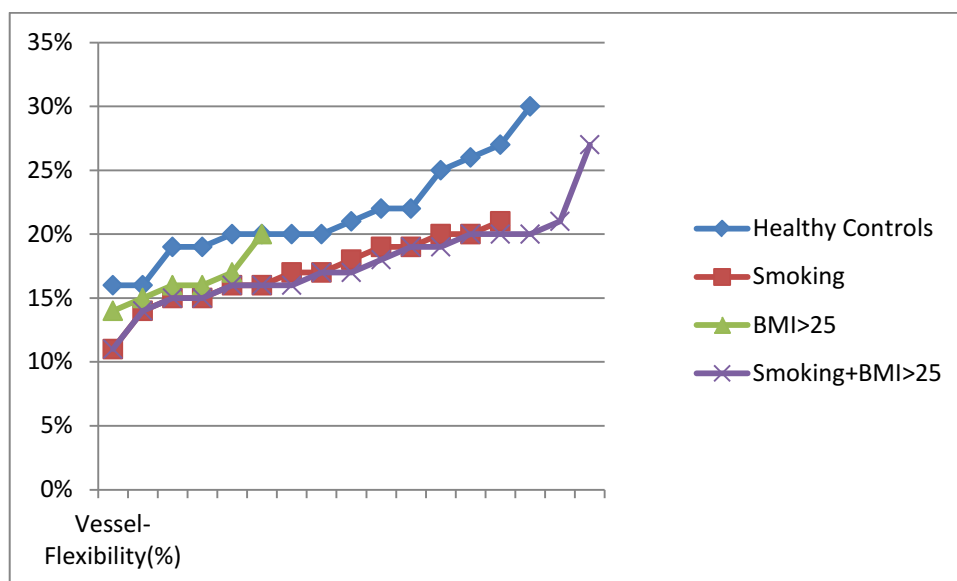


Abbildung 5: VFI aller Probanden und Probandinnen

Abbildung 6 zeigt die IMT und den VFI der Gruppe mit kardiovaskulären Risikofaktoren und der Gesundengruppe im Vergleich.

Die IMT der Gruppe mit kardiovaskulären Risikofaktoren (Rauchen und/oder BMI >25) ist um 14% höher als in der gesunden Kontrollgruppe. Der VFI der Gruppe mit kardiovaskulären Risikofaktoren (Rauchen und/oder BMI >25) ist um 23% niedriger als in der gesunden Kontrollgruppe.

Der mittlere Wert der IMT der Gruppe mit kardiovaskulären Risikofaktoren (Rauchen und/oder BMI >25) ist 0,49mm (P-Wert = 0,06) und der mittlere Wert der IMT der gesunden Kontrollgruppe ist 0,42mm (P-Wert = 0,05).

Der mittlere Wert des VFI der Gruppe mit kardiovaskulären Risikofaktoren (Rauchen und/oder BMI >25) ist 17% (P-Wert = 0,03) und der mittlere Wert des VFI der gesunden Kontrollgruppe ist 22% (P-Wert = 0,04).

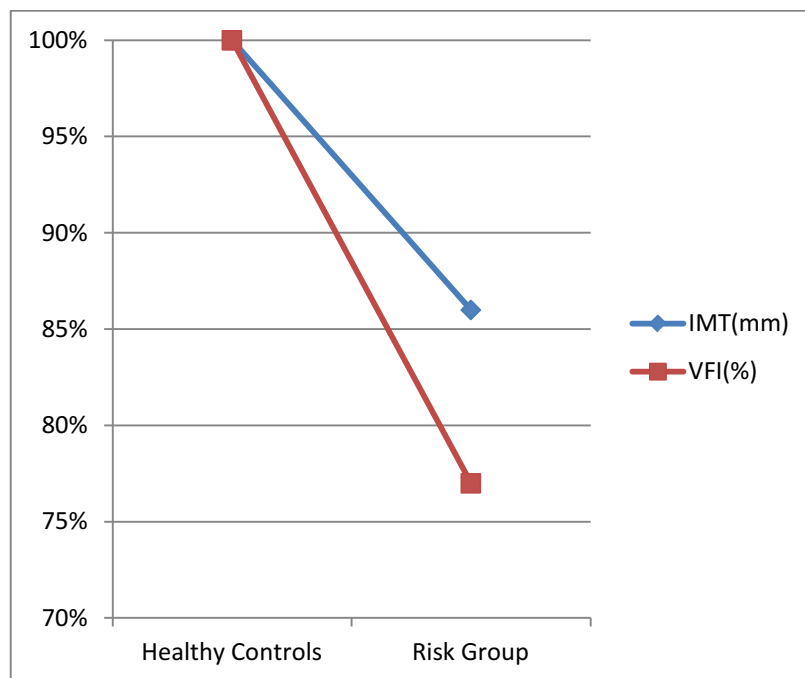


Abbildung 6: IMT und VFI gesunde Kontrollgruppe und Risikogruppe im Vergleich

7.4.2 Ergebnisse von IMT und VFI der Raucher/innen

Die Gruppe der rauchenden Personen wurde zusätzlich in drei Kategorien aufgeteilt, in schwache Raucher (mild = weniger als 5 pack years), Gelegenheitsraucher (occasional) und starke Raucher (severe = 5 oder mehr als 5 pack years). Abbildung 7 zeigt deren Ergebnisse bezüglich IMT, Abbildung 8: VFI Raucher (mild; occasional; severe) bezüglich VFI. Auf der x-Achse sind die drei Kategorien bezüglich Rauchstärke dargestellt, auf der y-Achse die IMT in Millimeter (Abbildung 7) bzw. der VFI in Prozent (Abbildung 8).

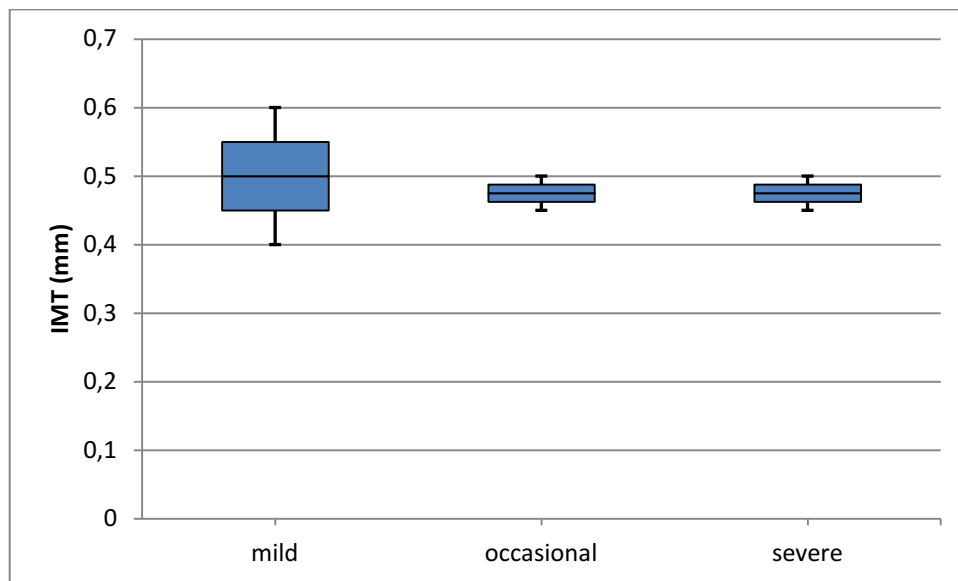


Abbildung 7: IMT Raucher (mild; occasional; severe)

Der Mittelwert der IMT der Schwachen Raucher ist 0,5mm (P-Wert = 0,08).

Der Mittelwert der IMT der Gelegenheitsraucher ist 0,46mm (P-Wert = 0,03).

Der Mittelwert der IMT der starken Raucher ist 0,46mm (P-Wert = 0,03).

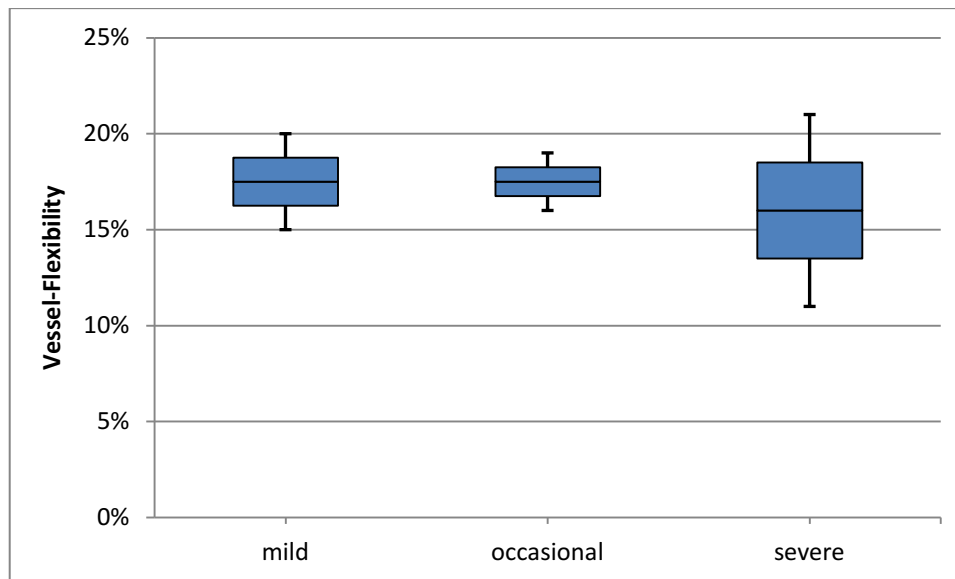


Abbildung 8: VFI Raucher (mild; occasional; severe)

Der Mittelwert des VFI der schwachen Raucher ist 18% (P-Wert = 0,02).

Der Mittelwert des VFI der Gelegenheitsraucher ist 17% (P-Wert = 0,02).

Der Mittelwert des VFI der starken Raucher ist 15% (P-Wert = 0,05).

7.4.3 Auswirkung der sportlichen Aktivität auf IMT und VFI

Bezüglich sportlicher Betätigung wurden die Probanden und Probandinnen wie folgt unterteilt: eine Gruppe: wenig bis mäßig, eine weitere Gruppe: oft und eine Gruppe: sehr oft bis täglich. Es gelten folgende Definitionen: wenig = 1mal pro Woche; mäßig = 1mal pro Monat; oft = 2-3mal pro Woche; sehr oft = 4-5mal pro Woche.

Auf der x-Achse sind die drei Kategorien bezüglich dem Maß an sportlicher Aktivität dargestellt, auf der y-Achse die IMT in Millimeter (Abbildung 9) bzw. der VFI in Prozent (Abbildung 10).

