

Aus dem CharitéCentrum 1 für Human und Gesundheitswissenschaften
Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie
Direktor Prof. Dr.med. Stefan N. Willich

Habilitationsschrift

Epidemiologie des Schlaganfalls in Deutschland - Perspektiven einer bevölkerungsbasierten Kohortenstudie

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach Epidemiologie und Sozialmedizin
vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr.med. Cornelia Weikert, MPH

Geb. am 16.07.1970 in Königs Wusterhausen

Eingereicht: Juni 2011

Dekanin: Prof. Dr.med. A. Grüters-Kieslich

1. Gutachter: Prof. Dr. H. Völzke

2. Gutachter: Prof. Dr. Dr. M. Leitzmann

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGEN	3
1 EINLEITUNG.....	4
2 RELEVANTE ORIGINALARBEITEN.....	9
2.1 DIE BEDEUTUNG ETABLIERTER RISIKOFAKTOREN FÜR SCHLAGANFÄLLE UND TIA IN DER EPIC-POTSDAM STUDIE	9
2.2 ERNÄHRUNGSFAKTOREN UND DAS RISIKO FÜR SCHLAGANFÄLLE.....	10
2.2.1 Schokolade und das Risiko für Schlaganfälle.....	10
2.2.2 Ernährungsmuster und Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen.....	11
2.2.3 B Vitamin Plasma Spiegel und das Risiko für zerebrale Ischämien	12
2.3 NEUE BIOMARKER	13
2.3.1 Resistin und das Risiko für Myokardinfarkt und ischämischen Schlaganfall	13
2.3.2 Fetuin-A und das Risiko für Myokardinfarkt und ischämischen Schlaganfall	14
2.3.3 AHSN Polymorphismen, Fetuin-A und kardiovaskuläre Erkrankungen.....	15
3 DISKUSSION	16
3.1 HERAUSFORDERUNGEN AN EINE BEVÖLKERUNGSBASIERTE KOHORTENSTUDIE	16
3.2 EXPOSITION ERNÄHRUNG	19
3.3 BIOMARKER UND SCHLAGANFALL	22
3.4 PUBLIC HEALTH RELEVANZ.....	24
3.5 AUSBLICK.....	26
4 ZUSAMMENFASSUNG	28
5 LITERATUR	30
DANKSAGUNG	40
ERKLÄRUNG	41

Abkürzungen

AHSG	Alpha(2)-Heremans-Schmid Glykoprotein
BMI	Body Mass Index
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
FFQ	Food Frequency Questionnaire
FINRISK	Finland Cardiovascular Risk Study
hsCRP	hochsensitives C reaktives Protein
IS	Ischämischer Schlaganfall
KI	Konfidenzintervall
MI	Myokardinfarkt
MONICA	Monitoring Cardiovascular disease
PLP	Pyridoxal-5-Phosphat
PRIME	Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction
PROCAM	Prospective Cardiovascular Münster Study
RR	Relatives Risiko
RRR	Reduzierte Rangregression
SD	Standardabweichung
SNP	Single Nucleotid Polymorphism
TIA	Transitorisch Ischämische Attacke
WHO	World Health Organisation

1 Einleitung

Der Schlaganfall zählt weltweit zu den häufigsten Erkrankungen und stellt die häufigste Ursache für Pflegebedürftigkeit und Behinderung im Erwachsenenalter dar (Zorowitz 2002; Lopez 2006). Jährlich versterben in Deutschland ca. 25500 Menschen an einem Schlaganfall, womit dieses Leiden zuletzt den 5. Platz in der Todesursachenstatistik einnahm (Bundesamt 2009).

Unter einem Schlaganfall versteht man eine umschriebene arterielle Durchblutungsstörung des Gehirns mit meist schlagartig auftretenden neurologischen Symptomen. Der Schlaganfall ist ein *Oberbegriff* für zerebrovaskuläre Erkrankungen unterschiedlicher Ätiologie. Im Wesentlichen werden Hirninfarkte (zerebrale Ischämien) mit einer Häufigkeit von ca. 80% und vaskuläre Hirnblutungen mit einer Häufigkeit von 15-20% beobachtet. Bei den vaskulären Hirnblutungen werden zudem die intrazerebrale Massenblutung (10-15% der Schlaganfälle) und die Subarachnoidalblutung (3-6% aller Schlaganfälle) unterschieden (Sudlow 1997; Masuhr KF 1998). Auch die zerebralen Ischämien stellen hinsichtlich der Ätiopathogenese eine heterogene Gruppe dar, wobei hier als wichtigste Subgruppen kardioembolisch bedingte zerebrale Ischämien von zerebralen Ischämien basierend auf arterieller Makroangiopathie oder arterieller Mikroangiopathie unterschieden werden können (Kolominsky-Rabas 2001). Entsprechend des zeitlichen Verlaufes wird zudem innerhalb der zerebralen Ischämien häufig die transitorisch ischämische Attacke (TIA) abgegrenzt, deren Symptome denen des ischämischen Schlaganfalls gleichen, die sich aber meist innerhalb einer Stunde und definitionsgemäß maximal in 24 h vollständig zurückgebildet haben (Shah 2004). Diese Abgrenzung ist jedoch heutzutage umstritten, da auch nach einer TIA häufig morphologische Hirnschäden nachweisbar sind und das Risiko für ein zweites Ereignis (Re-Infarkt) nach ischämischem Schlaganfall und TIA ähnlich ist (Hankey 2003).

Da die therapeutischen Möglichkeiten beim akuten Schlaganfall nach wie vor eingeschränkt und Therapieergebnisse in vielen Fällen nicht zufriedenstellend sind, kommt Ansätzen der Primärprävention eine besondere Bedeutung zu. Ziel der Primärprävention ist die Gesunderhaltung und Verhinderung des Auftretens eines Schlaganfalles durch Vermeidung von Risikofaktoren bzw. auch bewusste Verstärkung protektiver Faktoren. Dies kann im Sinne der Verhaltensprävention und der Verhältnisprävention durchgesetzt werden. Bei der Verhaltensprävention beziehen sich die Maßnahmen auf Einzelpersonen bzw. Gruppen, beispielsweise Hochrisikopersonen. In der Verhältnisprävention werden die Maßnahmen auf Populationsebene durchgesetzt, beispielsweise Rauchverbot in Gastronomiebetrieben (Schwartz 1998). Um derartige Maßnahmen ergreifen zu können, müssen jedoch zunächst einmal die entsprechenden Risikofaktoren identifiziert werden, d.h. die Prävention basiert letztendlich auf den Erkenntnissen aus der Risikofaktorenforschung (WHO 2002).

Als Beginn einer systematischen Erforschung von Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen kann die Initiierung der Framingham Studie (seit 1948) verstanden werden (Dawber 1951). Dies ist die erste nachhaltig durchgeführte größere prospektive Beobachtungsstudie, die im vergangenen Jahrhundert basierend auf 5128 Männern und Frauen im Alter von 29-62 in der Kleinstadt Framingham (28 000 Einwohner) in der Nähe von Boston, USA zur Untersuchung von kardiovaskulären Risikofaktoren etabliert wurde (Dawber 1951; Dawber 1959; Dawber 1962). Bis zum Beginn der genannten Studie gab es aus kleineren Fallserien oder Fall-Kontroll-Studien lediglich Vermutungen zu einzelnen Risikofaktoren, die vermehrt bei Patienten mit Herzinfarkt auftraten (wie beispielsweise Rauchen). In der Framingham-Studie wurde erstmals systematisch untersucht, ob und mit welchem Ausmaß einzelne und mehrere Risikofaktoren, das Entstehen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen beeinflussen. In diesem Zuge wurden später auch einige *Missverständnisse* über Risikofaktoren aufgeklärt. Beispielsweise wurde vor Publikation bedeutender Ergebnisse der Framingham-Studie zur Beziehung zwischen Blutdruck und kardiovaskulären Erkrankungen die Bedeutung des Blutdrucks als Risikofaktor völlig unterschätzt und z.T. auch fehl eingeschätzt (Kannel 1995). In den 60iger Jahren konnte basierend auf Ergebnissen der Framingham-Studie erstmals gezeigt werden, dass Zusammenhänge zwischen hohen Gesamtcholesterinwerten und dem späteren Auftreten von koronarer Herzkrankheit, insbesondere Myokardinfarkt bestehen (Dawber 1962). Aus historischer Sicht sind in Europa als erste bedeutende Studien, die eine systematische epidemiologische Forschung zu Risikofaktoren einleiteten, die Britische Ärztstudie und die Whitehall Studien zu nennen (Doll 1954; Rose 1981). Schwerpunkt der Britischen Ärztstudie war, die Bedeutung des Rauchens als Risikofaktor für Lungenkrebs, aber auch für andere chronische Erkrankungen einschließlich kardiovaskuläre Erkrankungen, aufzuklären (Doll 1954). Die Whitehall Studien, deren erste im Jahre 1967 begonnen wurde, beschäftigten sich insbesondere mit der Untersuchung des sozioökonomischen Status als Risikofaktor für Morbidität und Mortalität, wobei natürlich Herz-Kreislauf-Erkrankungen eine herausragende Rolle spielen (Rose 1981). Als Beginn einer umfassenderen epidemiologischen Herz-Kreislauf-Forschung in Deutschland können die Teilnahme Deutschlands am MONICA-Projekt der WHO sowie die Initiierung der Deutschen Herzkreislauf-Präventionsstudie in den 80iger Jahren aufgefasst werden (Kreuter 1995; Troschke 1998; Tunstall-Pedoe 2003).

Nach heutiger Definition basiert das *Konzept der Risikofaktoren* auf der Erkenntnis, dass aufgrund der An- oder Abwesenheit bzw. der Ausprägungsgrade bestimmter biologischer Faktoren (Risikofaktoren) eine bestimmte Erkrankungs- oder Mortalitätswahrscheinlichkeit besteht. Durch statistische Analyse lässt sich berechnen, wie ein Risikofaktor allein oder in Verbindung mit anderen die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer bestimmten Erkrankung oder der Mortalität erhöht oder vermindert. (Berger 2001; Klemperer 2010)

Tab. Risikofaktoren des ischämischen Insults (modifiziert nach Goldstein et al. (Goldstein 2011))

Nicht beeinflussbare Risikofaktoren:
<ul style="list-style-type: none">✓ Alter✓ Rasse✓ Geschlecht✓ Familienanamnese für Schlaganfall oder TIA positiv
Gut dokumentierte beeinflussbare Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none">✓ Zigarettenrauchen✓ Hypertonie✓ Diabetes✓ Hohes Gesamtcholesterol✓ Niedriges HDL-Cholesterol✓ Vorhofflimmern✓ Asymptomatische Carotisstenose✓ Sichelzellanämie✓ Postmenopausale Hormonersatztherapie✓ Orale Kontrazeptiva✓ Ernährung (Natrium-Aufnahme >2300mg, Kalium-Aufnahme <4700mg)✓ Sportliche Inaktivität✓ Adipositas✓ Koronare Herzkrankheit✓ Herzinsuffizienz✓ Periphere arterielle Verschlusskrankheit
Weniger gut dokumentiert oder potentiell modifizierbare Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none">✓ Migräne mit Aura✓ Metabolisches Syndrom✓ Alkoholkonsum ≥ 5 Drinks/d✓ Drogenmissbrauch✓ Schlafapnoe✓ Hyperhomozyteinämie✓ Hohe Lp(a)✓ Hyperkoagibilität (Anticardiolipin-AK, Lupus-AK, Factor V Leiden Mutation, Prothrombin 20210 Mutation, Protein C, Protein S oder ATIII Mangel)✓ Inflammatorische Prozesse (Parodontose, C pneumoniae, CMV, H. pylory)✓ Vasculäre Erkrankungen : IgG Ab >40AU✓ Akute systemische respiratorische Infektion✓ Akute Infektionen des Harntraktes✓ CD 40 Ligand✓ IL-18 >235pg/ml✓ Erhöhte hs-CRP (>3mg/l)

Die in klinischer und epidemiologischer Forschung zahlreich identifizierten Risikofaktoren für den Schlaganfall können nach unterschiedlichen Gesichtspunkten klassifiziert werden. Von der American Heart Association/American Stroke Association werden beispielsweise die Beeinflussbarkeit (nichtmodifizierbar, modifizierbar und potentiell modifizierbar) sowie die Stärke der Evidenz (gut dokumentiert und weniger gut dokumentiert) beurteilt (Goldstein 2011). Zu den nicht modifizierbaren Risikofaktoren zählen Alter, Geschlecht, Rasse und genetische Faktoren. Letztere nehmen im Kontext heutiger Forschung sicher eine besondere Rolle ein. Gut dokumentierte modifizierbare Risikofaktoren sind hier Risikofaktoren für die sowohl Evidenz aus epidemiologischen Studien als auch aus Interventionsstudien vorliegt (Goldstein 2011). Weniger gut dokumentierte Risikofaktoren sind solche mit weniger überzeugenderer epidemiologischer Evidenz bzw. für die keine Evidenz einer Risikobeeinflussung aus randomisierten kontrollierten Studien vorliegt.

Die hier vorgestellte Übersicht (Tabelle S.6) ist sehr klinisch medizinisch geprägt, da beispielsweise etablierte Risikofaktoren wie soziale Schicht/Bildung oder auch Ernährungsfaktoren wie z. B. die Aufnahme von Trans-Fettsäuren oder Vollkornprodukten keine Erwähnung finden (Mellen 2008; Mente 2009). Dies unterstreicht aber auch, dass weiterhin Bedarf an hochwertigen epidemiologischen Studien besteht, die insbesondere Evidenz für nicht klinische Risikofaktoren schaffen und neue Risikofaktoren identifizieren können.