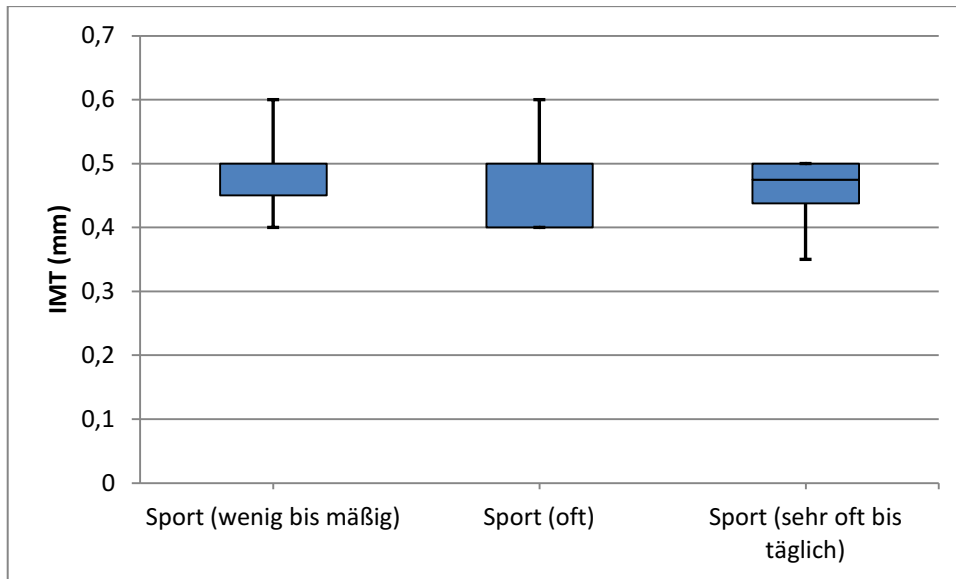


Abbildung 9: IMT bei sportlicher Aktivität (wenig bis mäßig; oft; sehr oft bis täglich)

Der Mittelwert der IMT der Gruppe Sport wenig bis mäßig ist 0,47mm (P-Wert = 0,06).

Der Mittelwert der IMT der Gruppe Sport oft ist 0,44mm (P-Wert = 0,06).

Der Mittelwert der IMT der Gruppe Sport sehr oft bis täglich ist 0,45mm (P-Wert = 0,06).

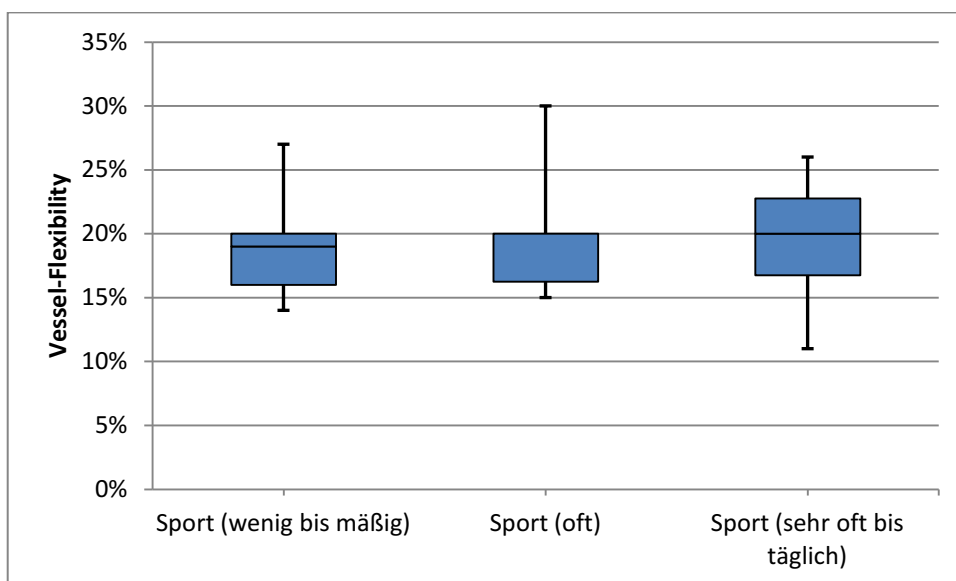


Abbildung 10: VFI bei sportlicher Aktivität (wenig bis mäßig; oft; sehr oft bis täglich)

Der Mittelwert des VFI der Gruppe Sport wenig bis mäßig ist 19% (P-Wert = 0,04).

Der Mittelwert des VFI der Gruppe Sport oft ist 19% (P-Wert = 0,03750458).

Der Mittelwert des VFI der Gruppe Sport sehr oft bis täglich ist 20% (P-Wert = 0,05).

7.4.4 Ergebnisse von IMT und VFI bei normalen bis hypertensivem Blutdruckverhalten

In Abbildung 11 und Abbildung 12 sind auf der x-Achse die drei Gruppen Systolisch <120mmHg, Systolisch 120-135mmHg sowie Systolisch >135mmHg dargestellt. Die y-Achse zeigt die IMT in Millimeter (Abbildung 11) und den VFI in Prozent (Abbildung 10). Die grünen Punkte stellen den Mittelwert der jeweiligen Gruppe dar.

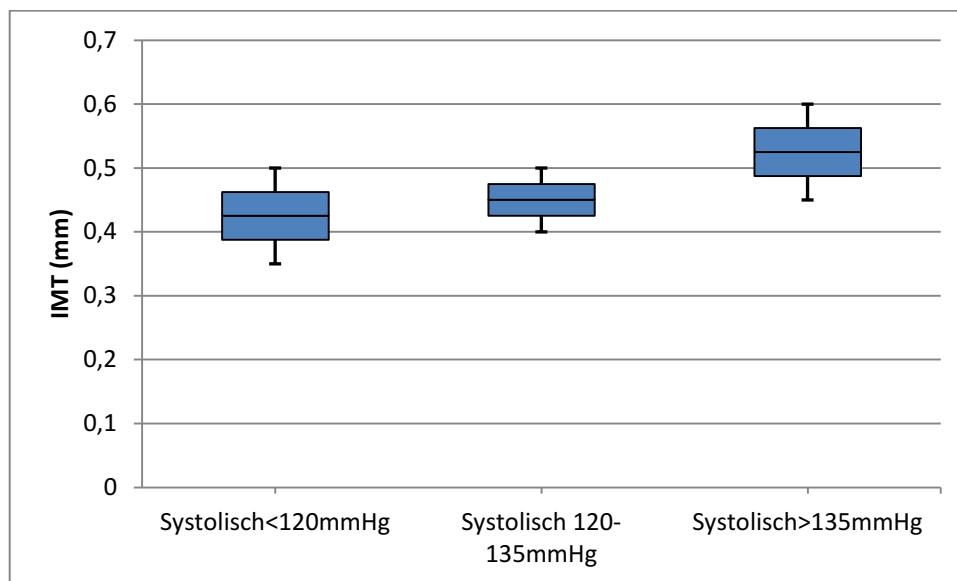


Abbildung 11: IMT bei normo-bis hypertensivem Blutdruckverhalten (Systolisch <120mmHg; Systolisch 120-135mmHg; Systolisch >135mmHg)

Der Mittelwert der IMT der Gruppe Systolisch <120mmHg ist 0,41mm (P-Wert = 0,04)

Der Mittelwert der IMT der Gruppe Systolisch 120-135mmHg ist 0,44mm (P-Wert = 0,04).

Der Mittelwert der IMT der Gruppe Systolisch >135mmHg ist 0,54mm (P-Wert = 0,08).

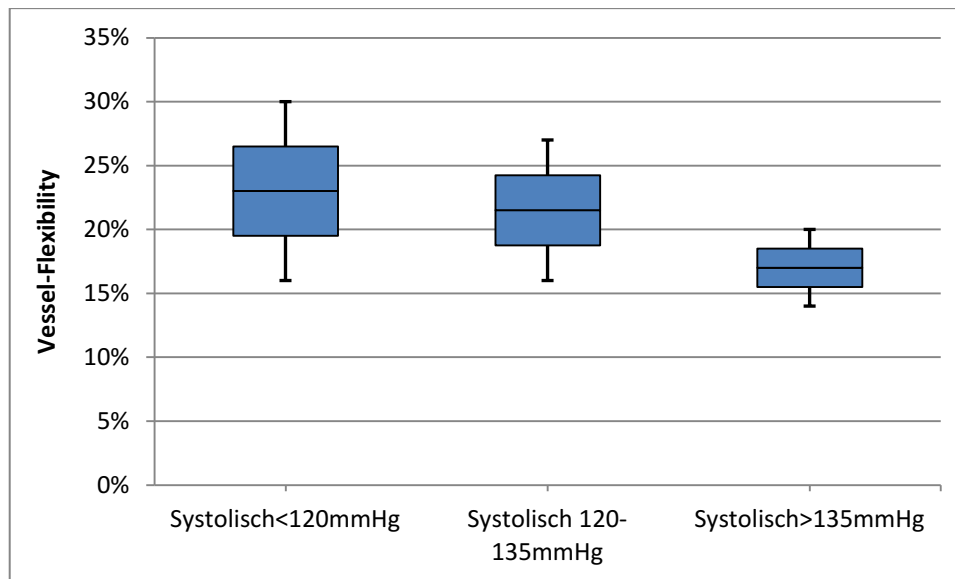


Abbildung 12: VFI bei normo-bis hypertensivem Blutdruckverhalten (Systolisch <120mmHg; Systolisch 120-135mmHg; Systolisch >135mmHg)

Der Mittelwert des VFI der Gruppe Systolisch <120mmHg ist 22% (P-Wert = 0,04).

Der Mittelwert des VFI der Gruppe Systolisch 120-135mmHg ist 21% (P-Wert = 0,04).

Der Mittelwert des VFI der Gruppe Systolisch >135mmHg ist 17% (P-Wert = 0,03).

7.4.5 Ergebnisse von IMT und VFI bei Alkoholkonsum der Kategorien nie und sehr wenig bis sehr oft und täglich.

In Abbildung 13 und in Abbildung 14 sind auf der x-Achse die drei Gruppen Alkohol sehr wenig bis nie, wenig sowie oft bis täglich dargestellt, wobei folgende Definitionen gelten: sehr wenig=1mal pro Monat; wenig=1mal pro Woche; oft=mehr als 3mal pro Woche. Die y-Achse zeigt die IMT in Millimeter (Abbildung 13) und den VFI in Prozent (Abbildung 14).

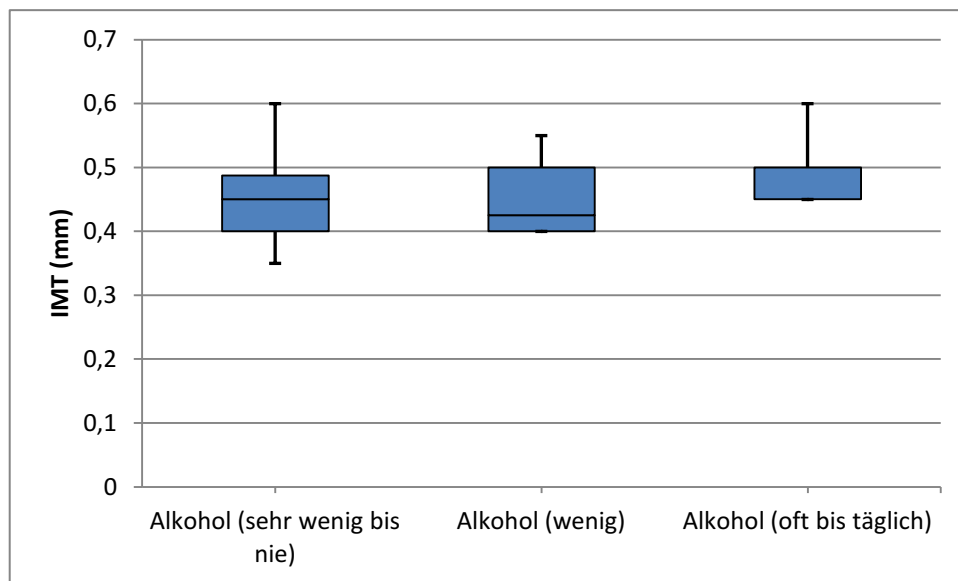


Abbildung 13: IMT bei Alkoholkonsum der Kategorien sehr wenig bis nie; wenig; oft bis täglich

Der Mittelwert der IMT der Gruppe Alkohol sehr wenig bis nie ist 20% (P-Wert = 0,04).

Der Mittelwert der IMT der Gruppe Alkohol wenig ist 19% (P-Wert = 0,02).

Der Mittelwert der IMT der Gruppe Alkohol oft bis täglich ist 19% (P-Wert = 0,05).

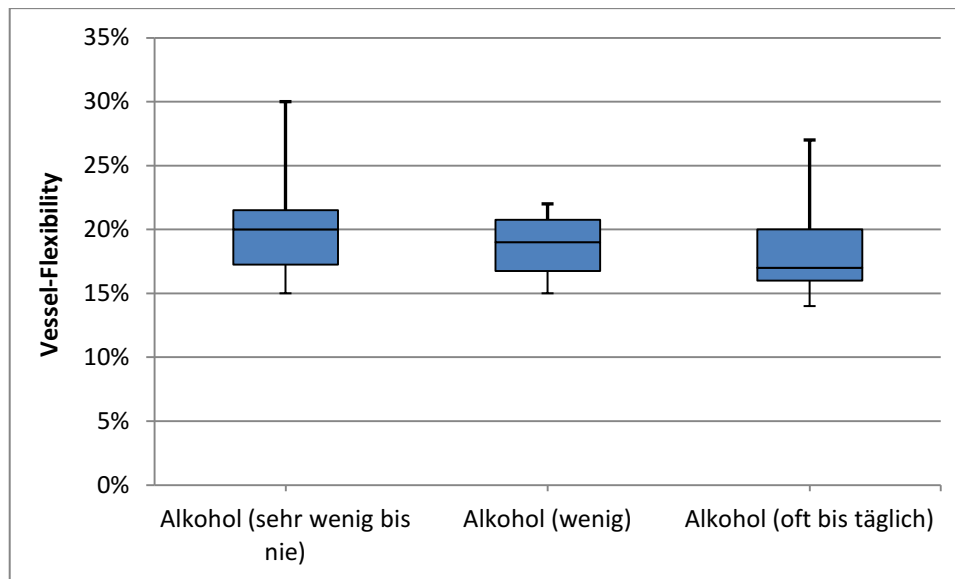


Abbildung 14: VFI bei Alkoholkonsum der Kategorien sehr wenig bis nie; wenig; oft bis täglich

Der Mittelwert des VFI der Gruppe Alkohol sehr wenig bis nie ist 0,45mm (P-Wert = 0,06).

Der Mittelwert des VFI der Gruppe Alkohol wenig ist 0,45mm (P-Wert = 0,06).

Der Mittelwert des VFI der Gruppe Alkohol oft bis täglich ist 0,5mm (P-Wert = 0,06).

7.4.6 Ergebnisse von IMT und VFI der Gruppen bezüglich Lebensalter 18-22Jahre, 23-27 Jahre sowie 28-35 Jahre.

Auf der x-Achse sind die drei unterschiedlichen Altersgruppen 18-22 Jahre, 23-27 Jahre und 28-35 Jahre dargestellt. Die y-Achse zeigt die IMT in Millimeter (Abbildung 15) bzw. den VFI in Prozent (Abbildung 16).

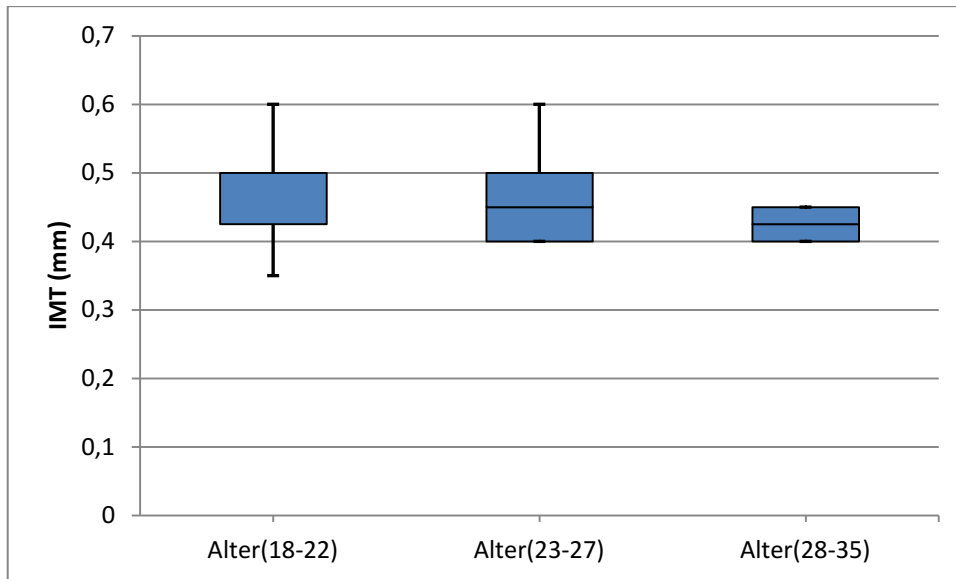


Abbildung 15: IMT der Altersgruppen 18-22; 23-27; 28-35

Der Mittelwert der IMT der Altersgruppe 18-22 Jahre beträgt 19% (P-Wert = 0,04).

Der Mittelwert der IMT der Altersgruppe 23-27 Jahre beträgt 19% (P-Wert = 0,05).

Der Mittelwert der IMT der Altersgruppe 28-35 Jahr beträgt 19% (P-Wert = 0,02).

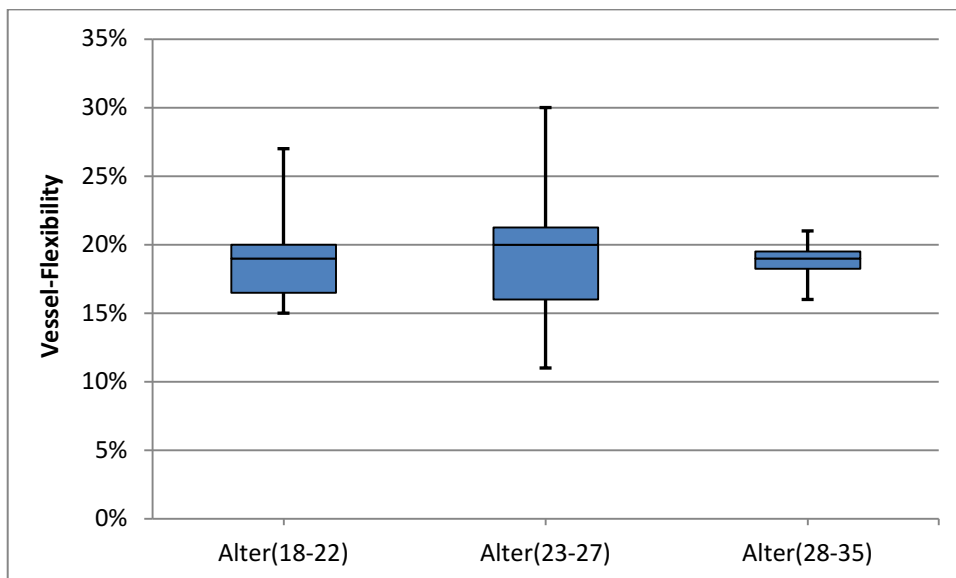


Abbildung 16: VFI der Altersgruppen 18-22; 23-27; 28-35

Der Mittelwert des VFI der Altersgruppe 18-22 Jahre beträgt 0,47mm (P-Wert = 0,07).

Der Mittelwert des VFI der Altersgruppe 23-27 Jahre beträgt 0,45mm (P-Wert = 0,06).

Der Mittelwert des VFI der Altersgruppe 28-35 Jahre beträgt 0,43mm (P-Wert = 0,03).

7.5 Schlussfolgerung

Es ist klar ersichtlich, dass der VFI laut unseren Ergebnissen ein besserer Indikator als die IMT für die Erkennung von frühen Gefäßschäden ist.

Wir konnten belegen, dass eine signifikante Abnahme der Dehnbarkeit der Arteria Carotis bei rauchenden und/oder adipösen Personen häufiger nachweisbar ist, als dies in der gesunden Kontrollgruppe der Fall ist. In der gesunden Kontrollgruppe ist der Mittelwert der IMT 0,42mm und die Standardabweichung 0,046 und der Mittelwert des VFI 22% und die Standardabweichung 0,036. Dies gilt im Vergleich zur Risikogruppe mit einem Mittelwert der IMT von 0,49mm mit der Standardabweichung von 0,059 und einem Mittelwert des VFI von 17% mit der Standardabweichung 0,027 für beide Kategorien als statistisch signifikant.

8. Diskussion

8.1 Diskussion der Methode

Viele Studien errechnen die Gefäßdehnbarkeit anhand der Pulswellengeschwindigkeit (PWV).^{11 22 23 38 44 45 52 61 64 68 81} Andere Studien schätzen die Gefäßdehnbarkeit mittels Messung des Blutdrucks ein.^{39 61} Ebenso wenden weitere Studien die Methode der Messung der Änderung des Durchmessers des Gefäßes in der Systole zur Diastole mittels Ultraschall an.^{10 14 15 18 32 52} Ähnlich der letztgenannten Methode denken wir, dass es am genauesten ist nicht nur die Änderung des Durchmessers zu betrachten, sondern die Änderung der Querschnittsfläche des Gefäßes in der Systole zur Diastole, da sich ein

Gefäß nie “kreisförmig” kontrahiert, sondern vielmehr wie eine Ellipse. Deshalb erscheint es uns wichtig anhand des vertikalen und des horizontalen Durchmessers die Fläche zu berechnen, da sich der vertikale und der horizontale Durchmesser in der Systole zur Diastole nicht um die exakt selbe Länge ändert.

8.2 Diskussion der Ergebnisse

In Abbildung 4 ist deutlich ersichtlich, dass die gesunde Kontrollgruppe die niedrigsten Werte der Intima-Media-Dicke aufweist und die IMT der Gruppen mit den kardiovaskulären Risikofaktoren Rauchen und/oder Adipositas klar über den Werten der gesunden Kontrollgruppe liegt. Anders als erwartet weist die IMT der Gruppe, welche beide Risikofaktoren aufweist, also Rauchen und Adipositas, nicht die höchsten Werte auf. Wir gehen davon aus, dass bei einer höheren Probandenanzahl diese Gruppe die höchsten Werte aufweisen würde. Gleiches gilt für die Gefäßdehnbarkeit (VFI) (Abbildung 5), auch hier hat die gesunde Kontrollgruppe die höchsten, also besten Werte, dennoch liegen die Werte der Gruppe mit beiden Risikofaktoren nicht am niedrigsten, was sich aus selbigen Grund erklären lässt wie bei der Betrachtung der IMT.