Im Vergleich zum Krankheitsbild koronare Herzkrankheit wird *der Schlaganfall* nach wie vor in der epidemiologischen Forschung vernachlässigt (Bhatia 2005). Eine Ursache könnte in der Komplexität des Krankheitsbildes liegen. Deutschlandweit stellt die European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Studie derzeit die größte populationsbezogene Langzeitstudie dar, an der Risikofaktoren für Schlaganfälle einschließlich TIA untersucht werden. Die EPIC-Potsdam Studie, auch *Brandenburger Ernährungs- und Krebsstudie* genannt, ist Teil der europäischen Kohortenstudie EPIC (Riboli 1992; Riboli 1997). Diese seit 1990 laufende Langzeitstudie untersucht prospektiv Zusammenhänge zwischen Ernährung und dem Auftreten chronischer Erkrankungen insbesondere Krebs. Die Studie basiert europaweit auf 519.978 Studienteilnehmern in 23 Studienzentren in 10 europäischen Ländern (Riboli 2002). In Deutschland beteiligen sich 2 Studienzentren in Heidelberg und Potsdam (Boeing 1999 a,b). In die EPIC-Potsdam Studie wurden von August 1994 bis September 1998 27548 Studienteilnehmer bevorzugt im Altersbereich von 35-64 Jahre rekrutiert. Ausführlich ist die Vorgehensweise bei der Rekrutierung der Studienteilnehmer für die EPIC-Potsdam Studie unter Boeing et al beschrieben (Boeing 1999 a). In der Basisuntersuchung wurde u.a. von allen Studienteilnehmern mittels Fragebogen erhoben, ob jemals ein Schlaganfall oder eine Durchblutungsstörung des Gehirns aufgetreten sei. In ca. alle 2 Jahre stattfindenden

Nachbeobachtungsrunden per Fragebogen werden neu aufgetretene Schlaganfälle, TIA oder/und Schlaganfallsymptome erhoben (Bergmann 1999; Weikert 2007 a). Durch Validierung dieser Selbstangaben unter Einbindung der behandelnden Ärzte sowie durch andere Quellen (Totenschein, zufällig durchgesehene Krankenakten, Ernährungsumstellung wegen Schlaganfall) werden kontinuierlich inzidente Schlaganfälle und TIA identifiziert. Somit stellt die EPIC-Potsdam Studie auch im weltweiten Vergleich eine bemerkenswerte Datenbasis dar, da inzidente Schlaganfälle klassifiziert in ischämisch, hämorrhagisch (intrazerebrale Massenblutung und Subarachnoidalblutung), Schlaganfall unklarer Genese sowie inzidente TIA Fälle erfasst wurden und für detaillierte Untersuchungen von Risikofaktoren zur Verfügung stehen.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der umfangreichen Darstellung von klassischen und neuen Risikofaktoren für Schlaganfälle und TIA, insbesondere für den ischämischen Schlaganfall, basierend auf den Daten der EPIC-Potsdam Studie.

Die in dieser kumulativen Habilitationsschrift berücksichtigten Untersuchungen / Analysen wurden mit folgenden Zielstellungen durchgeführt:

- 1) Etablierte Risikofaktoren für Schlaganfälle und TIA sollten in der EPIC-Potsdam Studie nachweisbar sein.
- 2) Untersuchung von ausgewählten Ernährungsfaktoren in ihrer Bedeutung für die Entstehung von Schlaganfällen
- 3) Untersuchung neuer Biomarker als Risikofaktoren/Prädiktoren für die Entstehung von Schlaganfällen

2 Relevante Originalarbeiten

Zunächst war es von großem Interesse, die klassischen Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Typ 2 Diabetes, Rauchen und Hyperlipidämie in ihrer Bedeutung für das Auftreten inzidenter Schlaganfälle und TIA zu untersuchen. Diese Studie stellte die Basispublikation für alle weiteren Untersuchungen neuer Risikofaktoren und innovativer Fragestellungen dar.

2.1 Die Bedeutung etablierter Risikofaktoren für Schlaganfälle und TIA in der EPIC-Potsdam Studie

Weikert C, Berger K, Heidemann C, Bergmann MM, Hoffmann K, Klipstein-Grobusch K, Boeing H. Joint effects of risk factors for stroke and transient ischemic attack in a German population: the EPIC Potsdam Study. *J Neurol.* 2007 Mar;254(3):315-21.

Einzelne, modifizierbare Risikofaktoren für Schlaganfälle wurden bereits ausführlich untersucht. Hingegen ist wenig bekannt über gemeinsame Effekte in Bezug auf Schlaganfälle und TIA. Ziel der vorliegenden Studie war es, die Bedeutung einzelner und gemeinsamer Effekte klassischer Risikofaktoren für die Inzidenz von Schlaganfällen und TIA zu untersuchen. In der European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study wurden inzidente Schlaganfälle und TIA unter 25538 Studienteilnehmer ermittelt. Relative Risiken klassischer Risikofaktoren wurden sowohl einzeln als auch in Kombination für Schlaganfälle und TIA mittels Cox Proportional Hazard Regression berechnet. Innerhalb einer 4.3 jährigen Nachbeobachtungszeit traten 100 inzidente Schlaganfälle und 112 inzidente TIA auf. Die Inzidenzraten betragen 91.7 / 100 000 Personenjahre für Schlaganfälle und 102.7 / 100 000 Personenjahre für TIA. Relative Risiken für den ischämischen Schlaganfall (RR 5.12, 95% KI 1.49-17.6, p für Trend<0.0001) und für die TIA (RR 3.08, 95% KI 1.00-9.44, p für Trend<0.024) waren am höchsten bei Studienteilnehmern, die 4 oder 5 modifizierbare Risikofaktoren aufwiesen. 58.5% der ischämischen Schlaganfälle und 26.2% der TIA waren auf die 5 Risikofaktoren Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, hoher Alkoholkonsum und Rauchen zurückzuführen.

<http://www.springerlink.com/content/a47q2ngt53l11386>

2.2 Ernährungsfaktoren und das Risiko für Schlaganfälle

Aufgrund der ursprünglichen Zielstellung mit der europaweiten EPIC-Studie insbesondere Ernährungsgewohnheiten und chronische Erkrankungen (insbesondere Krebs) zu untersuchen, stellt natürlich auch in der EPIC-Potsdam Studie die Untersuchung von Ernährungsfaktoren im Zusammenhang mit Schlaganfall einen Schwerpunkt dar. Bei der Untersuchung von Ernährungsfaktoren können Nährstoffe, einzelne Lebensmittel (2.2.1) oder Lebensmittelgruppen, Lebensmittelmuster (2.2.2) sowie ernährungsrelevante Biomarker (2.2.3) als Risikofaktoren für Schlaganfälle untersucht werden.

2.2.1 Schokolade und das Risiko für Schlaganfälle

Buijsse B, Weikert C, Drogan D, Bergmann M, Boeing H. Chocolate consumption in relation to blood pressure and risk of cardiovascular disease in German adults. Eur Heart J. 2010; 31(13):1616-23

Ziel war es, in der nachfolgenden Studie Zusammenhänge zwischen Schokoladenkonsum und gemessenen Blutdruckwerten sowie der Inzidenz kardiovaskulärer Erkrankungen zu untersuchen. Basierend auf 19357 Teilnehmern der EPIC-Potsdam Studie stellten sich die wichtigsten Ergebnisse wie folgt dar: Im Vergleich zum untersten Quartil des Schokoladenkonsums war im obersten Quartil der mittlere systolische Blutdruck um 1.0 mmHg [95% Konfidenzintervall (KI) -1.6 bis -0.4 mmHg] und der mittlere diastolische Blutdruck um 0.9 mmHg (95% KI -1.3 bis -0.5 mmHg) niedriger. Innerhalb einer mittleren Nachbeobachtungszeit von ca. 8 Jahren wurden 166 inzidente Fälle mit Myokardinfarkt und 136 inzidente Schlaganfälle identifiziert. Das Relative Risiko für den kombinierten Endpunkt Herzinfarkt und Schlaganfall war im obersten vs. unterstes Quartil 0.61 (95% KI 0.44-0.87; P linearer Trend = 0.014). Der Blutdruck aus der Basisuntersuchung erklärte 12% dieses niedrigeren Risikos (95% KI 3-36%). Die inverse Beziehung war stärker für Schlaganfall als für Herzinfarkt ausgeprägt. Die mit höherem Schokoladenkonsum verbundenen niedrigeren Blutdruckwerte könnten die inverse Beziehung zwischen Schokoladenkonsum und insbesondere Schlaganfallrisiko teilweise erklären.

<http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/31/13/1616.full.pdf+html>

2.2.2 Ernährungsmuster und Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen

Drogan D, Hoffmann K, Schulz M, Bergmann MM, Boeing H, Weikert C. A food pattern predicting prospective weight change is associated with risk of fatal but not with nonfatal cardiovascular disease. *J Nutr.* 2007 Aug;137(8):1961-7.

In der European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Potsdam Studie wurde ein mit Gewichtsveränderung verbundenes Ernährungsmuster ermittelt. Basierend auf der Annahme, dass Gewichtsveränderung das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen beeinflusst, haben wir untersucht, ob das mit Gewichtsveränderung einhergehende Ernährungsmuster auch mit dem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen im Zusammenhang steht. Das untersuchte Ernährungsmuster war durch einen hohen Konsum von Vollkornbrot, Obst, Obstsaften, Cornflakes und Müsli, rohem Gemüse und einen niedrigen Konsum von Wurst, Butter, fettem Käse, Margarine, und Fleisch mit Ausnahme von Geflügel gekennzeichnet. Die Beziehung zwischen Quartilen des Ernährungsmusters und kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität wurde an 26238 Studienteilnehmern der EPIC-Potsdam Studie mittels Cox's Proportional Hazard Regression für konkurrierende Ereignisse („competing risks“) untersucht. Während einer 6.4 jährigen Nachbeobachtungszeit wurden 379 inzidente Myokardinfarkte und Schlaganfälle identifiziert, davon waren 68 tödlich. Das Ernährungsmuster war nicht mit den nichttödlichen Ereignissen assoziiert, jedoch mit den tödlichen: unter Berücksichtigung klassischer Risikofaktoren betrugen die Hazardraten für die tödlichen Fälle mit ansteigendem Quartil 1.00, 0.85, 0.31, und 0.47 (P Trend = 0.016). Die Beziehung des Ernährungsmusters war für tödliche und nichttödliche Ereignisse unterschiedlich (P Unterschied=0.05). Diese Ergebnisse einer großen deutschen Kohorte weisen darauf hin, dass eine Ernährung, die mit geringerer Gewichtsveränderung einhergeht, auch das Risiko für tödliche kardiovaskuläre Ereignisse jedoch nicht für nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse senken kann.

<http://jn.nutrition.org/content/137/8/1961.full.pdf+html>

2.2.3 B Vitamin Plasma Spiegel und das Risiko für zerebrale Ischämien

Weikert C, Dierkes J, Hoffmann K, Berger K, Drogan D, Klipstein-Grobusch K, Spranger J, Möhlig M, Luley C, Boeing H. B vitamin plasma levels and the risk of ischemic stroke and transient ischemic attack in a German cohort. *Stroke*. 2007 Nov;38(11):2912-8.

Zum Zeitpunkt unserer Studie gab es kaum Daten aus prospektiven Studien zur Beziehung zwischen B Vitamin Plasma Spiegeln und dem Risiko für Schlaganfälle. Wir untersuchten deshalb einzelne und gemeinsame Effekte von Folat, Vitamin B12 und Pyridoxal-5-Phosphat (PLP) für das Risiko von ischämischen Schlaganfällen und transitorisch ischämischen Attacken (TIA) in der EPIC-Potsdam Studie. Die inzidenten Schlaganfälle und TIA wurden unter 25770 Studienteilnehmern vorwiegend im Alter von 35-65 während einer Nachbeobachtungszeit von ca. 6.0 Jahren ermittelt. Die vorliegende Analyse im Fall-Kohorten-Design basiert auf 779 Studienteilnehmern frei von kardiovaskulären Erkrankungen und 188 inzidenten Fällen mit zerebralen Ischämien (ischämische Schlaganfälle oder TIA). Studienteilnehmer im untersten Tertil der Vitamin B12 Spiegel hatten ein erhöhtes Risiko für eine zerebrale Ischämie im Vergleich zu Personen im höchsten Tertil. Dieser Zusammenhang wurde weder für Folat noch PLP gefunden. In Subgruppenanalysen waren die Relativen Risiken für Schlaganfälle und TIA ähnlich. Bei der Untersuchung von verschiedenen Kombinationen von B Vitamin Tertilen, hatten nur die Personen mit kombiniert geringen Folat und B12 Spiegeln (Relatives Risiko, 2.24; 95% CI, 1.10 to 4.54) ein erhöhtes Risiko für zerebrale Ischämien. Basierend auf unseren Daten erhöhen niedrige Vitamin B12 Spiegel insbesondere in Kombination mit niedrigen Folatspiegeln das Risiko für zerebrale Ischämien. Dieser Effekt könnte auf jeden Fall teilweise auf die damit verbundenen höheren Homozysteinspiegel zurückgeführt werden.

<http://stroke.ahajournals.org/content/38/11/2912.full.pdf+html>

2.3 Neue Biomarker

2.3.1 Resistin und das Risiko für Myokardinfarkt und ischämischen Schlaganfall

Weikert C, Westphal S, Berger K, Dierkes J, Möhlig M, Spranger J, Rimm EB, Willich SN, Boeing H, Pischon T. Plasma resistin levels and risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jul;93(7):2647-53.