Es ist laut unseren Ergebnissen nicht deutlich ersichtlich (Abbildung 7), dass starkes Rauchen einen höheren Einfluss auf die IMT hat, als nur ein schwacher Tabakkonsum, obwohl dies laut einer anderen Studie zu erwarten ist. Laut dieser Studie aus dem Jahr 2009 wurde dies bewiesen. Da wurden die höchsten Werte der IMT der Arteria Carotis bei den ständigen Rauchern gemessen, geringere Werte bei den ehemaligen Rauchern und die niedrigsten Werte bei Probanden und Probandinnen, welche noch nie geraucht haben. Keine Unterschiede wurden erkannt bei der Einteilung der rauchenden Gruppen mit hohem oder niedrigem Nikotingehalt, Teer oder CO₂-Gehalt.⁸⁹

In Abbildung 8 ist gut zu erkennen, dass die Gruppe der starken Raucher den niedrigsten Mittelwert des VFI hat und der höchste Wert des VFI in der Gruppe der schwachen Raucher zu finden ist. Dass das Ausmaß des Rauchens mit der Gesundheit der Gefäße bezüglich IMT korreliert fand auch die Studie z.B. von Baldassarre, D.⁷⁹ heraus.

Auch die sportliche Aktivität nimmt Einfluss auf die IMT und VFI, jedoch weit weniger als erwartet, auch hier wäre eine größere Probandenanzahl erforderlich. (Siehe Abbildung 9 und Abbildung 10) Die Studie von Beck et al bestätigt allerdings, dass sportliche

Aktivität die arterielle Steifigkeit signifikant verringert, also die arterielle Dehnbarkeit erhöht.²³

Abbildung 11 und Abbildung 12 sind die Ergebnisse über den Einfluss von Bluthochdruck auf die IMT und den VFI abgebildet. Es ist klar ersichtlich, dass ein erhöhter Blutdruck stark negative Auswirkungen auf die IMT und den VFI hat. Diese Ergebnisse haben wir erwartet, da, wie in der Einleitung (siehe oben) erwähnt, zahlreiche Studien zu ähnlichen Resultaten bezüglich Einflüsse von Bluthochdruck und den daraus resultierenden Gefäßschäden, gemessen anhand der IMT und der Pulswellengeschwindigkeit, letzteres gilt ja auch als Parameter für die arterielle Steifigkeit, gekommen sind. Die Studie von Weber et al schreibt, dass alleine der aortale Blutdruck schon ein Indikator für ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten ist und dass dies meist auch mit einer erhöhten Pulswellengeschwindigkeit einhergeht. Laut dieser Studie ist die Pulswellengeschwindigkeit sogar der heutige Goldstandard zur Ermittlung der Gefäßsteifigkeit.⁸⁶ Auch Untersuchungen von Doyon et al bestätigen, dass Bluthochdruck eine erhöhte IMT und eine verringerte Dehnbarkeit der Arteria Carotis zufolge haben.¹⁴

Laut unseren Ergebnissen hat Alkoholkonsum auf die IMT und den VFI keinen eindeutigen Einfluss, auch für diese Fragestellung sind größere Studien erforderlich um dies zu klären.

8.3 Limitationen

Trotz Bemühungen Messfehler zu minimieren, sind diese nicht ausschließbar.

Die Teilnehmeranzahl von 30 Probanden und Probandinnen stellt eine Limitation dar um eindeutige Ergebnisse liefern zu können. Mit mehr Probanden und Probandinnen wären die Resultate repräsentativer. Auch um die Probanden und Probandinnen in Adipositas Gruppen I, II und III zu unterteilen, fehlte uns eine ausreichende Anzahl an Probanden und Probandinnen. Viele Studien^{16 17 24 28} berichten von einer physiologischen Gefäßalterung, auch dies konnten wir mit so wenigen Probanden und Probandinnen nicht beweisen.

Schließlich waren unsere Untersuchungen auf die Ermittlung der Intima-Media-Dicke und die Dehnbarkeit der Arteria Carotis Communis beschränkt, weitere Studien sind

erforderlich auch andere Arterien, z.B. die Arteria Femoralis, Herzkranzgefäße, etc. zu untersuchen und zu vergleichen.

8.4 Zusammenfassung

Laut unserer Studie kommt es bei rauchenden und/oder adipösen Personen signifikant häufiger zu einer Abnahme der Dehnbarkeit der Arteria Carotis als bei Personen welche diese kardiovaskulären Risikofaktoren nicht aufweisen.

Unsere Studie kam zu dem Ergebnis, dass der VFI ein besserer Indikator als die IMT für die Erkennung von frühen Gefäßschäden ist. Die prozentuelle Änderung der IMT von der Gruppe ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren (Rauchen und/oder BMI>25) zur Gruppe mit kardiovaskulären Risikofaktoren (Rauchen und/oder BMI>25) ist weniger deutlich als die prozentuelle Änderung des VFI von der Gruppe ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren (Rauchen und/oder BMI>25) zur Gruppe mit kardiovaskulären Risikofaktoren (Rauchen und/oder BMI>25). (Siehe Abbildung 6)

8.5 Schlussfolgerung

Diese Studie bietet dahingehend neue Information, dass veränderte funktionelle Eigenschaften der Gefäßwand der Arteria Carotis Communis mittels Ermittlung der Gefäßdehnbarkeit (über Querschnittsflächenänderung in der Systole und der Diastole) stärker von der gesunden Kontrolle abweichen als veränderte morphologische Eigenschaften mittels Messungen der Intima-Media-Dicke. Zusätzlich haben unsere Untersuchungen ergeben, dass starke Raucher die niedrigsten Werte (VFI=15%) der Gefäßdehnbarkeit aufweisen, gleich gefolgt von den Probanden und Probandinnen mit Bluthochdruck (VFI=17%).

VFI könnte Personen/Patienten und Patientinnen in eine kardiovaskuläre Risikogruppe oder „Gesundengruppe“ einteilen, vergleichbar mit der Verwendung der IMT, aber größere Studien sind erforderlich um dies zu bestätigen.

9. Literaturverzeichnis

1. Lüllmann-Rauch, R. *Taschenlehrbuch Histologie*. (Thieme, 2009).
2. Klinker, R., Pape, H.-C., Kurtz, A. & Silbernagl, S. *Physiologie*. (Thieme, 2009).
3. Mengden, T. & Predel, H. G. [The concept of early vascular aging - a story from EVA and ADAM]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* **136**, 2347 (2011).
4. Heitz, P. U., Böcker, W., Denk, H. & Moch, H. *Pathologie*. (Elsevier, 2008).
5. Kardiovaskuläre Erkrankung - DocCheck Flexikon. at http://flexikon.doccheck.com/de/Kardiovaskul%C3%A4re_Erkrankung
6. Gisele dos Santos Maria, Pegoraro Marina, Sandrini Fabiano & Macuco Emílio César. Risk Factors for the Development of Atherosclerosis in Childhood and Adolescence. *Arq Bras Cardio* 267 – 283 (2008). at http://www.scielo.br/pdf/abc/v90n4/en_v90n4a12.pdf
7. Griebler, R., Anzenberger, J. & Eisenmann, A. Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Österreich. *Bundesministerium für Gesundh.* III–VII (2014). at http://www.goeg.at/cxdata/media/download/berichte/hke_bericht_2015.pdf
8. Wilson, P. Estimation of cardiovascular risk in an individual patient without known cardiovascular disease. *Springer* **13**, (2014).
9. Wilson, P. *Overview of the risk equivalents and established risk factors for cardiovascular disease*. (2014). at <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-risk-equivalents-and-established-risk-factors-for-cardiovascular-disease?source=machineLearning&search=kardiovaskuläre+Krankheiten+Epidemiologie&selectedTitle=2~150§ionRank=1&anchor=H579647-H579647>
10. Nadja Chumaeva, 1,2 Mirka Hintsanen, 1 Niklas Ravaja, 3 Markus Juonala, 4 Olli T. Raitakari, 5,6 and Liisa Keltikangas-Järvinen 1,*. Chronic Stress and the Development of Early Atherosclerosis: Moderating Effect of Endothelial Dysfunction and Impaired Arterial Elasticity. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **6**, 2934–2949 (2009).
11. Selwaness, M. *et al.* Arterial Stiffness Is Associated With Carotid Intraplaque Hemorrhage in the General Population: The Rotterdam Study. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* ATVBAHA.113.302603– (2014). doi:10.1161/ATVBAHA.113.302603

12. Raghuv eer, G. Lifetime cardiovascular risk of childhood obesity. *Am. J. Clin. Nutr.* **91**, 1514S–1519S (2010).
13. Skilton, M. R. Intrauterine Risk Factors for Precocious Atherosclerosis. *Off. J. Am. Acad. Pediatr.* **121**, 570–574 (2008).
14. Doyon, A. *et al.* Carotid artery intima-media thickness and distensibility in children and adolescents: reference values and role of body dimensions. *Hypertension* **62**, 550–6 (2013).
15. Juonala, M. *et al.* Risk factors identified in childhood and decreased carotid artery elasticity in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation* **112**, 1486–93 (2005).
16. Herouvi, D., Karanasios, E., Karayianni, C. & Karavanaki, K. Cardiovascular disease in childhood: the role of obesity. *Eur. J. Pediatr.* (2013). at <<http://han.medunigraz.at/han/pubmed/link.springer.com/article/10.1007%2Fs00431-013-1932-8/fulltext.html#Sec1>>
17. Ferranti, S. & Newburger, J. *Risk factors and development of atherosclerosis in childhood.* (2014). at <http://www.uptodate.com/contents/risk-factors-and-development-of-atherosclerosis-in-childhood?topicKey=PEDS/5781&elapsedTimeMs=0&source=search_result&searchTerm=arteriosklerose+prädilektionsstellen&selectedTitle=6~150&view=print&displayedView=full>
18. Jin, Y. *et al.* Evaluation of carotid artery stiffness in obese children using ultrasound radiofrequency data technology. *J. Ultrasound Med.* **32**, 105–13 (2013).
19. Mackey, R. H., Venkitachalam, L. & Sutton-Tyrrell, K. Calcifications, arterial stiffness and atherosclerosis. *Adv. Cardiol.* **44**, 234–44 (2007).
20. Leigh Speer, A. M., Panossian, A. M. & Arkader, A. M. *Vascular Surgery.* (medscape, 2011). at <http://emedicine.medscape.com/vascular_surgery>
21. Perrotta, I. Ultrastructural features of human atherosclerosis. *Ultrastruct. Pathol.* **37**, 43–51 (2013).
22. Doonan, R. J. *et al.* Altered arterial stiffness and subendocardial viability ratio in young healthy light smokers after acute exercise. *PLoS One* **6**, e26151 (2011).

23. Beck, D. T., Martin, J. S., Casey, D. P. & Braith, R. W. Exercise training reduces peripheral arterial stiffness and myocardial oxygen demand in young prehypertensive subjects. *Am. J. Hypertens.* **26**, 1093–102 (2013).
24. Ziemann, S. J., Melenovsky, V. & Kass, D. A. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **25**, 932–43 (2005).
25. Schaumzelle. (2013). at <<https://de.wikipedia.org/wiki/Schaumzelle>>
26. Castellon X & Bogdanova V. Screening for subclinical atherosclerosis by noninvasive methods in asymptomatic patients with risk factors. *Dovepress* **2013:8**, 573 – 580 (2013).
27. Iwamoto, Y. *et al.* Intima-media thickness of brachial artery, vascular function, and cardiovascular risk factors. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **32**, 2295–303 (2012).
28. Nagele, W. & Nagele, J. Sonographie der Karotis-Intima-Media-Dicke. *Zeitschrift für Gefäßmedizin* **12**, 5–9 (2015).
29. Schmidt-Trucksäss A, Huonker M, Halle M, Dickhuth HH & Sandrock M. Einfluss der körperlichen Aktivität auf die Arterienwand . *Dtsch. Z. Sportmed.* 200–205 (2008). at <http://www.zeitschrift-sportmedizin.de/fileadmin/content/archiv2008/heft09/schmidt_trucksass_908_.pdf>
30. Bauer, M. *et al.* The effect of age and risk factors on coronary and carotid artery atherosclerotic burden in males—Results of the Heinz Nixdorf Recall Study. *J. Atheroscler. Res.* **205**, 595–602 (2009).
31. Paul, T. K. *et al.* Framingham risk score is associated with femoral artery intima-media thickness in asymptomatic young adults (the Bogalusa heart study). *Elsevier* **213**, 627–631 (2010).
32. Ferreira, I. *et al.* The metabolic syndrome, cardiopulmonary fitness, and subcutaneous trunk fat as independent determinants of arterial stiffness: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Arch. Intern. Med.* **165**, 875–82 (2005).
33. Andreae, S., Avelini, P. & Berg, M. *Lexikon der Krankheiten und Untersuchungen.* (Georg Thime Verlag, 2008). at <<http://han.medunigraz.at/han/9783131429629/ebooks.thieme.de/devviewerfm/public/junicom/viewer?isbn=9783131429629&page=1>>

34. Eigenbrodt, M. L. *et al.* B-mode ultrasound common carotid artery intima-media thickness and external diameter: cross-sectional and longitudinal associations with carotid atherosclerosis in a large population sample. *Cardiovasc. Ultrasound* **6**, 10 (2008).
35. Ziemann, S. J., Melenovsky, V. & Kass, D. A. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **25**, 932–43 (2005).
36. Şen, H. *et al.* The mechanical properties and stiffness of aorta in obese children. *Turk. J. Pediatr.* **55**, 309–314 (2013).
37. Sarkola, T. *et al.* Evolution of the arterial structure and function from infancy to adolescence is related to anthropometric and blood pressure changes. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **32**, 2516–24 (2012).
38. Tarnoki, A. D. *et al.* Association of body mass index with arterial stiffness and blood pressure components: a twin study. *Atherosclerosis* **229**, 388–95 (2013).
39. Aatola, H. *et al.* Simplified definitions of elevated pediatric blood pressure and high adult arterial stiffness. *Pediatrics* **132**, e70–6 (2013).
40. Russell, L. B., Valiyeva, E. & Carson, J. L. Effects of prehypertension on admissions and deaths: a simulation. *Arch. Intern. Med.* **164**, 2119–24 (2004).
41. Toplak, H., Mayer, G. & Traindl, O. Blutdruck: neue Richtlinien. *Österreichische Apothekenkammer* (2003). at <http://www.apotheker.or.at/internet/oeak/NewsPresse.nsf/ca4d14672a08756bc125697d004f8841/b4eddc64e4dcbdbec1256f2c005b8d8e?OpenDocument>
42. Hansen, M. L., Gunn, P. W. & Kaelber, D. C. Underdiagnosis of hypertension in children and adolescents. *JAMA* **298**, 874–9 (2007).
43. Sorof, J. M., Alexandrov, A. V., Cardwell, G. & Portman, R. J. Carotid Artery Intimal-Medial Thickness and Left Ventricular Hypertrophy in Children With Elevated Blood Pressure. *Pediatrics* **111**, 61–66 (2003).
44. Kudo, U. *et al.* Influence of obesity on blood pressure and arterial stiffness in the early teens. *Obes. Res. Clin. Pract.* **7**, e211–7
45. Pandit, D., Kinare, A., Chiplonkar, S., Khadilkar, A. & Khadilkar, V. Carotid arterial stiffness in overweight and obese Indian children. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* **24**, 97–102 (2011).

46. Stoner, L. & Sabatier, M. J. Use of ultrasound for non-invasive assessment of flow-mediated dilation. *J. Atheroscler. Thromb.* **19**, 407–421 (2012).
47. Kallio, K. *et al.* Decreased Aortic Elasticity in Healthy 11-Year-Old Children Exposed to Tobacco Smoke. *Off. J. Am. Acad. Pediatr.* **123**, 267–273 (2009).
48. Mancia, G. *et al.* 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* **34**, 2159–219 (2013).
49. Celik, A. *et al.* Increased aortic pulse wave velocity in obese children. *Turk Kardiyol Dern Ars.* **39**, 557–562 (2011).
50. Salonen, J. T. & Salonen, R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* **87**, II56–65 (1993).
51. Guven, B. *et al.* Arterial function and anatomy in obese children with cardiovascular risk factors. *Pediatr. Int.* **55**, 696–702 (2013).
52. Aggoun, Y., Szezepanski, I. & Bonnet, D. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events in children. *Pediatr. Res.* **58**, 173–8 (2005).
53. Mahmoud, M. Z. Sonography of common carotid arteries' intima: media thickness in the normal adult population in Sudan. *N. Am. J. Med. Sci.* **5**, 88–94 (2013).
54. c. arning. Gefäßscreening zur Schlaganfallprävention. *Radiologe* 783–790 (2013).
55. Jerome L. Fleg, M. C.-C. D. E. F. M. F. C.-C. K. B. M. N. F. V. B. M. M. F. J. A. B. P. M. A. C. M. P. S. C. M. M. D. W. K. M. F. M. S. M. M. M. W. R. M. Secondary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Older Adults. *Am. Hear. Assoc.* **128**, 2422–2446 (2013).
56. Classen, M., Diel, V. & Kochsiek, K. *Innere Medizin.* (Urban & Fischer, 2009).
57. Rieder, A. *Erster Österreichischer Adipositasbericht zeigt Handlungsbedarf.* *Österreichische Apothekerkammer* (2012). at <http://www.apotheker.or.at/internet/oeak/newspresse.nsf/04442998fb0751a2c1256a780042f3e9/b350d451f7415ddfc12571da00290f56!OpenDocument>

58. Elmadfa, I., Hasenegger, V. & Wagner, K. Österreichischer Ernährungsbericht 2012. *Bundesministerium für Gesundh.* (2012). at <<http://www.bmg.gv.at/cms/home/attachments/4/5/3/CH1048/CMS1348749794860/oeb12.pdf>>
59. Huynh, Q. *et al.* Relative contributions of adiposity in childhood and adulthood to vascular health of young adults. *Atherosclerosis* **228**, 259–64 (2013).
60. Ozari, H. O. *et al.* Are increased carotid artery pulsatility and resistance indexes early signs of vascular abnormalities in young obese males? *J. Clin. Ultrasound* **40**, 335–40
61. Dangardt, F., Chen, Y., Berggren, K., Osika, W. & Friberg, P. Increased rate of arterial stiffening with obesity in adolescents: a five-year follow-up study. *PLoS One* **8**, e57454 (2013).
62. Mangge, H. & März, W. STYJOBS (STyrian Juvenile OBesity Study) Eine Daten- und Materialressource zur Untersuchung von Präatherosklerose, Entzündung und metabolischen Veränderungen bei juveniler Adipositas. *Lipidjournal* 1–4 (2006). at <http://www.meduni-graz.at/images/content/file/themen/styjobs/lipidjournal_2006.pdf>
63. Davis, P. H., Dawson, J. D., Riley, W. A. & Lauer, R. M. Carotid Intimal-Medial Thickness Is Related to Cardiovascular Risk Factors Measured From Childhood Through Middle Age: The Muscatine Study. *J. Am. Heart Assoc.* **104**, 2815–2819 (2001).
64. Pandit, D. S., Khadilkar, A. V., Chiplonkar, S. A., Khadilkar, V. V. & Kinare, A. S. Arterial stiffness in obese children: Role of adiposity and physical activity. *Indian J Endocr Metab* **18**, 70–76 (2014).
65. Daniels, S. R. Obesity, vascular changes, and elevated blood pressure. *J. Am. Coll. Cardiol.* **60**, 2651–2 (2012).
66. Freedman, D. S., Dietz, W. H., Srinivasan, S. R. & Berenson, G. S. The Relation of Overweight to Cardiovascular Risk Factors Among Children and Adolescents: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* **103**, 1175–1182 (1999).
67. Raj, M. Obesity and cardiovascular risk in children and adolescents. *Indian J. Endocrinol. Metab.* **16**, 13–19 (2012).
68. Cooper, J. N. *et al.* Reductions in arterial stiffness with weight loss in overweight and obese young adults: potential mechanisms. *Atherosclerosis* **223**, 485–90 (2012).

69. Skiltona, M. R. *et al.* Weight gain in infancy is associated with carotid extra-medial thickness in later childhood. *Elsevier* **233**, 370–374 (2014).
70. Statistik Austria. *Aktueller Raucherstatus 2014*. (2014). at <http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/gesundheitsdeterminanten/rauchen/index.html#index2>
71. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. Tabakkonsum in Europa. *Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung* (2010). at <<http://www.rauchfrei-info.de/informieren/verbreitung-des-rauchens/raucherquote-in-europa/>>
72. Sockrider, M. & Rosen, J. *Prevention of smoking initiation in children and adolescents*. (2014). at <http://www.uptodate.com/contents/prevention-of-smoking-initiation-in-children-and-adolescents?source=search_result&search=smoking+epidemiology+europe&selectedTitle=2~150>
73. Gunes, T. *et al.* Influence of maternal smoking on neonatal aortic intima-media thickness, serum IGF-I and IGFBP-3 levels. *Eur. J. Pediatr.* **166**, 1039–1044 (2007).
74. Mahmud, A. & Feely, J. Effects of passive smoking on blood pressure and aortic pressure waveform in healthy young adults - influence of gender. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **57**, 37–43 (2003).
75. Guo, X., Oldham, M. J., Kleinman, M. T., Phalen, R. F. & Kassab, G. S. Effect of cigarette smoking on nitric oxide, structural, and mechanical properties of mouse arteries. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **291**, H2354–61 (2006).
76. Juonala, M., Magnussen, C. & Raitakari, O. T. Parental smoking produces long-term damage to vascular function in their children. *Curr. Opin. Cardiol.* **28**, 569–574 (2013).
77. Gall, S. *et al.* Exposure to parental smoking in childhood or adolescence is associated with increased carotid intima-media thickness in young adults: evidence from the Cardiovascular Risk in Young Finns study and the Childhood Determinants of Adult Health Study. *Eur. Heart J.* 1–8 (2014). at <<http://han.medunigraz.at/han/pubmed/eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2014/03/03/eurheartj.ehu049.long>>
78. Geerts, C. C., Bots, M. L., Van der Ent, C. K., Grobbee, D. E. & Uiterwaal, C. S. P. M. Parental Smoking and Vascular Damage in Their 5-year-old Children. *Off. J. Am. Adademy Pediatr.* **129**, 45–54 (2011).