Resistin ist ein Hormon, das in Fall-Kontroll-Studien mit Insulinresistenz, inflammatorischen Prozessen und der koronaren Herzkrankheit assoziiert war. Jedoch gab es keine prospektiven Daten über einen Zusammenhang zwischen Resistin-Spiegeln und inzidenten kardiovaskulären Erkrankungen. Deshalb war Ziel der Studie, den Zusammenhang zwischen Plasma-Resistin-Spiegeln und dem späteren Auftreten eines Myokardinfarktes (MI) oder ischämischen Schlaganfalles (IS) zu untersuchen. Wir untersuchten Zusammenhänge zwischen Plasma-Resistin-Spiegeln in der EPIC-Potsdam Studie. Plasma-Resistin-Spiegel wurden bei 139 Personen mit inzidentem MI, 97 mit inzidentem IS und 817 Personen, bei denen keine kardiovaskuläre Erkrankung während der 6 jährigen Nachbeobachtungszeit aufgetreten war, gemessen. Unter Berücksichtigung von etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren einschließlich CRP war bei Personen im höchsten Quartil im Vergleich zu denen im niedrigsten Quartil das Risiko für MI signifikant erhöht (RR 2.09; 95% KI 1.01-4.31; P für Trend = 0.01). Im Gegensatz dazu waren Resistinspiegel nicht mit IS assoziiert (RR 0.94; 95% KI 0.51-1.73; P für Trend = 0.88). Unsere Daten schlagen vor, dass Resistinspiegel im Blut mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Myokardinfarktes, jedoch nicht eines ischämischen Schlaganfalles assoziiert sind. Weitere Studien sind notwendig, um den Nutzen von Resistin in der Prädiktion kardiovaskulärer Erkrankungen zu beurteilen.

<http://jcem.endojournals.org/content/93/7/2647.full.pdf+html>

2.3.2 Fetuin-A und das Risiko für Myokardinfarkt und ischämischen Schlaganfall

Weikert C, Stefan N, Schulze MB, Pischon T, Berger K, Joost HG, Häring HU, Boeing H, Fritsche A. Plasma fetuin-a levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Circulation*. 2008 Dec 9;118(24):2555-62.

Fetuin-A ist ein nahezu ausschließlich von der Leber produziertes Protein und wahrscheinlich an Insulinresistenz und inflammatorischen Prozessen beteiligt. Fetuin-A könnte deshalb ein potentieller Risikofaktor kardiovaskulärer Erkrankungen sein. Wir untersuchten deshalb Zusammenhänge zwischen Fetuin-A Spiegeln und dem Risiko für Myokardinfarkt (MI) und ischämischen Schlaganfall (IS) im Fall-Kohortendesign basierend auf 27548 Studienteilnehmern mittleren Alters der European Investigation into Cancer and Nutrition-Potsdam Studie. Fetuin-A Spiegel wurden bei 227 Personen mit inzidentem MI, 168 mit inzidentem IS und 2198 Personen, bei denen keine kardiovaskuläre Erkrankung während der 8.2 jährigen Nachbeobachtungszeit aufgetreten war, gemessen. Im geschlechts – und alteradjustierten Modell hatten Personen im höchsten Quintil verglichen mit denen im niedrigsten Quintil der Fetuin-A Spiegel ein erhöhtes Relatives Risiko an einem MI (RR 3.80; 95%KI 2.37-6.10, P Trend<0.0001) und einem IS (RR, 3.93; 95%KI, 2.17 to 7.12; P Trend <0.0001) zu erkranken. Nach zusätzlicher Adjustierung für Rauchstatus, BMI, Taillenumfang, Alkoholkonsum, Bildungsstatus, sportliche Aktivität, Hypertonie und Diabetes sowie hsCRP wurden diese Zusammenhänge nur leicht abgeschwächt (MI, 3.25; 95% KI, 2.01 to 5.28; P Trend <0.0001; IS: RR, 3.78; 95% KI, 2.06 to 6.94; P Trend <0.0001). Die Daten dieser prospektiven Studie weisen erstmals daraufhin, dass der Plasma-Fetuin-A Spiegel unabhängig von Inflammation und etablierten Risikofaktoren prädiktiv für das spätere Auftreten einer Herz-Kreislauf-Erkrankung ist. In weiteren Studien ist zu klären, welche Rolle Fetuin-A in der Pathophysiologie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zukommt.

<http://circ.ahajournals.org/content/118/24/2555.full.pdf+html>

2.3.3 AHSG Polymorphismen, Fetuin-A und kardiovaskuläre Erkrankungen

Fisher E, Stefan N, Saar K, Drohan D, Schulze MB, Fritsche A, Joost HG, Häring HU, Hubner N, Boeing H, Weikert C. Association of AHSG gene polymorphisms with fetuin-A plasma levels and cardiovascular diseases in the EPIC-Potsdam study. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009 Dec;2(6):607-13.

Erhöhte Fetuin-A Blutspiegel waren bei Normalpersonen mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert. Ziel unserer Studie war es unter Anwendung der Mendelian Randomisation Methode zu untersuchen, ob die Beziehung zwischen Fetuin-A Spiegel und Myokardinfarkt (MI) sowie ischämischem Schlaganfall kausaler Natur ist. Deshalb wurden 5 Tagging Single-Nucleotide Polymorphismen (rs2248690, rs2070633, rs2070635, rs4917, und rs6787344), die die genetische Variation des Fetuin-A kodierenden Gens Alpha(2)-Heremans-Schmid Glykoprotein (AHSG) umfassen, in einer Fall-Kohortenstudie basierend auf 214 MI Fällen, 154 ischämischen Schlaganfällen und 2152 Personen ohne kardiovaskuläre Erkrankung aus der European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Potsdam Studie genotypisiert. Ein Single-Nucleotide Polymorphismus (rs6787344) wurde wegen Hardy-Weinberg Disequilibrium verworfen. Alle AHSG Tagging Single-Nucleotide Polymorphismen (SNPs) waren signifikant mit den Fetuin-A Plasma Spiegel assoziiert ($P < 0.0001$). 21.2% der Varianz im Phenotyp erklärend unabhängig von potentiellen Confoundern (+35.5 $\mu\text{g/ml}$ Erhöhung pro C-Allel, $P = 2 \times 10^{-121}$), zeigte der SNP AHSG rs4917 C>T die stärkste Assoziation. Außerdem bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen rs4917 C-Allel mit dem MI Risiko (adjustierte 1.34, 95% KI 1.05 to 1.70, $P = 0.02$). Basierend auf dieser Assoziation betrug das erwartete Relative Risiko (RR) für MI, dass mit Erhöhung von 1 SD im Fetuin-A Spiegel einhergeht 1.54 und dieses entspricht der vorher beobachteten Risikobeziehung zwischen Fetuin-A und MI (RR 1.59). Diese Daten erbringen Evidenz, dass die kürzlich beschriebene Beziehung zwischen Fetuin-A Plasma-Spiegel und dem Risiko für MI kausaler Natur ist und lassen vorschlagen, dass Fetuin-A in der Pathogenese von kardiovaskulären Erkrankungen eine Rolle spielt.

<http://circgenetics.ahajournals.org/content/2/6/607.full.pdf+html>

3 Diskussion

3.1 Herausforderungen an eine bevölkerungsbasierte Kohortenstudie

Große prospektive bevölkerungsbasierte Studien liefern eine wertvolle Datenbasis zur Identifizierung neuer Risikofaktoren von Erkrankungen. Dieses Studiendesign hat den Vorteil, dass die Expositionen (Risikofaktoren) bei Einschluss der Probanden in die Studie und vor dem Auftreten der Erkrankung erhoben werden. Somit können systematische Fehler durch Einflüsse der Erkrankung auf die Exposition weitgehend ausgeschlossen werden. Andererseits bedarf es bei prospektiven Studien meist einer relativ langen Nachbeobachtungszeit bis eine ausreichend hohe Fallzahl inzidenter Erkrankungen erreicht ist und so eine zuverlässige Bewertung der Zusammenhänge zwischen ausgewählter Exposition und Endpunkt möglich wird. Bei der Etablierung und Durchführung einer hochwertigen Kohortenstudie sind wichtige methodische Aspekte zu beachten. Dazu zählen insbesondere die sorgfältige Durchführung der Rekrutierung, die präzise Erhebung der Risikofaktoren und die möglichst vollständige Nachbeobachtung (Follow-up) einschließlich einer validen Identifizierung der inzident erkrankten Teilnehmer. (Rothman 2008) Anhand der EPIC-Potsdam Studie sollen diese Aspekte diskutiert werden.

In EPIC-Potsdam wurden potentielle Studienteilnehmer durch Ziehung von Zufallsstichproben aus dem Register des Einwohnermeldeamtes ermittelt. Insgesamt willigten knapp 23% aller postalisch bzw. telefonisch eingeladenen Personen in die Teilnahme an der Studie ein (Boeing 1999 a). Da bei prospektiven Langzeitstudien Selektionseffekte bei den Studienteilnehmern zu erwarten sind, wurden die EPIC-Teilnehmer hinsichtlich ausgewählter Eigenschaften mit Personen des zwischen 1990 und 1992 durchgeführten Nationalen Gesundheitssurveys verglichen (Boeing 1999 a). Dabei wird angenommen, dass der Survey weitgehend repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung war. Erwartungsgemäß traten dabei Unterschiede zwischen EPIC-Teilnehmer und der Allgemeinbevölkerung zu Tage. So ist beispielsweise der Anteil an Hypertonikern und adipösen Personen in der Studienkohorte geringer, der Anteil an Angestellten jedoch höher als in der Normalbevölkerung (Boeing 1999 a). Die Studienpopulation kann damit insgesamt als *gesünder* gelten und zeichnet sich durch einen höheren sozioökonomischen Status aus als für die Allgemeinbevölkerung zu erwarten ist. Die externe Validität der Ergebnisse muss deshalb als eingeschränkt bewertet werden. Da die Ausprägung der Risikofaktoren in der Studienpopulation somit generell verringert ist, besteht die Gefahr, dass mögliche Risikofaktoren nicht als solche identifiziert oder Effekte unterschätzt werden.

Demgegenüber ist basierend auf dem positiven Zusammenhang zwischen sozioökonomischem Status und der Qualität von Selbstangaben von einer hohen internen Validität der Studie auszugehen (Mackenbach 1996). Wichtige Risikofaktoren in der Basiserhebung sowie die Identifizierung der inzidenten Fälle beruhen im Wesentlichen auf Selbstangaben der Studienteilnehmer, so dass hier von einer hohen Reproduzierbarkeit und Validität der Angaben auszugehen ist (Bergmann 2004). Zusätzlich wurde die Qualität der Erhebung der Risikofaktoren durch standardisierte Messungen, beispielsweise des Blutdruckes oder der Körpermaße, verbessert. So wurde das Personal, z.B. für die Blutdruckmessungen, spezifisch zu Haltung des Probanden, Position der Armmanschette, Luftablassrate sowie Verhalten während der Messungen geschult. Zudem wurden monatliche Qualitätskontrollen durchgeführt (Kroke 1999). Der Blutdruck wurde dreimal in Abständen von jeweils zwei Minuten in sitzender Position gemessen. Die Werte nahmen in der Regel von Messung zu Messung geringfügig ab. In weiterführenden Untersuchungen stellte sich heraus, dass der Mittelwert aus 2. und 3. Blutdruckmessung jeglichen Einzelmessungen und Kombinationen mit dem 1. Wert überlegen ist (Schulze 2000). Die Qualitätskontrollen der Messtechnik anthropometrischer Maße, zu denen neben Körpergröße, Körpergewicht, Taillen – und Hüftumfang auch vier Hautdickemessungen zählten, beinhalteten regelmäßige Überprüfung der Messpunkte, der Messprozedur und Handhabung der Messgeräte für die verschiedenen Messungen (Kroke 1999).

Für die Untersuchung von Risikofaktoren für Schlaganfälle und TIA spielt neben der validen Erhebung der Expositionen die Identifikation der Fälle während der Nachbeobachtungszeit eine zentrale Rolle. Wie in großen Kohortenstudien oft üblich, wird die Nachbeobachtung der EPIC-Potsdam Studie auf der Basis von Fragebögen (aktives Follow-up) durchgeführt (Bergmann 1999). Neben Fragen zur Änderung des Lebensstiles wird in ca. zweijährigem Abstand nach ausgewählten neu aufgetretenen Erkrankungen, u.a. Schlaganfall und TIA, gefragt. Diese Selbstangaben können korrekt, falsch-positiv oder falsch-negativ sein. Aus bisherigen Untersuchungen können die Häufigkeiten von falsch-positiven bzw. falsch-negativen Selbstangaben auf 20-37% bzw. 5-66% geschätzt werden (O'Mahony 1995; Haapanen 1997; Walker 1998; Berger 2000 a; Engstad 2000). Verzerrungen der Studienergebnisse in epidemiologischen Studien sind vor allem durch falsch-positive Fälle zu befürchten, da Studienteilnehmer, die nicht wirklich erkrankt sind, erwartungsgemäß auch nicht die üblichen Risikofaktoren einer Erkrankung tragen. Falsch-positive Selbstangaben können durch Validierung der Selbstangaben über die behandelnden Ärzte und Krankenhausunterlagen nahezu ausgeschlossen werden. Dieses in EPIC-Potsdam eingeschlagene Vorgehen ist mit einem relativ hohen Aufwand verbunden. Für jede Selbstangabe wird ein Verifizierungsbogen ausgefüllt. Dabei werden Datum der Erstdiagnose, die genaue Diagnose (unterteilt nach ischämischem Insult, intrazerebraler

Blutung, Subarachnoidalblutung, Schlaganfall (nicht weiter differenzierbar) und TIA) sowie diagnostische Kriterien und Folgeschäden erfasst. Zur Unterscheidung zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall muss die Diagnose durch eine Computertomographie oder Magnetresonanztomographie gestellt sein. Um die Zahl falsch-negativer Selbstangaben zu verringern, wurde neben den Fragen nach Schlaganfall und Durchblutungsstörung im Gehirn im zweiten und vierten Follow-up zusätzlich ein symptomorientierter Fragekomplex mit Fragen zu Sehstörungen, Lähmungen und Sprechstörungen angeboten (Berger 2000 a).

Entsprechend des Verifizierungsprozesses in EPIC-Potsdam wurden bis zum 30.04.2004 innerhalb einer ca. sechsjährigen Nachbeobachtungszeit folgende Ergebnisse erzielt: Unter allen Teilnehmern, die einen inzidenten Schlaganfall berichtet hatten, wurde bei 66,3% ein inzidenter Schlaganfall, bei 23,2% eine inzidente TIA, bei 3,2% ein prävalenter Schlaganfall und bei 7,4% kein zerebrovaskuläres Ereignis bestätigt. Unter den Studienteilnehmern mit einer Selbstangabe zu einer Durchblutungsstörung des Gehirns fanden sich 1,9% inzidente Schlaganfälle, 36,7% inzidente TIA, 7,3% prävalente Schlaganfälle oder TIA und 48,6% falsch positive Selbstangaben. Unter den Personen, die mindestens eines der Schlaganfallsymptome positiv berichtet hatten, konnten 2,5% inzidente Schlaganfälle, 24,6% inzidente TIA, 2,5% prävalente Schlaganfälle oder TIA verifiziert werden und 71,2% der Selbstangaben wurden nicht bestätigt. Diese Ergebnisse zeigen, dass insbesondere die Selbstangaben zum Schlaganfall von hoher Qualität sind, da nur knapp 11% weder einen inzidenten Schlaganfall noch eine TIA erlitten (nicht publiziert). Da es sich jedoch beim Schlaganfall um eine heterogene Gruppe zerebrovaskulärer Erkrankungen mit teilweise unterschiedlicher Ätiologie handelt, ist die ärztliche Validierung der Selbstangaben und Unterscheidung zwischen ischämisch und hämorrhagisch unbedingt notwendig. Die o.g. Zahlen illustrieren auch, welcher Aufwand betrieben werden muss, um die inzidenten Fälle valide zu erfassen. Sie zeigen zudem, dass eine Selbstangabe zu einer Durchblutungsstörung des Gehirns oder einem Schlaganfallsymptom aufgrund der hohen Falsch-Positiv-Rate nicht ohne ärztliche Überprüfung verwendet werden sollte.

Die erste Publikation zu Schlaganfällen und TIA in der EPIC-Potsdam Studie beschäftigte sich mit den Fragen, ob die Inzidenzen von Schlaganfall und TIA in dieser Kohorte mit anderen Studien vergleichbar sind und sich klassische Risikofaktoren in dieser Studienpopulation bestätigen (Weikert 2007 a). Epidemiologische Daten zur Inzidenz von Schlaganfällen und insbesondere TIA sind nach wie vor rar. Erwartungsgemäß stieg die Inzidenz sowohl für ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle als auch für TIA mit dem Alter deutlich an. Männer waren häufiger betroffen als Frauen. Die Inzidenz von Schlaganfällen in der EPIC-Potsdam Studie ist als etwas niedriger, aber durchaus mit der Inzidenz der Schlaganfälle in anderen Studien in der Allgemeinbevölkerung Deutschlands

vergleichbar, einzuschätzen (Berger 2000 b). Interessanterweise zeigte sich in EPIC-Potsdam eine höhere Inzidenz von TIA im Vergleich zur Inzidenz der Schlaganfälle. Dies entspricht nicht den Ergebnissen der wenigen bisherigen Studien, die sowohl Inzidenz von Schlaganfällen als auch TIA ermittelt und verglichen haben (Brown 1998; Lemesle 1999). Jedoch stellt die Diagnose einer TIA besondere Anforderungen, und je nach Auswahl der Kriterien zur Diagnosestellung werden sich auch die Häufigkeiten unterscheiden (Sudlow 1997; Sacco 2004).

Wie eingangs dargestellt zählen zu den gut dokumentierten modifizierbaren Risikofaktoren für Schlaganfälle u. a. Blutdruck (Lewington 2002; Chobanian 2003), Rauchen (Shinton 1989; Manolio 1996), Diabetes mellitus (Sarwar), Vorhofflimmern (Kannel 2008), Adipositas (Whitlock 2009), sportliche Inaktivität (Lee 2003), und Dyslipidämie (Iso 1989; Kurth 2007). (Goldstein 2011) Deshalb waren auch in der EPIC-Potsdam Studie zunächst diese „klassischen“ Risikofaktoren von Interesse. Nach verhältnismäßig kurzer Nachbeobachtungszeit von 4,3 Jahren und entsprechend noch geringer Fallzahl (n=83 Schlaganfälle) konnten zwar nur Hypertonie und Diabetes als signifikante Risikofaktoren geschätzt werden, aber auch für andere etablierte Risikofaktoren wie Rauchen und Hyperlipidämie deutete sich ein erhöhtes Risiko für zerebrale Ischämien an. Interessanterweise erklärten die von uns ausgewählten Risikofaktoren zwar ca. 60% der aufgetretenen Schlaganfälle, aber nur 25% der TIA. Dies fordert in jedem Falle einerseits längere Follow-up Zeiten, um die Datenlage zu verbessern, und andererseits die Suche nach weiteren neuen Risikofaktoren (Weikert 2007 a). Es ist anzumerken, dass in der EPIC-Potsdam Studie der wichtige Risikofaktor Vorhofflimmern nicht erhoben wurde.

3.2 Exposition Ernährung

Bei der Untersuchung von Ernährungsfaktoren werden im Wesentlichen drei Ebenen unterschieden: die Ebene der Nutrienten, die der Lebensmittel, und letztlich die der Lebensmittelmuster (Hu 2002). Sowohl die Ermittlung von Zusammenhängen zwischen einzelnen Nutrienten oder Lebensmitteln und Erkrankungen als auch die Bestimmung von Lebensmittelmustern im Zusammenhang mit Erkrankungsrisiken haben ihre Berechtigung. Einerseits lassen sich protektive oder risikoerhöhende Effekte von Nutrienten oder auch einzelnen Lebensmitteln sehr gut an die Bevölkerung kommunizieren. Andererseits hat gerade diese *Single food*- Herangehensweise auch entscheidende Limitationen:

a) Nutrienten werden nicht isoliert gegessen. Es werden Mahlzeiten mit verschiedenen Lebensmitteln, die jeweils komplexe Kombinationen von Nutrienten enthalten, konsumiert. Diese Nutrienten können interagieren und synergistische oder antagonistische Effekte haben.

- b) Hohe Korrelationen zwischen einzelnen Nutrienten machen es schwer deren separate Effekte zu untersuchen, da der Grad ihrer unabhängigen Variation deutlich reduziert ist, wenn sie gleichzeitig im statistischen Modell untersucht werden (Lee 1988).
- c) Der Effekt einzelner Nutrienten könnte zu gering sein, während die Kumulation von geringen Effekten verschiedener Nutrienten (als Bestandteil eines Lebensmittels oder Ernährungsmusters) zu einem messbaren Effekt führen kann.
- d) Bei der Analyse von Zusammenhängen zwischen einer Vielzahl von Nahrungsmitteln und einer Erkrankung wird ein statistisch signifikanter Zusammenhang allein durch Zufall nachweisbar sein.
- e) Da bestimmte Lebensmittel oder Nutrienten auch immer innerhalb bestimmter Ernährungsmuster gegessen werden, ist deren Analyse durch Confounding durch die entsprechenden Ernährungsmuster gefährdet (Hu 2002). In diesem Zusammenhang sei hier die Arbeit von Buijsse B et al. erwähnt (Buijsse 2010 a). In der Analyse zur Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Schokoladenkonsum und dem Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen wurde neben umfangreicher Adjustierung für klassische Risikofaktoren wie Rauchen, BMI, Taillenumfang, Sport, Alkohol- und Energieaufnahme, zusätzlich für ernährungsrelevante Risikofaktoren, d.h. ausgewählte Nahrungsmittelgruppen und Nutrienten, die bestimmte Ernährungsmuster prägen, kontrolliert. Trotz umfangreicher Adjustierung konnte ein protektiver Effekt von Schokoladenkonsum insbesondere bei ischämischen Schlaganfällen gezeigt werden (Buijsse 2010 b).

Die EPIC-Potsdam Studie stellt neben der EPIC-Heidelberg Studie eine herausragende Datenbasis in Deutschland dar, um Zusammenhänge zwischen den o. g. Ernährungsfaktoren: Nutrienten, Lebensmitteln und Lebensmittelmuster und dem Risiko für Schlaganfälle prospektiv zu untersuchen. Zur Basisuntersuchung wurde mittels eines Verzehrshäufigkeitsfragebogens (Food Frequency Questionnaire =FFQ), der 146 Lebensmittel-Items enthielt, von allen Studienteilnehmern die Ernährung für das Jahr vor Aufnahme in die Studie erhoben (Brandstetter 1999). Unter Verwendung des Bundeslebensmittelschlüssels (Dehne 1999) ließen sich aus der Angabe der Lebensmittel auch die entsprechenden Aufnahmen an Nutrienten berechnen, die seitdem ebenfalls für Untersuchungen zur Verfügung stehen. Letztlich stellen diese Lebensmittel-Items auch die Datenbasis für die Bildung von Ernährungsmustern dar. Ernährungsmuster können nicht direkt gemessen werden (Schulze 2006). Zur Herleitung von Ernährungsmustern sind statistische Methoden anzuwenden. Dabei werden im Wesentlichen die hypothesenorientierte Herleitungen von Ernährungsmustern, d.h. über die Bildung von Indices oder Scores (z.B. Mediterrane Ernährung) von den exploratorischen Methoden (Faktor Analyse, Cluster Analyse) unterschieden (Schulze 2003). In den letzten Jahren

wurde zusätzlich die Reduzierte Rangregression (RRR) in der Abteilung Epidemiologie des DIfE entwickelt, die die Vorteile der hypothesenorientierten und exploratorischen Methoden miteinander verbinden konnte (Hoffmann 2004; Heidemann 2005; Schulze 2005; Weikert 2005; Schulze 2006; Schulz 2008).

Das in der vorliegenden Arbeit aufgeführte Manuskript (siehe 2.2 Ein Ernährungsmuster, das mit Gewichtserhöhung verbunden ist und das Risiko für tödliche und nichttödliche kardiovaskuläre Erkrankungen) beschäftigt sich mit der Bedeutung eines durch die RRR hergeleiteten Ernährungsmusters für Myokardinfarkt und Schlaganfälle. Aufgrund der bestehenden Evidenzlage zu Zusammenhängen zwischen Gewichtsveränderung und Risiko für Myokardinfarkt und Schlaganfall gingen wir davon aus, dass ein Ernährungsmuster, das mit Gewichtsveränderung assoziiert ist, auch das Risiko für diese Erkrankungen beeinflussen sollte. Interessanterweise bestätigte sich dieser Zusammenhang nur für tödliche kardiovaskuläre Ereignisse (Drogan 2007).

Der Vorteil der Erhebung der Ernährung in großen epidemiologischen Studien mittels FFQ und Nährstofftabellen besteht in der umfassenden und relativ kostengünstigen Erfassung der *gesamten* Ernährung über einen längeren Zeitraum (Willett 1998). Auf der Basis dieser Daten sind Studienteilnehmer leicht nach ihrer Ernährung klassifizierbar. Nachteil der Methode ist die ungenaue Erfassung, d.h. Abschätzung der Portionsgröße und Verzehrshäufigkeit einzelner Lebensmittel. Neben prospektiven Ernährungserhebungsmethoden, z.B. Wiegeprotokoll, die wegen des hohen Aufwandes und der Belastung für die Studienteilnehmer in großen epidemiologischen Studien in der Regel nicht durchsetzbar sind, ist die Messung von Biomarkern als Indikatoren der Ernährung besonders attraktiv. Durch die Auswahl geeigneter Biomarker kann die Schnittstelle zwischen Ernährung und abhängigen metabolischen Prozessen in der Untersuchung ernährungsrelevanter Risikofaktoren berücksichtigt werden. Die Untersuchung des Zusammenhanges zwischen den Folat-, Vitamin B12- und Pyridoxal-5-Phosphat-Plasmakonzentrationen der Probanden und dem Risiko für zerebrale Ischämien stellt ein Beispiel für dieses Vorgehen da (Weikert 2007 b). Andererseits ist bei Verwendung der Biomarker zu beachten, dass Interaktionen der Biomarker mit ernährungsunabhängigen Stoffwechselprozessen die Spiegel derart beeinflussen können, dass der Zusammenhang zur Ernährung in den Hintergrund tritt. So sinken beispielsweise die Pyridoxal-5-Phosphat Spiegel im Blut bei chronischer Entzündung (Shen 2010; Friso 2001). Deshalb kann basierend auf der Assoziation zwischen einem niedrigen Pyridoxal-5-Phosphat Spiegel und dem Myokardinfarktrisiko nicht zu einer erhöhten Aufnahme von Vitamin B6 (z. B. über einen erhöhten Fleischkonsum) geraten werden, ohne dabei den inflammatorischen Status zu berücksichtigen (Dierkes 2007). Somit bietet die Verwendung von Biomarkern zwar das

Potential, validere Ergebnisse als durch Befragung der Probanden zu erhalten, allerdings muss bei Bewertung dieser Messwerte umfangreiches pathophysiologisches Wissen einfließen, um richtige Schlussfolgerungen ziehen und ggf. Ernährungsempfehlungen ableiten zu können.

3.3 Biomarker und Schlaganfall

Die Bedeutung von Biomarkern in der Herz-Kreislaufforschung ist sehr vielfältig (Vasan 2006). In der Primärprävention ist die Identifizierung von Biomarkern, die mit dem Risiko für das Auftreten einer kardiovaskulären Erkrankung assoziiert sind jedoch vor allem aus zweierlei Hinsicht bedeutsam. Einerseits können Biomarker zur Aufklärung physiologischer und pathophysiologischer Prozesse, insbesondere bei metabolischen Prozessen beitragen. Andererseits wird erwartet, dass durch die Verwendung von Biomarkern die Prädiktion von kardiovaskulären Erkrankungen verbessert werden kann (Danesh 2004).