79. Baldassarre, D. *et al.* Effects of Timing and Extent of Smoking, Type of Cigarettes, and Concomitant Risk Factors on the Association Between Smoking and Subclinical Atherosclerosis. *J. Am. Heart Assoc.* 1991–1998 (2009). at <http://han.medunigraz.at/han/pubmed/stroke.ahajournals.org/content/40/6/1991.long>
80. JB-Medical e.K. – Prävention und Medizintechnik - Die Messparameter. at <http://www.jb-medical.de/produkte-medizintechnik/mobil-o-graph-24h-pwapulswellenanalyse/die-messparameter/>
81. Mahmud, A. & Feely, J. Effect of Smoking on Arterial Stiffness and Pulse Pressure Amplification. *Hypertension* **41**, 183–187 (2002).
82. Kaplan, N. & Domino, F. *Overview of hypertension in adults.* (2014). at <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-hypertension-in-adults?source=machineLearning&search=seventh+Joint+National+Committee&selectedTitle=2~150§ionRank=3&anchor=H2-H2>
83. Falkner, B. & Daniels, S. R. Summary of the Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Hypertension* **44**, 387–8 (2004).
84. Aatola, H. *et al.* Lifetime risk factors and arterial pulse wave velocity in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study. *Hypertension* **55**, 806–11 (2010).
85. Bots, M. L. *et al.* Common Carotid Intima-Media Thickness Measurements Do Not Improve Cardiovascular Risk Prediction in Individuals With Elevated Blood Pressure. *J. Am. Heart Assoc.* **63**, 1173–1181 (2014).
86. Weber, T. *et al.* Pulswellengeschwindigkeit, zentraler Blutdruck und Augmentationsindex – „neue“ Parameter zur Beschreibung eines Endorganschadens der arteriellen Strombahn bei Hypertonie. *J. für Hypertonie* **12**, 7–13 (2008).
87. Lang, F. & Lang, P. *Basiswissen Physiologie.* (Springer Verlag, 2007).
88. Nosova, E. V *et al.* Short-term physical inactivity impairs vascular function. *J. Surg. Res.* **190**, 672–82 (2014).
89. Baldassarre, D. *et al.* Effects of timing and extent of smoking, type of cigarettes, and concomitant risk factors on the association between smoking and subclinical atherosclerosis. *Stroke.* **40**, 1991–8 (2009).

10. Anhang

1. Anhang: Fragebogen Version 2, 02.01.2016 Pilotstudie zur Untersuchung der Gefäßdehnbarkeit der Carotiden	68
2. Anhang: Projektplan	72
3. Anhang: Charts	85
4. Anhang: Publikationen die währenddessen entstanden sind	87

1. Anhang: Fragebogen Version 2, 02.01.2016 Pilotstudie zur Untersuchung der Gefäßdehnbarkeit der Carotiden

Fragebogen für Diplomarbeit von Clarina Wieser (Tel: 0699/10424128)

Betreuer: Univ. Prof. Dr. Sorantin (Facharzt für Kinderheilkunde und Radiologie)

Fragebogen für die Pilotstudie zur Untersuchung der Gefäßdehnbarkeit der Carotiden bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Rauchen und/oder Adipositas als kardiovaskuläre Risikofaktoren

Guten Tag,

Vielen Dank, dass Sie sich Zeit nehmen diese Fragen zu beantworten.

1.)Name

2.) Wie alt sind Sie?

3.) Geben Sie bitte Ihr Körpergewicht in kg an.

4.) Geben Sie bitte Ihre Körpergröße in cm an.

5.) Wie oft/viel trinken Sie Alkohol?

- Täglich; Menge :

 - Bier
 - Wein
 - Spirituosen

- > 3 mal pro Woche; Menge:

 - Bier
 - Wein
 - Spirituosen

- 1 mal pro Woche; Menge:

 - Bier
 - Wein
 - Spirituosen

- 1 mal pro Monat; Menge:

 - Bier
 - Wein
 - Spirituosen

- Nie

6.) Rauchen Sie?

- Ja, täglich
Seit wie vielen Jahren? :

 - Wie viele Zigaretten / Tag? :

- Gelegentlich
- Habe früher geraucht, aber aufgehört
Wie viele Jahre haben Sie geraucht? :

 - Wie viele Zigaretten / Tag? :

- Nie

7.) Leiden Sie an Bluthochdruck?

- Ja

Seit wann? :

- Systolischer Blutdruck ohne Therapie:
- Diastolischer Blutdruck ohne Therapie

Welche Medikamente nehmen Sie? :

Heutiger Blutdruck: systolisch:mmHg,
diastolisch:..... mmHg

- Nein
- Weiß ich nicht

8.) Leiden Sie an einer Fettstoffwechselstörung?

- Ja
 - Cholesterinerhöhung
 - Blutfetterhöhung

Kennen Sie Ihre Werte? :

- Nein
- Weiß ich nicht

9.) Leiden Sie an einer Zuckerkrankheit (Diabetes)?

- Ja

Müssen Sie eine Zuckerdiät einhalten?

- Ja
- Nein

Spritzen Sie Insulin?

- Ja
- Nein

Nehmen Sie Medikamente wegen Diabetes? Wenn ja, welche?

- Ja :
- Nein

- Nein
- Weiß ich nicht

10.) Wie oft betreiben Sie Sport?

- Täglich
- Ca. 4-5 mal pro Woche
- Ca. 2-3 mal pro Woche
- 1 mal pro Woche

1 mal pro Monat

Welche Sportart? :

Nie

2. Anhang: Projektplan - Studienprotokoll Version 1, 02.01.2016
Untersuchung der Gefäßdehnbarkeit der Carotiden

Studienprotokoll

Pilotstudie zur Untersuchung
der Gefäßdehnbarkeit der Carotiden
bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen
mit Rauchen und/oder Adipositas als
kardiovaskuläre Risikofaktoren

Arbeit zum Start einer Diplomarbeit

Vorgelegt von:

Clarina Wieser

Matrikelnummer: 0917071

Betreuer: Herr Univ. Prof. Dr. Sorantin

Inhaltsverzeichnis

1. Hintergrund	75
2. Medizinische Fakten	76
3. Bisherige Untersuchungen	78
4. Hypothesen	79
4.1. Nullhypothese	79
4.2. Alternativhypothese	79
5. Patienten und Methoden	79
5.1. Rekrutierungsverfahren	79
5.2. Einschlusskriterien	79
5.3. Ausschlusskriterien	80
5.4. Ablauf/Untersuchungsmethodik	80
5.5. Statistische Auswertung	80
6. Studiendesign	81
6.1. Teil I – Datenerhebung	81
6.2. Teil II – Datenauswertung	81
7. Definitionen aller (Merkmale bzw.) Messgrößen	81
8. Beschreibung und Diskussion der potentiellen Störeinflüsse und Maßnahmen zu deren Kontrolle in der Studiendurchführung und/oder in der Auswertung	82
9. Planung des Studiumfanges und Angabe der Bedingungen für die Beendigung der Studie sowie gegebenenfalls vorgesehene Möglichkeiten zu Anpassungen/Änderungen des Studien-Designs im Studienverlauf	83
10. Ethik und Datenschutz	82
11. Beschreibung des geplanten Qualitätsmanagements	82
12. Literatur	83

1. Hintergrund

Schon Thomas Sydenham (17. Jhd) sagte: „Man ist so alt, so alt die eigenen Gefäße sind.“

Kardiovaskuläre Erkrankungen nehmen ihren Ausgang vom Gefäßsystem und/oder Herzen. Vor allem gehören dazu in erster Linie Erkrankungen, welche durch Arteriosklerose verursacht werden. („Kardiovaskuläre Erkrankung - DocCheck Flexikon,” n.d.) Arteriosklerose bezeichnet Erkrankungen der Arterien, bei denen die Wände der arteriellen Blutgefäße mit Fett und Bindegewebe umgebaut werden. Die WHO verwendet den Begriff „Atherosklerose“ für diesen Prozess. Bei Atherosklerose treten Plaques auf, die aus nekrotischen Zellen, Fetten und Cholesterin-Kristallen bestehen. Diese Plaques können zu Stenosen, zu einer Embolisation und zu einer Thrombose führen. Atherosklerose hat einige Prädilektionsstellen, darunter auch die Arteria Carotis. (Leigh Speer, Panossian, & Arkader, 2011)

Arteriosklerose macht sich v.a. durch die arterielle Verschlusskrankheit bemerkbar (AVK). An den Extremitäten ist das die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), im Gehirn führt eine kurzfristige Durchblutungsstörung zu einer transitorisch ischämischen Attacke (TIA), beim Herzen kommt es zur koronaren Herzkrankheit (KHK) und an der Aorta kann ein Aortenaneurysma entstehen. (Andreae, Avelini, & Berg, 2008)

Kardiovaskuläre Krankheiten gehören zu den Haupttodesursachen sowohl in Ländern der Ersten, als auch der Dritten Welt. (Gisele dos Santos Maria, Pegoraro Marina, Sandrini Fabiano, & Macuco Emilio César, 2008) Obwohl klinische Komplikationen von Atherosklerose, wie z.B. ein Myokard-Infarkt oder Schlaganfall, erst im mittleren oder späteren Alter auftreten, hat sich gezeigt, dass der atherosklerotische Prozess bereits im Kindes- und Jugendalter beginnt. (Herouvi, Karanasios, Karayianni, & Karavanaki, 2013)

Schon adipöse Jugendliche haben vermehrt kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie Fettstoffwechselstörungen, Insulinresistenzsyndrom, Bluthochdruck sowie ein vorwiegend sitzender Lebensstil und damit assoziierter Lebensstilfaktor wie z.B. Tabakkonsum, weshalb solche Populationen frühzeitig auf Gefäßveränderungen gescreent werden sollten. (Raghuveer, 2010)

Die Prävalenz verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren zu haben ist bei Personen mit Gefäßveränderungen höher als in Vergleichsgruppen ohne, wobei es verschiedene Risikofaktoren gibt: Niedrigeres HDL-Cholesterin, erhöhter systolischer Blutdruck, Tabakkonsum, Diabetes mellitus, vorangegangener Myokard-Infarkt und Schlaganfall, etc. (Selwaness et al., 2014). (siehe weiters: Framingham-Kriterien)

Das Hauptziel für die sekundäre Prävention von atherosklerotischen kardiovaskulären Krankheiten sowohl bei älteren, als auch bei jüngeren Patienten und Patientinnen ist somit die Verhinderung oder die Verzögerung von klinischen Ereignissen (wie ein Myokardinfarkt, ein Schlaganfall, eine Ischämie an den Extremitäten, etc.). Somit erhöht sich nicht nur die Lebensqualität, sondern mindert auch jährliche Gesundheitskosten zugunsten der gesamten Bevölkerung. (Jerome L. Fleg, 2013)

2. Medizinische Fakten

Kalkablagerungen in Gefäßen können sowohl in der Tunica intima (Intima), als auch in der Tunica media (Media) auftreten. Die Verkalkung der Intima wird durch Lipid-Akkumulationen, Entzündung, Fibrose und schließlich mit der Bildung von Plaques charakterisiert. Kalk in der Media, d.h. Alters- und metabolisch bedingte strukturelle Veränderungen in der Arterienwand, gehen mit einer Erhöhung der Steifigkeit der Arterien einher. (Mackey, Venkitachalam, & Sutton-Tyrrell, 2007)

Die Intima-Media Dicke (IMT) zeigt sich in der Entwicklung und im Verlauf der Arteriosklerose als ein Hoch-Risiko-Marker für kardiovaskuläre Ereignisse. Eine Erhöhung der IMT steht signifikant in Zusammenhang mit Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Diabetes, Rauchen, hoher Body-Mass Index und Fettstoffwechselstörungen (Castellon X & Bogdanova V, 2013), außerdem mit dem Framingham-Risiko-Score, ein kardiovaskulärer Risiko-Index für Herzinfarkte. (Iwamoto et al., 2012). Bei der Manifestation von Arteriosklerose weisen Messungen der IMT strukturelle Veränderungen in der Arterie nach, welche meist in der Arteria Carotis oder Arteria Femoralis aufgezeigt werden. (Iwamoto et al., 2012)