Um Zusammenhänge zwischen Biomarkern und inzidenten Erkrankungen in großen prospektiven Langzeitstudien untersuchen zu können, ist mindestens eine Blutentnahme von den Studienteilnehmern während der Rekrutierung unerlässlich. Zudem muss sichergestellt werden, dass dieses Blut unter optimalen Bedingungen gelagert wird und dann wiederum bei Interesse für wissenschaftliche Fragestellungen mit vertretbarem Aufwand zur Verfügung gestellt werden kann. Bei der Rekrutierung wurde von 95,7% der Studienteilnehmer der EPIC-Potsdam-Kohorte 30 ml Blut abgenommen (Boeing 1999 b). Das Training der Blutentnahmen war Teil der umfangreichen Schulung des Studienpersonals. Zu jeder Blutentnahme wurde Interviewer-Nummer, Entnahmezeit, Zeit des Einfrierens und Abweichungen vom standardisierten Vorgehen protokolliert (Kroke 1999). Das Blut wurde in 28 Röhrchen (je 0.5ml in 8 Serum, 12 Zitrat-Plasma, 4 Buffy Coat und 4 Erythrozyten) aufgeteilt und in Flüssig-Stickstoff bei -196°C eingefroren. Darüber hinaus wurde zusätzliches Blut bei -80°C in Kühlschränken aufbewahrt (Boeing 1999 b). Auf der Basis dieser Blutproben kann untersucht werden, ob die Konzentration ausgewählter Marker zur Zeit der Basisuntersuchung die Wahrscheinlichkeit für das spätere Auftreten einer Erkrankung erhöht oder erniedrigt. Da in der EPIC-Studie zudem eine umfangreiche Phänotypisierung (im nicht-klinischen Bereich) stattgefunden hat, können viele etablierte Risikofaktoren in den statistischen Modellen zu Zusammenhängen zwischen den Biomarkern und dem Risiko für Schlaganfälle berücksichtigt werden.

Die in der vorliegenden Habilitationsschrift vorgestellten Originalarbeiten beschäftigen sich mit neuen Biomarkern für kardiovaskuläre Erkrankungen. Dabei lag der Fokus auf solchen Biomarkern, die pathophysiologisch für die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen von Interesse sein könnten.

Zunächst untersuchten wir die Bedeutung von Resistin als Biomarker für kardiovaskuläre Erkrankungen in der EPIC-Potsdam Studie (Weikert 2007 c; Weikert 2008 b). Resistin ist ein Peptid-Hormon, das im menschlichen Organismus u.a. in inflammatorische Prozesse involviert ist (Shetty 2004; Bo 2005; Kunnari 2006). Zudem war zum Zeitpunkt unserer Untersuchung aus Fall-Kontroll-Studien bekannt, dass Resistin mit koronarer Herzkrankheit assoziiert ist (Ohmori 2005; Pischon 2005). Überraschenderweise waren in unserer Untersuchung die Resistin-Spiegel aus der Basisuntersuchung für das spätere Auftreten eines Myokardinfarktes prädiktiv, spielten jedoch keine Rolle für die Inzidenz von Schlaganfällen (Weikert 2008 b).

Als einen weiteren pathophysiologisch interessanten Biomarker untersuchten wir Fetuin-A, ein Protein, das nahezu ausschließlich von der Leber und insbesondere bei Fettleber sezerniert wird (Stefan 2006). Wir beobachteten für die beiden Endpunkte Schlaganfall und Myokardinfarkt eine starke Risikoerhöhung bei hohen Fetuin-A Spiegel (Weikert 2008 a). Nachteil dieser, wie jeder anderen Beobachtungsstudie ist jedoch, dass Kausalität nicht bewiesen und Rest-Confounding nicht ausgeschlossen werden kann. Insbesondere in Hinblick auf die Aufklärung pathophysiologischer Zusammenhänge soll deshalb hier eine in den letzten Jahren neu etablierte Methode in der Epidemiologie – die Mendelian Randomisation - erwähnt werden, die versucht das Problem des Rest-Confounding zu eliminieren bzw. zu minimieren. Die Untersuchung von genetischen Faktoren im Zusammenhang mit intermediären Stoffwechselprodukten ermöglicht es, zugrunde liegende Kausalzusammenhänge zu erkennen und darzustellen. Bei Mendelian Randomisation wird davon ausgegangen, dass bei der Vererbung eine zufällige Verteilung der Gameten auf die Nachkommen erfolgt. Somit sollten die Gene von Rest- Confounding frei sein. (Clayton 2001; Smith 2004; Nitsch 2006) Das Modell geht davon aus, dass man berechnete und geschätzte Einflüsse der Gene auf einen Endpunkt oder einen Biomarker vergleicht. Lässt sich auf der Basis der Gen-Erkrankungs-Beziehung und der Gen-Intermediat-Beziehung die Intermediat-Erkrankungsbeziehung vorhersagen, kann man von einem kausalen Zusammenhang zwischen Intermediat und Erkrankung ausgehen (Minelli 2004). Diese Methode wurde in der Arbeit Fisher et al 2009 erfolgreich angewendet (Fisher 2009). Hier konnten wir beispielhaft für einen SNP aus dem Fetuin-A Gen und das Herzinfarkttrisiko zeigen, dass die für eine inkrementale Erhöhung des Fetuin-A-Spiegels (auf der Basis des beobachteten SNP-Fetuin-A- sowie des SNP-Herzinfarkt-Zusammenhanges) vorhergesagte relative Risikoerhöhung mit dem beobachteten Relativen Risiko nahezu übereinstimmt. Dieses Ergebnis weist auf eine kausale Bedeutung von Fetuin-A in der Pathophysiologie des Herzinfarktes hin.

Der zweite Schwerpunkt in der Bedeutung von Biomarkern für den Schlaganfall liegt in der Verwendung dieser meist leicht zugänglichen Informationen für die Verbesserung der

Prädiktion der Erkrankung. Bisherige Algorithmen zur Vorhersage kardiovaskulärer Erkrankungen müssen als unzureichend beurteilt werden (Brandstetter 1999; Khot 2003; Ridker 2007; Zethelius 2008). Deshalb werden in den letzten Jahren von verschiedenen Forschergruppen Anstrengungen unternommen, bekannte und neue Biomarker für Prädiktionsmodelle zu gewinnen (Blankenberg 2010; Melander 2009), die die Vorhersage von bisherigen Risiko-Scores wie beispielsweise den Framingham –Risiko-Score oder der PROCAM-Score verbessern (Anderson 1991a,b; Hense 2003; Assmann 2007). So konnten beispielsweise Blankenberg et al zeigen, dass die zusätzliche Berücksichtigung von N-terminalem pro –natriuretischem Peptid (NT pro BNP), C-reaktivem Protein und sensitivem Troponin I die Prädiktion herkömmlicher Risiko-Scores basierend auf den Daten zweier populationsbezogener prospektiven Studie (PRIME und FINRISK) verbessert (Blankenberg 2010). Die EPIC-Potsdam Kohorte stellt diesbezüglich eine hervorragende Datenbasis dar, um basierend auf den Blutproben der Basisuntersuchung verschiedene Biomarkersets in ihrer Vorhersagekraft für kardiovaskuläre Erkrankungen im Vergleich zu herkömmlichen Scores, aber auch untereinander zu vergleichen. Allerdings sind bisherige Prädiktions-Scores für Herz-Kreislauf-Erkrankungen auf die Vorhersage von Herzinfarkt, Schlaganfall oder allen kardiovaskulären Erkrankungen (einschließlich der genannten sowie zusätzlich peripherer arterieller Verschlusskrankheit und Herzinsuffizienz) innerhalb der nächsten 10 Jahre ausgerichtet.

3.4 Public Health Relevanz

Die vorliegende Arbeit soll zeigen, welches Potential in den Daten prospektiver Kohortenstudien liegt. Da die Studienpopulation der EPIC-Potsdam Kohorte aus der Allgemeinbevölkerung rekrutiert wurde (Boeing 1999 a), sollten beobachtete Zusammenhänge auch für die breite Masse der Bevölkerung gültig sein.

Da es in Deutschland keine einheitliche Registrierung aller Erkrankungen gibt, stehen wie auch zu den meisten anderen Erkrankungen überraschend wenige Daten zur Inzidenz von Schlaganfall und TIA zur Verfügung. Mit Einschränkungen (siehe 3.1.1.) liefert eine große bevölkerungsbasierte Kohortenstudie wichtige Schätzungen für die aktuellen Inzidenzraten einer Region (in Deutschland). In diesem Zusammenhang ist jedoch eine aufwendige Nachbeobachtung, die alle verfügbaren Ressourcen nutzt, notwendig.

Neben der Suche nach neuen Risikofaktoren sollten auch bereits etablierte Risikofaktoren in ihrer Bedeutung regelmäßig überprüft werden. Etablierte Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Diabetes und Rauchen wurden beispielsweise in der EPIC-Potsdam Studie untersucht und mit ähnlichen Risikoschätzern im Vergleich zu anderen prospektiven Studien bestätigt (Weikert 2007 a). Da auch die Bedeutung dieser Risikofaktoren durch Änderung des

Lebensstiles und neue therapeutische Maßnahmen Zeittrends unterliegen kann, ist es wichtig, regelmäßig populationsbezogene Daten zur Verfügung zu stellen. Zudem wird durch Veröffentlichung dieser Ergebnisse (Publikationen und Pressemitteilungen) die Bevölkerung für diese Risikofaktoren regelmäßig sensibilisiert. Selbst im Bereich der sogenannten klassischen Risikofaktoren besteht nach wie vor Forschungsbedarf. Wir haben beispielsweise erstmals gezeigt, welchen Einfluss kombinierte ausgewählte etablierte Risikofaktoren auf das Risiko für Schlaganfälle in einer deutschen Population haben (Weikert 2007 a).

Eine Besonderheit der EPIC-Studie im Vergleich zu anderen bevölkerungsbasierten großen prospektiven Langzeitstudien besteht in der differenzierten Erhebung der Exposition Ernährung (Brandstetter 1999). Nur wenige Studien weltweit haben die Ernährung so detailliert erhoben und sind somit in der Lage Zusammenhänge zwischen einzelnen Lebensmitteln, Lebensmittelgruppen oder Nährstoffen und Krankheitsrisiken zu untersuchen. Das Interesse an Zusammenhänge zwischen Ernährungsfaktoren und Krankheiten ist gerade in der heutigen Zeit groß. Auch wenn Personen ihre Ernährungsgewohnheiten über große Zeiträume kaum ändern (Heidemann 2008), erscheint die bewusste Einflussnahme auf die Ernährung, d.h. gezielte Steigerung oder Verminderung der Aufnahme von ausgewählten Lebensmitteln zur Krankheitsprävention attraktiv. Da die Effekte jedoch meist gering sind, ist es selbst bei so häufigen Erkrankungen wie Herzinfarkt oder Schlaganfall sinnvoll, die Untersuchungen nicht nur in einer einzelnen örtlich begrenzten Studie sondern basierend auf multizentrischen Studien durchzuführen. Dies gelingt in der EPIC-Studie. Diese riesige prospektive Studie mit 519,978 Studienteilnehmern im Alter vorrangig zwischen 35-70 Jahren bietet die Möglichkeit präzise Risikoschätzungen für Risikofaktoren auch mit geringen Effekten zu ermitteln (Riboli 2002). Erkenntnisse, die basierend auf dieser europaweiten Studie gewonnen werden, haben direkte gesundheitspolitische Relevanz. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass Fleischkonsum u.a. mit Kolonkrebs und Magenkrebs assoziiert war (Gonzalez 2010). Hingegen haben einige Untersuchungen zu ausgewählten Ernährungsfaktoren und bestimmten Krebserkrankungen, nicht die aus kleineren Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien vermuteten Effekte bestätigt (van Gils 2005; van Duijnhoven 2009). Erwartungsgemäß konnte jedoch kürzlich in der EPIC-Kohorte gezeigt werden, dass höherer Obst – und Gemüsekonsum mit einem geringeren Risiko für die Mortalität an koronarer Herzkrankheit assoziiert war (Crowe 2011).

Prospektive Kohortenstudien, die eine Vielzahl von Risikofaktoren (z.B. Lebensstilfaktoren) und verschiedene Erkrankungsendpunkte präzise erfassen, stellen eine gute Datenbasis dar, um neue Risikofaktoren zu entdecken oder durch Überprüfung von neu entdeckten Risikofaktoren aus Fall-Kontroll-Studien die Evidenz für diese Faktoren zu erweitern oder zu schwächen. Zurzeit wird beispielsweise der Zusammenhang zwischen Schlafdauer und

ausgewählten chronischen Erkrankungen (u.a. Schlaganfall) in der EPIC-Potsdam Kohorte untersucht. Zu diesem Lebensstilfaktor sind bisher nur wenige prospektive Studien mit dem Endpunkt Schlaganfall durchgeführt worden (Amagai 2010; Cappuccio 2011; Qureshi 1997; Chen 2008). Auch in diesem Zusammenhang ist es attraktiv, einen in einer EPIC Kohorte neu identifizierten Risikofaktor im gesamten EPIC Konsortium auf europäischer Ebene zu validieren. Dies ist beispielsweise auch für den in der EPIC-Potsdam Kohorte erstmals im Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen untersuchten Biomarker Fetuin-A relevant (Weikert 2008 a). An dieser Stelle ist der Wert der Sammlung von Blut (Serum, Plasma, Erythrozyten) zu Beginn einer prospektiven Kohortenstudie zu betonen, da dieses Material später nach dem Gewinn neuer Erkenntnisse in der Wissenschaft zum Einsatz gebracht werden kann, wie am Beispiel Fetuin-A deutlich wird. Während der Rekrutierungsphase in den 90iger Jahren wäre beispielsweise die 2007 entwickelte Fragestellung, Fetuin-A als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen zu untersuchen, nicht möglich gewesen.

Nicht zuletzt liegt die Bedeutung von prospektiven Kohortenstudien aus Public Health Sicht auch in der Untersuchung von Risikofaktoren, die einer Intervention nicht zugänglich sind. Prospektive Kohortenstudien nehmen mit dem Evidenzlevel IIb eine hohe Stellung in der Evidenzbasierten Medizin ein (siehe Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009) www.cebm.net/index.aspx?o=1025). Da es nicht (wie angestrebt) immer möglich ist die Wirkung von Risikofaktoren in Interventionsstudien zu untersuchen, wird auch in der Zukunft für einige Risikofaktoren die prospektive Kohortenstudie die Studienform mit höchstem Evidenzlevel darstellen. Hier sei beispielsweise nochmals auf die Analysen zu Schlaf und chronischen Erkrankungen verwiesen. Schlafdauer wäre nur sehr schwer als Exposition für Interventionsstudien zugänglich. Andere Beispiele sind *Anzahl geborener Kinder* oder *Bildung* als Risikofaktoren für Schlaganfälle.

3.5 Ausblick

Neben einer systematischen Untersuchung der Bedeutung von Ernährungsfaktoren basierend auf den Daten des Häufigkeitsfragebogens sowie anderer Lebensstilfaktoren für Schlaganfälle stehen weiterhin pathophysiologisch relevante Biomarker, wenn möglich in Verbindung mit entsprechenden genetischen Untersuchungen im Vordergrund.

Als Konsequenz dieser systematischen Untersuchungen von Risikofaktoren in den Bereichen Lebensstil, Biomarker und Genetik bietet die EPIC-Potsdam die Möglichkeit einen Risiko-Score zur Vorhersage des Schlaganfall-, aber auch des Myokardinfarkttrisikos zu entwickeln. Basierend auf einem für Deutschland spezifischen Score, könnten die Prädiktion

für Myokardinfarkt und Schlaganfälle verbessert und Personen mit hohem Risiko entsprechende Präventionsstrategien an die Hand gegeben werden.

Zudem ist geplant in der EPIC-Potsdam Studie auch neue Methoden zur Identifikation relevanter Biomarker bzw. Biomarkerprofile anzuwenden. In diesem Zusammenhang ist beispielsweise die Anwendung von Hochdurchsatzmethoden wie Metabolomics für große Kohortenstudien wie EPIC-Potsdam besonders interessant (Catchpole 2011). Einerseits können mit dieser Methode ggf. einzelne neue für das Schlaganfallrisiko relevante Metabolite identifiziert werden, die weit über die bisher untersuchten Biomarker hinausgehen. Andererseits werden nach Weiterentwicklung der statistischen Methoden zur Auswertung auch die metabolischen Profile von Interesse sein. Beide Herangehensweisen könnten zu neuen Erkenntnissen über die Pathophysiologie der Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere auch Schlaganfälle führen. Diese Methodik ist zudem für Kohortenstudien, in denen nur eine begrenzte Menge an Biomaterialien zur Verfügung steht, besonders attraktiv, da im Vergleich zu herkömmlichen Methoden je Marker deutlich weniger Probenmaterial zum Einsatz gebracht wird. (Gowda 2008)

Durch die sich gerade in den letzten Jahren entwickelten Techniken zur Messung von genetischen Polymorphismen werden die großen prospektiven Kohortenstudien wie EPIC-Potsdam in den nächsten Jahren zwei Strategien im Umgang mit genetischen Faktoren verfolgen. Einerseits werden weiterhin hypothesengetrieben einzelne SNPs bestimmt. Diese werden hinsichtlich ihres Zusammenhanges zu ausgewählten Biomarkern und der Erkrankung im Sinne der Mendelian Randomisation untersucht, zudem werden Gen-Umwelt-Interaktionen von Interesse sein. Andererseits werden im Rahmen von nationalen und internationalen Kooperationsprojekten genomweite Assoziationsstudien durchgeführt, die ungerichtet nach Assoziationen zwischen Genregionen und Erkrankungsrisiken oder Risiken für ausgewählte Risikofaktoren suchen. So wurden beispielsweise in genomweiten Assoziationsstudien mehrere Genregionen entdeckt, die mit Verlängerungen des PQ-Intervals im EKG assoziiert sind und somit für Vorhofflimmern, einem bedeutenden Risikofaktor für ischämische Schlaganfälle, prädisponieren (Pfeufer 2010).

Gemeinsame Projekte mit EPIC-Heidelberg und anderen EPIC-Zentren im Rahmen von EPIC-Heart sowie auch Vernetzung mit anderen prospektiven Kohortenstudien werden aber nicht nur zur Beantwortung genetischer Fragestellungen genutzt werden. Auch für Lebensstilfaktoren und Biomarker werden durch gemeinsame europaweite Analysen belastbare Aussagen über die qualitative und quantitative Bedeutung einzelner Risikofaktoren möglich.

4 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit zeigt auf, welches Potential große prospektive Studien für die Untersuchung von Risikofaktoren für ausgewählte Krankheitsbilder haben. Die Arbeit gibt einen Überblick sowohl über klassische als auch neue Risikofaktoren für ischämische Schlaganfälle basierend auf den Daten der derzeit größten deutschen epidemiologischen Langzeitstudie - der EPIC-Potsdam Studie.

Erwartungsgemäß wurden Hypertonie und Diabetes bereits nach kurzer Nachbeobachtungszeit als bedeutende Risikofaktoren ermittelt. Hypertonie wurde mit einer Erhöhung des relativen Risikos um das 2.3 fache und einem attributablen Risiko von ca. 43% als bedeutendster Risikofaktor für ischämische Schlaganfälle bestätigt. Auch Typ 2 Diabetes als Vorerkrankung führte zu einer mehr als zweifachen Erhöhung des relativen Risikos. Aufgrund deutlich geringerer Prävalenz waren aber nur ca. 8% der ischämischen Schlaganfälle auf Typ 2 Diabetes zurückzuführen. Zudem konnten wir zeigen, dass bei gleichzeitigem Vorliegen von 4 oder 5 klassischen Risikofaktoren (das waren: Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, Rauchen, Hyperlipidämie, hoher Alkoholkonsum) im Vergleich zu Personen ohne Risikofaktoren das relative Risiko für ischämische Schlaganfälle um mehr als das fünffache anstieg.

Bei der Untersuchung neuer Fragestellungen zur Erforschung von Risikofaktoren für den Schlaganfall standen und stehen Lebensstil einschließlich Ernährung sowie Biomarker im Vordergrund.

Die EPIC-Potsdam Studie als Teil der europaweiten EPIC-Studie wurde insbesondere zur Untersuchung von Zusammenhängen zwischen Ernährung und chronischen Erkrankungen entwickelt. Auf Lebensmittelebene fanden wir beispielsweise, dass Schokoladenkonsum invers mit kardiovaskulären Erkrankungen insbesondere Schlaganfällen in der EPIC-Potsdam-Studie assoziiert war. Hier zeigte sich unter umfangreicher Berücksichtigung klassischer Risikofaktoren einschließlich auch anderen Ernährungsfaktoren bei Personen im obersten Quartil mit einem täglichen Schokoladenkonsum von im Mittel 7.5 Gramm/Tag im Vergleich zu denen im untersten Quartil (Mittelwert 1.7 Gramm/Tag) eine Risikoreduktion für Schlaganfälle um knapp 50%. Zudem konnten wir zeigen, dass ein Ernährungsmuster, welches mit Gewichtsveränderung einhergeht, auch prädiktiv für tödliche kardiovaskuläre Erkrankungen ist. Die systematische Untersuchung weiterer Lebensmittelgruppen und ausgewählter Nährstoffe in ihrer Bedeutung als Risikofaktoren für Schlaganfälle ist geplant. Da die Ernährungserhebung mittels Fragebögen jedoch Limitationen mit sich bringt, wird versucht Biomarker für Ernährungsfaktoren als validere Messungen einzusetzen. In diesem

Zusammenhang wurden in EPIC-Potsdam u.a. B Vitamine als Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass niedrige Vitamin B12 Spiegel und insbesondere niedrige Vitamin B12 Spiegel in Verbindung mit niedrigen Folatspiegeln mit einem erhöhten Risiko für zerebrale Ischämien verbunden sind. So hatten Personen mit Vitamin B12 Spiegeln im untersten Tertil verglichen mit denen im höchsten ein um ca. 80% höheres Risiko für eine zerebrale Ischämie, bei Kombination mit ebenfalls niedrigen Folatspiegeln war das Risiko sogar um das ca. 2.2 fache erhöht. Pyridoxal-5-Phosphat spielte hingegen keine Rolle für die Entstehung von zerebralen Ischämien in unserer Studie.

Ein weiterer Schwerpunkt lag in der Untersuchung pathophysiologisch relevanter neuer Biomarker für das Risiko von Schlaganfällen. Die Daten der EPIC-Potsdam Studie weisen erstmals in der Normalbevölkerung auf eine Bedeutung von Fetuin-A in der Pathophysiologie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen hin. Wir konnten zunächst zeigen, dass Personen im höchsten im Vergleich zum niedrigsten Quintil der Fetuin-A Spiegel ein mehr als dreifach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen hatten. Eine weiterführende Untersuchung ergab, dass Varianten im Fetuin-A Gen einerseits die Fetuin-A Spiegel bestimmen und andererseits auch mit kardiovaskulären Erkrankungen im Zusammenhang stehen. Das bei diesem Biomarker unsererseits erstmals angewendete Konzept der Mendelian Randomisation kann auch zukünftig genutzt werden, um Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang zwischen Biomarker und Erkrankung zu geben.

Die EPIC-Potsdam Studie bietet in den nächsten Jahren die Perspektive, weitere ausgewählte Lebensstilfaktoren und neue Biomarker, aber auch komplexe Zusammenhänge zwischen Genetik und Umweltfaktoren (insbesondere Ernährung) und damit einhergehenden metabolischen Veränderungen, in ihrer Bedeutung für das Risiko von Schlaganfällen zu untersuchen.

5 Literatur

- Amagai, Y., S. Ishikawa, T. Gotoh, K. Kayaba, Y. Nakamura and E. Kajii (2010). "Sleep duration and incidence of cardiovascular events in a Japanese population: the Jichi Medical School cohort study." *J Epidemiol* 20(2): 106-10.
- Anderson, K. M., P. M. Odell, P. W. Wilson and W. B. Kannel (1991 a). "Cardiovascular disease risk profiles." *Am Heart J* 121(1 Pt 2): 293-8.
- Anderson, K. M., P. W. Wilson, P. M. Odell and W. B. Kannel (1991 b). "An updated coronary risk profile. A statement for health professionals." *Circulation* 83(1): 356-62.
- Assmann, G., H. Schulte, P. Cullen and U. Seedorf (2007). "Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study." *Eur J Clin Invest* 37(12): 925-32.
- Berger, K. (2001). *Epidemiologie zerebrovaskulärer Erkrankungen. Der Schlaganfall*. H. Hartmann A, W.D.ed. Darmstadt, Steinkopf-Verlag: 123-143.
- Berger, K., H. W. Hense, A. Rothdach, B. Weltermann and U. Keil (2000 a). "A single question about prior stroke versus a stroke questionnaire to assess stroke prevalence in populations." *Neuroepidemiology* 19(5): 245-57.
- Berger, K., P. Kolominsky-Rabas, P. Heuschmann and U. Keil (2000 b). "[Frequency of stroke in Germany: prevalence, incidence and sources of these data]." *Dtsch Med Wochenschr* 125(1-2): 21-5.
- Bergmann, M. M., U. Bussas and H. Boeing (1999). "Follow-up procedures in EPIC-Germany--data quality aspects. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition." *Ann Nutr Metab* 43(4): 225-34.
- Bergmann, M. M., E. J. Jacobs, K. Hoffmann and H. Boeing (2004). "Agreement of self-reported medical history: comparison of an in-person interview with a self-administered questionnaire." *Eur J Epidemiol* 19(5): 411-6.
- Bhatia, M. and P. M. Rothwell (2005). "A systematic comparison of the quality and volume of published data available on novel risk factors for stroke versus coronary heart disease." *Cerebrovasc Dis* 20(3): 180-6.
- Blankenberg, S., T. Zeller, O. Saarela, A. S. Havulinna, F. Kee, H. Tunstall-Pedoe, K. Kuulasmaa, J. Yarnell, R. B. Schnabel, P. S. Wild, T. F. Munzel, K. J. Lackner, L. Tiret, A. Evans and V. Salomaa (2010). "Contribution of 30 biomarkers to 10-year cardiovascular risk estimation in 2 population cohorts: the MONICA, risk, genetics, archiving, and monograph (MORGAM) biomarker project." *Circulation* 121(22): 2388-97.