Des Weiteren sind kardiovaskuläre Risikofaktoren auch mit Veränderungen des Durchmessers der Gefäße assoziiert, deshalb kann man solche Parameter wie die IMT und den Gefäßdurchmesser von Arterien für das spätere kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko heranziehen. (Eigenbrodt et al., 2008) Eine weitere Studie belegt, dass zusätzlich zur IMT eine verminderte flussmedierte Vasodilatation ein unabhängiges Anzeichen für kardiovaskuläre Erkrankungen ist. (Iwamoto et al., 2012)

Ebenfalls wurde in der Wissenschaft belegt, dass ein erhöhter Gefäßwiderstand sogar ein charakteristisches Merkmal von jungen übergewichtigen Personen ist. (Ozari et al., n.d.) Andere Forschungen fanden heraus, dass Adipositas im Kindesalter sowohl mit einer Erhöhung der IMT, als auch mit einer Erhöhung der arteriellen Steifigkeit im Erwachsenenalter assoziiert ist. (Huynh et al., 2013). Diese Studie sagt außerdem, dass während die IMT maßgeblich durch Übergewicht im Kindesalter und frühen Erwachsenenalter beeinflusst wird, die Steifigkeit der Arterien vor allem vom momentanen Übergewicht und dem Ausmaß des weiteren Anstiegs des Körpergewichts zwischen Kindesalter und Erwachsenenalter abhängt. (Huynh et al., 2013) Weitere Untersuchungen an Arterien zeigten, dass sich von der frühen Jugend bis ins Erwachsenenalter die Arteriensteifigkeit generell erhöht, aber durch Adipositas im Kindes/Jugendalter verstärkt wird. (Dangardt, Chen, Berggren, Osika, & Friberg, 2013). Eine Studie an der Universitätsklinik in Graz belegte, dass bei adipösen Jugendlichen bereits im frühen Durchschnittsalter von 13 Jahren eine verbreiterte Intima-Media Dicke der Arteria Carotis Communis, als Ausdruck von präatherosklerotischen Veränderungen, aufgezeigt werden kann. (Mangge & März, 2006) Weiters gibt es Untersuchungen, welche belegen, dass daneben noch die Arteriensteifigkeit, die Pulswellengeschwindigkeit und der Blutdruck bei adipösen Kindern signifikant höher sind, als bei normalgewichtigen. (Pandit, Kinare, Chiplonkar, Khadilkar, & Khadilkar, 2011)

Im frühen bis mittleren Erwachsenenalter erhöhen sich systolischer und diastolischer Blutdruck, als Folge von erhöhtem Gefäßwiderstand und erhöhter Pulswellengeschwindigkeit, beide Parameter die u.a. durch Übergewicht zusätzlich negativ beeinflusst werden. (Daniels, 2012) Laut einer Studie kann die Pulswellengeschwindigkeit sogar als wichtiger Marker für die Evaluierung von frühen funktionellen Veränderungen der Arteria Carotis bei Kindern und Erwachsenen herangezogen werden. (Pandit et al., 2011)

Untersuchungen der Arteria Carotis Communis mittels Sonographie und Messungen der IMT kann bei Jugendlichen mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko einen frühzeitigen Anfang von Gefäßkrankheiten aufzeigen.(Raghuvver, 2010) Die Duplexsonographie der Arteria Carotis ist zudem sehr zuverlässig, hat keine Strahlenbelastung und ist nicht invasiv. (Mahmoud, 2013) Die Sonographie der Gefäßwand ist so sensitiv, dass man sogar schon sehr frühe Veränderungen erkennen kann. Somit wird diskutiert, ob man sogar schon junge Personen mit kardiovaskulären Risikofaktoren zu regelmäßigen Verlaufskontrollen auffordern soll (C. Arning, 2013), da Veränderungen der arteriellen Gefäßdehnbarkeit die strukturelle und funktionelle Gesundheit der arteriellen Blutgefäße reflektieren könnten (Herouvi et al., 2013), obwohl es zu letzterem leider noch nur sehr wenige Forschungen gibt.

3. Bisherige Untersuchungen

Es gibt bislang nur wenige Studien, die die Dehnbarkeit der Gefäße in Gefäßuntersuchungen einschließen wie z.B. eine Untersuchungen von Ozari et al., n.d., bei welcher herauskam, dass eine verringerte Gefäßdehnbarkeit und eine erhöhte vaskuläre Elastizität charakteristische Merkmale von jungen, übergewichtigen Personen sind, unabhängig von und zusätzlich zu kardiovaskulären Risikofaktoren. Auch Forschungen von Dangardt, Chen, Berggren, Osika, & Friberg, 2013 belegen, dass die Arteriensteifigkeit (gleichzusetzen mit einer Dehnbarkeitsveränderung) durch Übergewicht im Kindesalter verstärkt wird. Eine Studie von Pandit, Kinare, Chiplonkar, Khadilkar, & Khadilkar, 2011 belegt, dass zusätzlich zur Erhöhung der arteriellen Steifigkeit und Elastizität die Pulswellengeschwindigkeit und der Blutdruck bei übergewichtigen Kindern signifikant ansteigt, im Vergleich zu normalgewichtigen Kindern. Untersuchungen von Selwaness et al., 2014 weisen nach, dass eine erhöhte Pulswellengeschwindigkeit, welche zu den Indikatoren der arteriellen Steifigkeit zählt, mit dem Vorhandensein von atherosklerotischen Plaques in der Ateria Carotis assoziiert ist.

Keine Daten gibt es über Studien, die gesondert Dehnbarkeitsveränderungen von Arterien untersucht haben. Hingegen gibt es einige Untersuchungen zur Intima-Media Dicke bei Populationen mit kardiovaskulären Risikofaktoren, deshalb wäre zu erwarten, dass bei Risiko-Patienten eine Dehnbarkeitsveränderung der Gefäße vorhanden ist.

4. Hypothesen

4.1. Nullhypothese

Dehnbarkeitsveränderungen der Arteria Carotis Communis sind bei kardiovaskulären Risikofaktoren wie Tabakkonsum und/oder Adipositas ($\text{BMI} \geq 25$) mittels Sonographie nicht früher nachweisbar als die Zunahme der Intima-Media Dicke.

4.2. Alternativhypothese

Dehnbarkeitsveränderungen der Arteria Carotis Communis sind bei kardiovaskulären Risikofaktoren wie Tabakkonsum und/oder Adipositas ($\text{BMI} \geq 25$) mittels Sonographie früher nachweisbar als die Zunahme der Intima-Media Dicke.

5. Patienten und Methoden

5.1. Rekrutierungsverfahren

Die Personen werden persönlich kontaktiert und gefragt, ob sie Interesse hätten, an dieser klinischen Studie teilzunehmen. Bei Bejahung werden die relevanten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft und ein Termin für die Untersuchung wird vereinbart.

5.2. Einschlusskriterien

Das Probandenkollektiv besteht aus 2 Gruppen. Insgesamt nehmen 30 Personen an dieser Pilotstudie teil.

Probandenkollektiv I: 15 Personen zwischen 18 und 35 Jahren ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren (Nikotin und/oder Adipositas)

Probandenkollektiv II: 15 Personen zwischen 18 und 35 Jahren mit kardiovaskulären Risikofaktoren (Nikotin und/oder Adipositas)

5.3. Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen werden alle Schwangeren. Für alle Probandinnen, die nicht schwanger sind, gibt es keine Risiken, Beschwerden und Begleiterscheinungen, da es für die Ultraschalluntersuchung auch keine Kontraindikationen gibt.

5.4. Ablauf/Untersuchungsmethodik

Unter der Leitung von Prof. Sorantin werden die Probanden und Probandinnen einzeln untersucht, es werden insgesamt 30 Probanden und Probandinnen daran teilnehmen.

Die geplante Dauer der Teilnahme für die Probanden und Probandinnen beträgt ca. 60 Minuten in der die Ausfüllung des Fragebogens, die ausführliche Aufklärung über die Untersuchung, die Blutdruckmessung und die Sonographie der Carotiden erfolgen.

Die Untersuchungen finden an der Klinischen Abteilung der Kinderradiologie-Universitätsklinik für Radiologie Graz statt.

Für diese klinische Studie werden folgende Untersuchungen durchgeführt: Mittels eines Fragebogens werden Alter, Größe, Framinghamkriterien (Gewicht, bekannte Zuckerkrankheit sowie Fettstoffwechselstörungen) ("Cardiovascular Disease |Risk | Framingham Heart Study," n.d.), Rauch- und Alkoholkonsum und die sportliche Aktivität bestimmt. Der Blutdruck wird mittels Blutdruckmanschette gemessen. Danach wird die Ultraschalluntersuchung der Halsgefäße durchgeführt.

5.5. Statistische Auswertung

Die erhobenen metrischen Ultraschall-Parameter werden mit der Statistiksoftware SPSS analysiert. Mit einem t-Test für unabhängige Stichproben werden die Mittelwerte der zwei Gruppen verglichen und die Ergebnisse anhand von Maßzahlen, Tabellen und/oder Graphiken veranschaulicht. Außerdem wird die statistische Signifikanz bestimmt.

6. Studiendesign

6.1. Teil I - Datenerhebung

Mittels eines Fragebogen werden Körpergewichts, Größe, Framingham Kriterien (Gewicht, bekannte Zuckerkrankheit sowie Fettstoffwechselstörungen) (“Cardiovascular Disease | Risk | Framingham Heart Study,” n.d.), Rauch- und Alkoholkonsum und die sportliche Aktivität bestimmt, sowie der Blutdruck mittels Blutdruckmanschette gemessen.

Die IMT wird mittels B-Mode-Sonographie vermessen. Ermittlung der Dehnbarkeit der Arteria Carotis Communis (Vessel-Flexibility-Index, VFI): mittels Flächenberechnung des sich ändernden Querschnitts des Gefäßes in Systole/Diastole; Die Fläche des Gefäßquerschnitts wird mathematisch mit der Flächeninhaltsformel einer Ellipse berechnet und die Querschnittsflächenänderung wird folglich bestimmt. (Fläche des kleinsten Gefäßquerschnitt/ Fläche des größten Gefäßquerschnitt*100) Die prozentuelle Änderung entspricht somit der Gefäßdehnbarkeit. Der Durchmesser wird mittels M-Mode Technik bestimmt. Der Blutdruck wird mit einer Blutdruckmanschette erhoben.

6.2. Teil II - Datenauswertung

Der zweite Teil ist eine Korrelationsforschung mit einer gerichteten Zusammenhangshypothese, ob also ein Zusammenhang zwischen Gefäßdehnbarkeit mit Rauchen und/oder Adipositas besteht. Die Gruppen werden bezüglich Alter, Geschlecht, BMI und Rauchverhalten gemacht. Im zweiten Teil gibt es somit mehrere Vergleichsgruppen. Die Vergleiche werden mittels t-Test durchgeführt.

7. Definitionen aller (Merkmale bzw.) Messgrößen

Hauptzielgröße: Gefäßdehnbarkeit (errechnet anhand der prozentuellen Änderung der Querschnittsfläche der Arteria Carotis Communis von der Systole zur Diastole.)

Weitere Größen: Intima-Media Dicke

Messverfahren: Sonographie, verwendet werden Linearschallköpfe zwischen 5 und 12 MHz.