- Bo, S., R. Gambino, A. Pagani, S. Guidi, L. Gentile, M. Cassader and G. F. Pagano (2005). "Relationships between human serum resistin, inflammatory markers and insulin resistance." *Int J Obes (Lond)* 29(11): 1315-20.
- Boeing, H., A. Korfmann and M. M. Bergmann (1999 a). "Recruitment procedures of EPIC-Germany. European Investigation into Cancer and Nutrition." *Ann Nutr Metab* 43(4): 205-15.
- Boeing, H., J. Wahrendorf and N. Becker (1999 b). "EPIC-Germany--A source for studies into diet and risk of chronic diseases. European Investigation into Cancer and Nutrition." *Ann Nutr Metab* 43(4): 195-204.
- Brandstetter, B. R., A. Korfmann, A. Kroke, N. Becker, M. B. Schulze and H. Boeing (1999). "Dietary habits in the German EPIC cohorts: food group intake estimated with the food frequency questionnaire. European Investigation into Cancer and Nutrition." *Ann Nutr Metab* 43(4): 246-57.
- Brown, R. D., Jr., G. W. Petty, W. M. O'Fallon, D. O. Wiebers and J. P. Whisnant (1998). "Incidence of transient ischemic attack in Rochester, Minnesota, 1985-1989." *Stroke* 29(10): 2109-13.
- Buijsse, B., C. Weikert, D. Drogan, M. Bergmann and H. Boeing (2010 a). "Chocolate consumption in relation to blood pressure and risk of cardiovascular disease in German adults." *Eur Heart J* 31(13): 1616-23.
- Buijsse, B., C. Weikert, D. Drogan, M. Bergmann and H. Boeing (2010 b). "Re:Chocolate consumption and cardiovascular protection"
http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2010/04/02/eurheartj.ehq068/reply#ehj_el_481
- Bundesamt, S. (2009). Indikator 3.8 des Indikatorensetzes der GBE der Länder: Häufigste Todesursachen (ICD-Klassen). Bonn, www.gbe-bund.de.
- Cappuccio, F. P., D. Cooper, L. D'Elia, P. Strazzullo and M. A. Miller (2011). "Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies." *Eur Heart J* 32(12):1484-92.
- Catchpole, G., A. Platzer, C. Weikert, C. Kempkensteffen, M. Johannsen, H. Krause, K. Jung, K. Miller, L. Willmitzer, J. Selbig and S. Weikert (2011). "Metabolic profiling reveals key metabolic features of renal cell carcinoma." *J Cell Mol Med* 15(1): 109-18.
- Chen, J. C., R. L. Brunner, H. Ren, S. Wassertheil-Smoller, J. C. Larson, D. W. Levine, M. Allison, M. J. Naughton and M. L. Stefanick (2008). "Sleep duration and risk of ischemic stroke in postmenopausal women." *Stroke* 39(12): 3185-92.
- Chobanian, A. V., G. L. Bakris, H. R. Black, W. C. Cushman, L. A. Green, J. L. Izzo, Jr., D. W. Jones, B. J. Materson, S. Oparil, J. T. Wright, Jr. and E. J. Roccella (2003). "The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report." *Jama* 289(19): 2560-72.

- Clayton, D. and P. M. McKeigue (2001). "Epidemiological methods for studying genes and environmental factors in complex diseases." *Lancet* 358(9290): 1356-60.
- Crowe, F. L., A. W. Roddam, T. J. Key, P. N. Appleby, K. Overvad, M. U. Jakobsen, A. Tjønneland, L. Hansen, H. Boeing, C. Weikert, J. Linseisen, R. Kaaks, A. Trichopoulou, G. Misirli, P. Lagiou, C. Sacerdote, V. Pala, D. Palli, R. Tumino, S. Panico, H. B. Bueno-de-Mesquita, J. Boer, C. H. van Gils, J. W. Beulens, A. Barricarte, L. Rodriguez, N. Larranaga, M. J. Sanchez, M. J. Tormo, G. Buckland, E. Lund, B. Hedblad, O. Melander, J. H. Jansson, P. Wennberg, N. J. Wareham, N. Slimani, I. Romieu, M. Jenab, J. Danesh, V. Gallo, T. Norat and E. Riboli (2011). "Fruit and vegetable intake and mortality from ischaemic heart disease: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Heart study." *Eur Heart J.* 32(10):1235-43.
- Danesh, J., J. G. Wheeler, G. M. Hirschfield, S. Eda, G. Eiriksdottir, A. Rumley, G. D. Lowe, M. B. Pepys and V. Gudnason (2004). "C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease." *N Engl J Med* 350(14): 1387-97.
- Dawber, T. R., W. B. Kannel, N. Revotskie and A. Kagan (1962). "The epidemiology of coronary heart disease--the Framingham enquiry." *Proc R Soc Med* 55: 265-71.
- Dawber, T. R., W. B. Kannel, N. Revotskie, J. Stokes, 3rd, A. Kagan and T. Gordon (1959). "Some factors associated with the development of coronary heart disease: six years' follow-up experience in the Framingham study." *Am J Public Health Nations Health* 49: 1349-56.
- Dawber, T. R., G. F. Meadors and F. E. Moore, Jr. (1951). "Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study." *Am J Public Health Nations Health* 41(3): 279-81.
- Dehne, L. I., C. Klemm, G. Henseler and E. Hermann-Kunz (1999). "The German Food Code and Nutrient Data Base (BLS II.2)." *Eur J Epidemiol* 15(4): 355-9.
- Dierkes, J., C. Weikert, K. Klipstein-Grobusch, S. Westphal, C. Luley, M. Mohlig, J. Spranger and H. Boeing (2007). "Plasma pyridoxal-5-phosphate and future risk of myocardial infarction in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Potsdam cohort." *Am J Clin Nutr* 86(1): 214-20.
- Doll, R. and A. B. Hill (1954). "The mortality of doctors in relation to their smoking habits; a preliminary report." *Br Med J* 1(4877): 1451-5.
- Drogan, D., K. Hoffmann, M. Schulz, M. M. Bergmann, H. Boeing and C. Weikert (2007). "A food pattern predicting prospective weight change is associated with risk of fatal but not with nonfatal cardiovascular disease." *J Nutr* 137(8): 1961-7.

- Engstad, T., K. H. Bonna and M. Viitanen (2000). "Validity of self-reported stroke : The Tromso Study." *Stroke* 31(7): 1602-7.
- Fisher, E., N. Stefan, K. Saar, D. Drogan, M. B. Schulze, A. Fritsche, H. G. Joost, H. U. Haring, N. Hubner, H. Boeing and C. Weikert (2009). "Association of AHSB gene polymorphisms with fetuin-A plasma levels and cardiovascular diseases in the EPIC-Potsdam study." *Circ Cardiovasc Genet* 2(6): 607-13.
- Friso, S., P. F. Jacques, P. W. Wilson, I. H. Rosenberg and J. Selhub (2001). "Low circulating vitamin B(6) is associated with elevation of the inflammation marker C-reactive protein independently of plasma homocysteine levels." *Circulation* 103(23): 2788-91.
- Goldstein, L. B., C. D. Bushnell, R. J. Adams, L. J. Appel, L. T. Braun, S. Chaturvedi, M. A. Creager, A. Culebras, R. H. Eckel, R. G. Hart, J. A. Hinchey, V. J. Howard, E. C. Jauch, S. R. Levine, J. F. Meschia, W. S. Moore, J. V. Nixon and T. A. Pearson (2011) "Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association." *Stroke* 42(2):517-84.
- Gonzalez, C. A. and E. Riboli (2010). "Diet and cancer prevention: Contributions from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study." *Eur J Cancer* 46(14): 2555-62.
- Gowda, G. A., S. Zhang, H. Gu, V. Asiago, N. Shanaiah and D. Raftery (2008). "Metabolomics-based methods for early disease diagnostics." *Expert Rev Mol Diagn* 8(5): 617-33.
- Haapanen, N., S. Miilunpalo, M. Pasanen, P. Oja and I. Vuori (1997). "Agreement between questionnaire data and medical records of chronic diseases in middle-aged and elderly Finnish men and women." *Am J Epidemiol* 145(8): 762-9.
- Hankey, G. J. (2003). "Long-term outcome after ischaemic stroke/transient ischaemic attack." *Cerebrovasc Dis* 16 Suppl 1: 14-9.
- Heidemann, C., K. Hoffmann, J. Spranger, K. Klipstein-Grobusch, M. Mohlig, A. F. Pfeiffer and H. Boeing (2005). "A dietary pattern protective against type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)--Potsdam Study cohort." *Diabetologia* 48(6): 1126-34.
- Heidemann, C., M. B. Schulze, O. H. Franco, R. M. van Dam, C. S. Mantzoros and F. B. Hu (2008). "Dietary patterns and risk of mortality from cardiovascular disease, cancer, and all causes in a prospective cohort of women." *Circulation* 118(3): 230-7.
- Hense, H. W., H. Schulte, H. Lowel, G. Assmann and U. Keil (2003). "Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from

- Germany--results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts." *Eur Heart J* 24(10): 937-45.
- Hoffmann, K., M. B. Schulze, A. Schienkiewitz, U. Nothlings and H. Boeing (2004). "Application of a new statistical method to derive dietary patterns in nutritional epidemiology." *Am J Epidemiol* 159(10): 935-44.
- Hu, F. B. (2002). "Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology." *Curr Opin Lipidol* 13(1): 3-9.
- Iso, H., D. R. Jacobs, Jr., D. Wentworth, J. D. Neaton and J. D. Cohen (1989). "Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial." *N Engl J Med* 320(14): 904-10.
- Kannel, W. B. (1995). "Clinical misconceptions dispelled by epidemiological research." *Circulation* 92(11): 3350-60.
- Kannel, W. B. and E. J. Benjamin (2008). "Status of the epidemiology of atrial fibrillation." *Med Clin North Am* 92(1): 17-40, ix.
- Khot, U. N., M. B. Khot, C. T. Bajzer, S. K. Sapp, E. M. Ohman, S. J. Brener, S. G. Ellis, A. M. Lincoff and E. J. Topol (2003). "Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease." *Jama* 290(7): 898-904.
- Klemperer, D. (2010). *Sozialmedizin - Public Health*. Bern, Verlag Hans Huber.
- Kolominsky-Rabas, P. L., M. Weber, O. Gefeller, B. Neundoerfer and P. U. Heuschmann (2001). "Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study." *Stroke* 32(12): 2735-40.
- Kreuter, H., Klaes, L., Hoffmeister, H., Laaser, U. (1995). *Prävention von Herz-Kreislaufkrankheiten. Ergebnisse und Konsequenzen der Deutschen Herz-Kreislauf-Präventionsstudie*. Weinheim, Juventa.
- Kroke, A., M. M. Bergmann, G. Lotze, A. Jeckel, K. Klipstein-Grobusch and H. Boeing (1999). "Measures of quality control in the German component of the EPIC study. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition." *Ann Nutr Metab* 43(4): 216-24.
- Kunnari, A., O. Ukkola, M. Paivansalo and Y. A. Kesaniemi (2006). "High plasma resistin level is associated with enhanced highly sensitive C-reactive protein and leukocytes." *J Clin Endocrinol Metab* 91(7): 2755-60.
- Kurth, T., B. M. Everett, J. E. Buring, C. S. Kase, P. M. Ridker and J. M. Gaziano (2007). "Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women." *Neurology* 68(8): 556-62.
- Lee, C. D., A. R. Folsom and S. N. Blair (2003). "Physical activity and stroke risk: a meta-analysis." *Stroke* 34(10): 2475-81.

- Lee, C. N., D. M. Reed, C. J. MacLean, K. Yano and D. Chiu (1988). "Dietary potassium and stroke." *N Engl J Med* 318(15): 995-6.
- Lemesle, M., C. Milan, J. Faivre, T. Moreau, M. Giroud and R. Dumas (1999). "Incidence trends of ischemic stroke and transient ischemic attacks in a well-defined French population from 1985 through 1994." *Stroke* 30(2): 371-7.
- Lewington, S., R. Clarke, N. Qizilbash, R. Peto and R. Collins (2002). "Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies." *Lancet* 360(9349): 1903-13.
- Lopez, A. D., C. D. Mathers, M. Ezzati, D. T. Jamison and C. J. Murray (2006). "Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data." *Lancet* 367(9524): 1747-57.
- Mackenbach, J. P., C. W. Looman and J. B. van der Meer (1996). "Differences in the misreporting of chronic conditions, by level of education: the effect on inequalities in prevalence rates." *Am J Public Health* 86(5): 706-11.
- Manolio, T. A., R. A. Kronmal, G. L. Burke, D. H. O'Leary and T. R. Price (1996). "Short-term predictors of incident stroke in older adults. The Cardiovascular Health Study." *Stroke* 27(9): 1479-86.
- Masuhr KF, N., M. (1998). *Neurologie*. Stuttgart, Hippokrates Verlag.
- Melander, O., C. Newton-Cheh, P. Almgren, B. Hedblad, G. Berglund, G. Engstrom, M. Persson, J. G. Smith, M. Magnusson, A. Christensson, J. Struck, N. G. Morgenthaler, A. Bergmann, M. J. Pencina and T. J. Wang (2009). "Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community." *Jama* 302(1): 49-57.
- Mellen, P. B., T. F. Walsh and D. M. Herrington (2008). "Whole grain intake and cardiovascular disease: a meta-analysis." *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 18(4): 283-90.
- Mente, A., L. de Koning, H. S. Shannon and S. S. Anand (2009). "A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease." *Arch Intern Med* 169(7): 659-69.
- Minelli, C., J. R. Thompson, M. D. Tobin and K. R. Abrams (2004). "An integrated approach to the meta-analysis of genetic association studies using Mendelian randomization." *Am J Epidemiol* 160(5): 445-52.
- Nitsch, D., M. Molokhia, L. Smeeth, B. L. DeStavola, J. C. Whittaker and D. A. Leon (2006). "Limits to causal inference based on Mendelian randomization: a comparison with randomized controlled trials." *Am J Epidemiol* 163(5): 397-403.
- Ohmori, R., Y. Momiyama, R. Kato, H. Taniguchi, M. Ogura, M. Ayaori, H. Nakamura and F. Ohsuzu (2005). "Associations between serum resistin levels and insulin resistance, inflammation, and coronary artery disease." *J Am Coll Cardiol* 46(2): 379-80.

- O'Mahony, P. G., R. Dobson, H. Rodgers, O. F. James and R. G. Thomson (1995). "Validation of a population screening questionnaire to assess prevalence of stroke." *Stroke* 26(8): 1334-7.
- Pfeufer, A., C. van Noord, K. D. Marciante, D. E. Arking, M. G. Larson, A. V. Smith, K. V. Tarasov, M. Muller, N. Sotoodehnia, M. F. Sinner, G. C. Verwoert, M. Li, W. H. Kao, A. Kottgen, J. Coresh, J. C. Bis, B. M. Psaty, K. Rice, J. I. Rotter, F. Rivadeneira, A. Hofman, J. A. Kors, B. H. Stricker, A. G. Uitterlinden, C. M. van Duijn, B. M. Beckmann, W. Sauter, C. Gieger, S. A. Lubitz, C. Newton-Cheh, T. J. Wang, J. W. Magnani, R. B. Schnabel, M. K. Chung, J. Barnard, J. D. Smith, D. R. Van Wagoner, R. S. Vasan, T. Aspelund, G. Eiriksdottir, T. B. Harris, L. J. Launer, S. S. Najjar, E. Lakatta, D. Schlessinger, M. Uda, G. R. Abecasis, B. Muller-Myhsok, G. B. Ehret, E. Boerwinkle, A. Chakravarti, E. Z. Soliman, K. L. Lunetta, S. Perz, H. E. Wichmann, T. Meitinger, D. Levy, V. Gudnason, P. T. Ellinor, S. Sanna, S. Kaab, J. C. Witteman, A. Alonso, E. J. Benjamin and S. R. Heckbert (2010) "Genome-wide association study of PR interval." *Nat Genet* 42(2): 153-9.
- Pischon, T., C. M. Bamberg, J. Kratzsch, B. C. Zyriax, P. Algenstaedt, H. Boeing and E. Windler (2005). "Association of plasma resistin levels with coronary heart disease in women." *Obes Res* 13(10): 1764-71.
- Qureshi, A. I., W. H. Giles, J. B. Croft and D. L. Bliwise (1997). "Habitual sleep patterns and risk for stroke and coronary heart disease: a 10-year follow-up from NHANES I." *Neurology* 48(4): 904-11.
- Riboli, E. (1992). "Nutrition and cancer: background and rationale of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)." *Ann Oncol* 3(10): 783-91.
- Riboli, E., K. J. Hunt, N. Slimani, P. Ferrari, T. Norat, M. Fahey, U. R. Charrondiere, B. Hemon, C. Casagrande, J. Vignat, K. Overvad, A. Tjonneland, F. Clavel-Chapelon, A. Thiebaut, J. Wahrendorf, H. Boeing, D. Trichopoulos, A. Trichopoulou, P. Vineis, D. Palli, H. B. Bueno-De-Mesquita, P. H. Peeters, E. Lund, D. Engeset, C. A. Gonzalez, A. Barricarte, G. Berglund, G. Hallmans, N. E. Day, T. J. Key, R. Kaaks and R. Saracci (2002). "European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): study populations and data collection." *Public Health Nutr* 5(6B): 1113-24.
- Riboli, E. and R. Kaaks (1997). "The EPIC Project: rationale and study design. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition." *Int J Epidemiol* 26 Suppl1:S6-14.
- Ridker, P. M., J. E. Buring, N. Rifai and N. R. Cook (2007). "Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score." *Jama* 297(6): 611-9.
- Rose, G. and M. G. Marmot (1981). "Social class and coronary heart disease." *Br Heart J* 45(1): 13-9.

- Rothman, K. J., S. Greenland and T. L. Lash (2008). *Modern Epidemiology*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.
- Sacco, R. L. (2004). "Risk factors for TIA and TIA as a risk factor for stroke." *Neurology* 62(8 Suppl 6): S7-11.
- Sarwar, N., P. Gao, S. R. Seshasai, R. Gobin, S. Kaptoge, E. Di Angelantonio, E. Ingelsson, D. A. Lawlor, E. Selvin, M. Stampfer, C. D. Stehouwer, S. Lewington, L. Pennells, A. Thompson, N. Sattar, I. R. White, K. K. Ray and J. Danesh "Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies." *Lancet* 375(9733): 2215-22.
- Schulz, M., K. Hoffmann, C. Weikert, U. Nothlings, M. B. Schulze and H. Boeing (2008). "Identification of a dietary pattern characterized by high-fat food choices associated with increased risk of breast cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study." *Br J Nutr* 100(5): 942-6.
- Schulze, M. B. and K. Hoffmann (2006). "Methodological approaches to study dietary patterns in relation to risk of coronary heart disease and stroke." *BrJNutr* 95(5):860-9.
- Schulze, M. B., K. Hoffmann, A. Kroke and H. Boeing (2003). "Risk of hypertension among women in the EPIC-Potsdam Study: comparison of relative risk estimates for exploratory and hypothesis-oriented dietary patterns." *Am J Epidemiol* 158(4): 365-73.
- Schulze, M. B., K. Hoffmann, J. E. Manson, W. C. Willett, J. B. Meigs, C. Weikert, C. Heidemann, G. A. Colditz and F. B. Hu (2005). "Dietary pattern, inflammation, and incidence of type 2 diabetes in women." *Am J Clin Nutr* 82(3): 675-84; quiz 714-5.
- Schulze, M. B., A. Kroke, M. M. Bergmann and H. Boeing (2000). "Differences of blood pressure estimates between consecutive measurements on one occasion: implications for inter-study comparability of epidemiologic studies." *Eur J Epidemiol* 16(10): 891-8.
- Schwartz, F. W., Badura, B., Leidl, R., Raspe, H., Siegrist, J. (1998). *Das Public Health Buch*. München, Urban&Schwarzenberg.
- Shah, K. H. and J. A. Edlow (2004). "Transient ischemic attack: review for the emergency physician." *Ann Emerg Med* 43(5): 592-604.
- Shen, J., C. Q. Lai, J. Mattei, J. M. Ordovas and K. L. Tucker (2010). "Association of vitamin B-6 status with inflammation, oxidative stress, and chronic inflammatory conditions: the Boston Puerto Rican Health Study." *Am J Clin Nutr* 91(2): 337-42.
- Shetty, G. K., P. A. Economides, E. S. Horton, C. S. Mantzoros and A. Veves (2004). "Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors, inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes." *Diabetes Care* 27(10): 2450-7.

- Shinton, R. and G. Beevers (1989). "Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke." *Bmj* 298(6676): 789-94.
- Smith, G. D. and S. Ebrahim (2004). "Mendelian randomization: prospects, potentials, and limitations." *Int J Epidemiol* 33(1): 30-42.
- Stefan, N., A. M. Hennige, H. Staiger, J. Machann, F. Schick, S. M. Krober, F. Machicao, A. Fritsche and H. U. Haring (2006). "Alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans." *Diabetes Care* 29(4): 853-7.
- Sudlow, C. L. and C. P. Warlow (1997). "Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. International Stroke Incidence Collaboration." *Stroke* 28(3): 491-9.
- Troschke, J. v., Klaes, L., Maschewsky-Schneider, U., Scheuermann, W., (1998). *Die Deutsche Herz-Kreislauf-Präventionsstudie (DHP)*. Bern, Verlag Hans Huber.
- Tunstall-Pedoe, H., Kuulasmaa, K., Tolonen, H., Davidson, M., Mendis, S. (2003). *MONICA, Monograph and Multimedia Sourcebook, World's largest study of heart disease, stroke, risk factors, and population trends 1979-2002*. Geneva, World Health Organisation.
- van Duijnhoven, F. J., H. B. Bueno-De-Mesquita, P. Ferrari, M. Jenab, H. C. Boshuizen, M. M. Ros, C. Casagrande, A. Tjonneland, A. Olsen, K. Overvad, O. Thorlacius-Ussing, F. Clavel-Chapelon, M. C. Boutron-Ruault, S. Morois, R. Kaaks, J. Linseisen, H. Boeing, U. Nothlings, A. Trichopoulou, D. Trichopoulos, G. Misirli, D. Palli, S. Sieri, S. Panico, R. Tumino, P. Vineis, P. H. Peeters, C. H. van Gils, M. C. Ocke, E. Lund, D. Engeset, G. Skeie, L. R. Suarez, C. A. Gonzalez, M. J. Sanchez, M. Dorronsoro, C. Navarro, A. Barricarte, G. Berglund, J. Manjer, G. Hallmans, R. Palmqvist, S. A. Bingham, K. T. Khaw, T. J. Key, N. E. Allen, P. Boffetta, N. Slimani, S. Rinaldi, V. Gallo, T. Norat and E. Riboli (2009). "Fruit, vegetables, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition." *Am J Clin Nutr* 89(5): 1441-52.
- van Gils, C. H., P. H. Peeters, H. B. Bueno-de-Mesquita, H. C. Boshuizen, P. H. Lahmann, F. Clavel-Chapelon, A. Thiebaut, E. Kesse, S. Sieri, D. Palli, R. Tumino, S. Panico, P. Vineis, C. A. Gonzalez, E. Ardanaz, M. J. Sanchez, P. Amiano, C. Navarro, J. R. Quiros, T. J. Key, N. Allen, K. T. Khaw, S. A. Bingham, T. Psaltopoulou, M. Koliva, A. Trichopoulou, G. Nagel, J. Linseisen, H. Boeing, G. Berglund, E. Wirfalt, G. Hallmans, P. Lenner, K. Overvad, A. Tjonneland, A. Olsen, E. Lund, D. Engeset, E. Alsaker, T. Norat, R. Kaaks, N. Slimani and E. Riboli (2005). "Consumption of vegetables and fruits and risk of breast cancer." *Jama* 293(2): 183-93.

- Vasan, R. S. (2006). "Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations." *Circulation* 113(19): 2335-62.
- Walker, M. K., P. H. Whincup, A. G. Shaper, L. T. Lennon and A. G. Thomson (1998). "Validation of patient recall of doctor-diagnosed heart attack and stroke: a postal questionnaire and record review comparison." *Am J Epidemiol* 148(4): 355-61.
- Weikert, C., K. Berger, C. Heidemann, M. M. Bergmann, K. Hoffmann, K. Klipstein-Grobusch and H. Boeing (2007 a). "Joint effects of risk factors for stroke and transient ischemic attack in a German population: the EPIC Potsdam Study." *J Neurol* 254(3): 315-21.
- Weikert, C., J. Dierkes, K. Hoffmann, K. Berger, D. Drogan, K. Klipstein-Grobusch, J. Spranger, M. Mohlig, C. Luley and H. Boeing (2007 b). "B vitamin plasma levels and the risk of ischemic stroke and transient ischemic attack in a German cohort." *Stroke* 38(11): 2912-8.
- Weikert, C., K. Hoffmann, J. Dierkes, B. C. Zyriax, K. Klipstein-Grobusch, M. B. Schulze, R. Jung, E. Windler and H. Boeing (2005). "A homocysteine metabolism-related dietary pattern and the risk of coronary heart disease in two independent German study populations." *J Nutr* 135(8): 1981-8.
- Weikert, C., N. Stefan, M. B. Schulze, T. Pischon, K. Berger, H. G. Joost, H. U. Haring, H. Boeing and A. Fritsche (2008 a). "Plasma fetuin-a levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke." *Circulation* 118(24): 2555-62.
- Weikert, C., S. Westphal, K. Berger, J. Dierkes, M. Mohlig, J. Spranger, E. B. Rimm, S. N. Willich, H. Boeing and T. Pischon (2008 b). "Plasma resistin levels and risk of myocardial infarction and ischemic stroke." *J Clin Endocrinol Metab* 93(7): 2647-53.
- Weikert, C., S. Westphal, C. Luley, S. N. Willich, H. Boeing and T. Pischon (2007 c). "Within-subject variation of plasma resistin levels over a 1-year period." *Clin Chem Lab Med* 45(7): 899-902.
- Whitlock, G., S. Lewington, P. Sherliker, R. Clarke, J. Emberson, J. Halsey, N. Qizilbash, R. Collins and R. Peto (2009). "Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies." *Lancet* 373(9669): 1083-96.
- WHO (2002). *World Health Report 2002. Reducing Risks, Promoting Healthy Life*, World Health Organisation.
- Willett, W. (1998). *Nutritional Epidemiology*. Oxford, Oxford University Press.
- Zethelius, B., L. Berglund, J. Sundstrom, E. Ingelsson, S. Basu, A. Larsson, P. Venge and J. Arnlov (2008). "Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes." *N Engl J Med* 358(20): 2107-16.
- Zorowitz, R. D., E. Gross and D. M. Polinski (2002). "The stroke survivor." *Disabil Rehabil* 24(13): 666-79.

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Heiner Boeing für die langjährige intensive Förderung und Begleitung meines bisherigen wissenschaftlichen Werdegangs. Er war mir ein steter Ansprechpartner und hat mich durch seine wissenschaftliche Kreativität motiviert.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. Stefan Willich, der die Erstellung dieser Arbeit ermöglichte und meine wissenschaftliche Entwicklung sehr unterstützt hat.

Ich bedanke mich ganz herzlich bei Frau Prof. Dr. Jutta Dierkes, Herrn Prof. Dr. Tobias Pischon und Herrn Prof. Dr. Klaus Berger, die mich in meinem wissenschaftlichen Werdegang maßgeblich begleitet haben und deren freundschaftlicher Rat mich stets motiviert hat.

Mein Dank gilt allen Koautoren und Kooperationspartnern, die die Durchführung der in der Arbeit aufgeführten Forschungsprojekte unterstützt haben.

Ich danke allen Kollegen am Deutschen Institut für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke und am Institut für Sozialmedizin und Gesundheitsökonomie der Charite in Berlin, die mir bei Fragen und Problemen hilfreich zur Seite gestanden haben.

Ich bedanke mich auch beim Vorstand des Deutschen Instituts für Ernährungsforschung Potsdam-Rehbrücke für die Unterstützung bei der Durchführung der Habilitation und meines wissenschaftlichen Werdegangs.

Schließlich möchte ich Karl, Leo, Carlotta, Steffen, meinen Eltern und Schwiegereltern danken, die jeder auf ihre Weise zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

ERKLÄRUNG

§ 4 Abs, 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....
Datum

.....
Unterschrift