Erhebungsverfahren: Probanden und Probandinnen befinden sich in liegender Position, Beginn mit der rechten Seite, Darstellung der Arteria Carotis Communis im Querschnitt und Messung des maximalen Gefäßdurchmessers in der Systole und des minimalen Gefäßdurchmesser in der Diastole, danach Darstellung desselben Gefäßes im Längsschnitt nach kaudal bis zum Truncus brachiocephalicus auf der rechten Seite und bis zur Arteria subclavia sinistra auf der linken Seite, nach kranial erfolgt der Längsschnitt bis zur Bifurkation. Danach erfolgt die Messung der Intima-Media-Dicke. Alle Messungen erfolgen dreifach. Die quantitative Auswertung der Daten erfolgt mit der Software am Ultraschallgerät bzw. nach Export der Bilder im DICOM Format mittels Radiant Viewer (www.radiantviewer.com)

8. Beschreibung und Diskussion der potentiellen Störeinflüsse und Maßnahmen zu deren Kontrolle in der Studiendurchführung und/oder in der Auswertung

Die potentiellen Störeinflüsse werden in dieser Forschungsstudie vom Untersucher/Inselbst verursacht. Diese reichen vom Selektionsbias über den Informationsbias (uneinheitliche Beobachtungen) bis zum systematischen Erfassungsfehler(Messfehler) – letzterer sollte durch die Verwendung von dreifachen Messungen minimiert werden.

9. Planung des Studienumfanges und Angabe der Bedingungen für die Beendigung der Studie sowie gegebenenfalls vorgesehene Möglichkeiten zu Anpassungen/Änderungen des Studien-Designs im Studienverlauf

Die Studie wird beendet sobald die Anzahl der eingebrachten Probanden und Probandinnen erfüllt wurde. Eventuell wird die Studie früher beendet, wenn z.B. schon nach der halben Anzahl der Probanden und Probandinnen, die vorher festgesetzt wurde, deutliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ersichtlich sind.

10. Ethik und Datenschutz

Jeder Proband wird vorher über die Untersuchung aufgeklärt, es erfolgt eine Zustimmung zur Weitergabe der erhobenen Daten. Die Daten werden alle anonymisiert. Die Probanden und Probandinnen werden außerdem über das Aufbewahren der Originalunterlagen, sowie über Widerrufsrecht zur Verwendung der Daten aufgeklärt.

11. Beschreibung des geplanten Qualitätsmanagements

Es wird darauf geachtet, dass die Rekrutierungsrate erreicht wird, die Ein- und Ausschlusskriterien eingehalten werden, außerdem die Anonymisierung beachtet und die korrekte und vollständige Dokumentation der Messgrößen gemacht wird.

12. Literatur

- Andreae, S., Avelini, P., & Berg, M. (2008). *Lexikon der Krankheiten und Untersuchungen*. (C. Grützner, Ed.) (2. Auflage., p. 101). Stuttgart: Georg Thime Verlag. Retrieved from <http://han.medunigraz.at/han/9783131429629/ebooks.thieme.de/devviewerfm/public/junicom/viewer?isbn=9783131429629&page=1>
- Castellon X, & Bogdanova V. (2013). Screening for subclinical atherosclerosis by noninvasive methods in asymptomatic patients with risk factors. *Dovepress, 2013:8*(Clinical Interventions in Aging), 573 – 580. Retrieved from Cardiovascular Disease | Risk | Framingham Heart Study. (n.d.). Retrieved February 25, 2014, from <http://www.framinghamheartstudy.org/risk-functions/cardiovascular-disease/10-year-risk.php>
- Daniels, S. R. (2012). Obesity, vascular changes, and elevated blood pressure. *Journal of the American College of Cardiology, 60*(25), 2651–2. doi:10.1016/j.jacc.2012.09.030
- Gisele dos Santos Maria, Pegoraro Marina, Sandrini Fabiano, & Macuco Emílio César. (2008). Risk Factors for the Development of Atherosclerosis in Childhood and Adolescence. *Arq Bras Cardio, 267* – 283. Retrieved from http://www.scielo.br/pdf/abc/v90n4/en_v90n4a12.pdf
- Herouvi, D., Karanasios, E., Karayianni, C., & Karavanaki, K. (2013). Cardiovascular disease in childhood: the role of obesity. *European Journal of Pediatrics*. Retrieved from <http://han.medunigraz.at/han/pubmed/link.springer.com/article/10.1007%2Fs00431-013-1932-8/fulltext.html#Sec1>
- Huynh, Q., Blizzard, L., Sharman, J., Magnussen, C., Schmidt, M., Dwyer, T., & Venn, A. (2013). Relative contributions of adiposity in childhood and adulthood to vascular health of young adults. *Atherosclerosis, 228*(1), 259–64. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.02.022
- Iwamoto, Y., Maruhashi, T., Fujii, Y., Idei, N., Fujimura, N., Mikami, S., ... Higashi, Y. (2012). Intima-media thickness of brachial artery, vascular function, and cardiovascular risk factors. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 32*(9), 2295–303. doi:10.1161/ATVBAHA.112.249680
- Jerome L. Fleg, (2013). Secondary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Older Adults. *American Heart Association, 128*, 2422–2446. Retrieved from <http://circ.ahajournals.org/content/128/22/2422.full>
- Kardiovaskuläre Erkrankung - DocCheck Flexikon. (n.d.). Retrieved February 06, 2014, from http://flexikon.doccheck.com/de/Kardiovaskuläre_Erkrankung
- Leigh Speer, A. M., Panossian, A. M., & Arkader, A. M. (2011). *Vascular Surgery*. (M. Vincent Lopez Rowe, Ed.). medscape. Retrieved from http://emedicine.medscape.com/vascular_surgery

- Mackey, R. H., Venkitachalam, L., & Sutton-Tyrrell, K. (2007). Calcifications, arterial stiffness and atherosclerosis. *Advances in Cardiology*, *44*, 234–44. doi:10.1159/000096744
- Ozari, H. O., Oktenli, C., Celik, S., Tangi, F., Ipcioglu, O., Terekeci, H. M., ... Nalbant, S. (n.d.). Are increased carotid artery pulsatility and resistance indexes early signs of vascular abnormalities in young obese males? *Journal of Clinical Ultrasound : JCU*, *40*(6), 335–40. doi:10.1002/jcu.21927
- Pandit, D., Kinare, A., Chiplonkar, S., Khadilkar, A., & Khadilkar, V. (2011). Carotid arterial stiffness in overweight and obese Indian children. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism : JPEM*, *24*(1-2), 97–102. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21528825>
- Raghuveer, G. (2010). Lifetime cardiovascular risk of childhood obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *91*(5), 1514S–1519S. doi:10.3945/ajcn.2010.28701D
- Selwaness, M., van Den Bouwhuijsen, Q., Mattace-Raso, F. U. S., Verwoert, G. C., Hofman, A., Franco, O. H., ... Wentzel, J. J. (2014). Arterial Stiffness Is Associated With Carotid Intraplaque Hemorrhage in the General Population: The Rotterdam Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *ATVBAHA.113.302603–*. doi:10.1161/ATVBAHA.113.302603

3. Anhang: Charts

1. Tabelle: Alter, BMI, Rauchen, Alkohol, Bluthochdruck

Proband	Alter	BMI	Rauchen	Alkohol	Bluthochdruck
Nr.1	28	17	nein	wenig	nein (100/60)
Nr.2	25	19	nein	sehr wenig	nein (120/85)
Nr.3	26	21	ja (18py)	sehr wenig	nein
Nr.4	27	22	nein	wenig	nein
Nr.5	21	29	ja (gelegentlich)	wenig	nein
Nr.6	23	21	nein	wenig	leichte Hypertonie
Nr.7	24	22	nein	sehr wenig	nein
Nr.8	20	29	nein	sehr wenig	ja (135/95)
Nr.9	22	22	nein	nie	nein(110/55)
Nr.10	27	27	ja (5py)	taglich	ja (135/75)
Nr.11	28	21	nein	wenig	nein (100/60)
Nr.12	24	20	nein	wenig	nein (110/70)
Nr.13	19	26	ja (2,5py)	oft	nein (125/75)
Nr.14	19	20	ja (1py)	oft	ja (130/90)
Nr.15	24	21	nein	sehr wenig	nein (120/85)
Nr.16	35	23	nein	sehr wenig	nein
Nr.17	25	25	nein	oft	nein (110/75)
Nr.18	25	20	nein	nie	nein (100/60)
Nr.19	24	28	ja (4,5py)	sehr wenig	ja (140/90)
Nr.20	25	26	nein	sehr wenig	nein (125/85)
Nr.21	28	23	ja (8py)	wenig	nein (110/80)
Nr.22	20	20	nein (9py)	oft	nein (120/80)
Nr.23	21	25	ja(3py)	wenig	nein(125/85)
Nr.24	23	20	ja(2py)	sehr wenig	nein(110/70)
Nr.25	22	22	ja(3py)	wenig	nein(120/75)
Nr.26	22	22	ja (3py)	wenig	nein(125/80)
Nr.27	24	18	nein	sehr wenig	nein(110/65)
Nr.28	23	21	nein	nie	nein(115/70)
Nr.29	22	20	ja(1,2py)	sehr wenig	nein(120/60)oft
Nr.30	22	17	ja (gelegentlich)	sehr wenig	nein(120/70)
Nr.31	24	22	ja(gelegentlich)	sehr wenig	nein(125/65)

2. Tabelle: Sport, Diabetes, Fettstoffwechselstörung, Gefäßdehnbarkeit, IMT

Proband	Sport	Diabetes	Fettstoffwechselstörung	Gefäßdehnbarkeit	IMT
Nr.1	mäßig	nein	nein	19%	0,4
Nr.2	oft	nein	nein	20%	0,4
Nr.3	täglich	nein	nein	11%	0,5
Nr.4	oft	nein	nein	20%	0,4
Nr.5	oft	nein	nein	16%	0,5
Nr.6	sehr oft	nein	nein	22%	0,5
Nr.7	sehr oft	nein	nein	25%	0,5
Nr.8	oft	nein	nein	20%	0,5
Nr.9	täglich	nein	nein	26%	0,35
Nr.10	mäßig	nein	nein	14%	0,45
Nr.11	mäßig	nein	nein	19%	0,4
Nr.12	sehr oft	nein	nein	21%	0,4
Nr.13	oft	nein	nein	17%	0,5
Nr.14	oft	nein	nein	20%	0,6
Nr.15	oft	nein	nein	20%	0,4
Nr.16	mäßig	nein	nein	16%	0,45
Nr.17	sehr oft	nein	nein	16%	0,5
Nr.18	oft	nein	nein	20%	0,4
Nr.19	mäßig	nein	nein	15%	0,6
Nr.20	oft	nein	nein	16%	0,45
Nr.21	mäßig	nein	nein	21%	0,45
Nr.22	mäßig	nein	nein	27%	0,45
Nr.23	wenig	nein	nein	19%	0,55
Nr.24	mäßig	nein	nein	20%	0,5
Nr.25	oft	nein	nein	16%	0,5
Nr.26	oft	nein	nein	15%	0,4
Nr.27	oft	nein	nein	30%	0,4
Nr.28	oft	nein	nein	22%	0,4
Nr.29	oft	nein	nein	18%	0,4
Nr.30	sehr oft	nein	nein	19%	0,45
Nr.31	täglich	nein	nein	17%	0,45

4. Anhang: Publikationen die währenddessen entstanden sind

Wir durften unsere Studie am ESPR 2015 (European Society of Paediatric Radiology) in Graz vorstellen und wurden mit dem „President’s Award of the European Society of Paediatric Radiology 2015“ ausgezeichnet.

Unser Abstract wurde im „Official Journal of the European Society of Paediatric Radiology“ (Volume 45, Supplement 2, June 2015) veröffentlicht.