

Aus der Klinik und Hochschulambulanz für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Intima-Media-Dicke und Triglyzeride bei Patienten nach einem
akuten ischämischen Schlaganfall**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jana Batluk

aus *Ufa*.....

Datum der Promotion: 05.12.2014

Zusammenfassung

Einleitung: Die Intima-Media-Dicke der A. carotis communis (ACC-IMT) ist ein etablierter Marker für die Erkennung der Atherosklerose. Hohe Triglyzerid (TG)-Spiegel, v. a. postprandiale, gelten als unabhängiger Risikofaktor für die Atherosklerose und für die Entstehung eines ischämischen Schlaganfalls. Allerdings bleibt dieser Zusammenhang umstritten. Es liegen keine Studien vor, die den Zusammenhang zwischen der IMT und TG bei einer Hochrisikogruppe wie Schlaganfallpatienten analysiert haben. Das primäre Ziel dieser Arbeit ist es, den Zusammenhang zwischen TG und der ACC-IMT bei Patienten nach einem erstmaligen ischämischen Schlaganfall zu untersuchen. Weiterhin sollen die Prädiktoren einer verbreiteten ACC-IMT identifiziert werden. **Methoden:** In die Analysen wurden alle Patienten einbezogen, die zwischen Januar 2009 und Oktober 2010 an der Berliner Cream&Sugar-Studie teilgenommen haben und eine sonographische Untersuchung der hirnversorgenden Gefäßen erhalten haben. Mit den Patienten wurden ein kombinierter oraler Triglyzerid-Toleranz-Test und ein oraler Glukose-Toleranz-Test (OTTT/OGTT) 3 bis 7 Tage nach dem Schlaganfall durchgeführt. Nach einer Fastenzeit von ≥ 10 h und der ersten Blutentnahme um 8 Uhr, erfolgte der OTTT (250 ml von Sahne mit 32 % Fettgehalt). Eine erneute Blutentnahme folgte um 11 Uhr. Direkt im Anschluss erfolgte der OGTT (75 g Dextrose). Weitere Blutentnahmen fanden um 12 Uhr und um 13 Uhr statt. Die IMT wurde via B-Mode-Ultraschall gemessen. Eingeteilt wurden die Patienten nach dem Muster des jeweiligen TG-Metabolismus: (1) „fast metabolizer“ (FM) (n=57) mit wieder abfallenden TG-Werten 5 h nach dem OTTT (2) „slow metabolizer“ (SM) (n=26) mit weiter ansteigenden TG-Werten 5 h nach dem OTTT. **Ergebnisse:** 94 Patienten (davon 30 Frauen; mittleres Alter 65,4 Jahre (SD \pm 14,1)) konnten in die Analysen einbezogen werden. Die absoluten TG-Werte zeigten keinen Zusammenhang mit der ACC-IMT. Signifikant erhöhte IMT-Werte konnten bei den Patienten mit einem verzögerten TG-Metabolismus (SM) im Vergleich zu FM ($p < 0,01$) gemessen werden. Alter ($p < 0,01$), Alkoholkonsum ($p = 0,01$), erhöhter Blutdruck am Testtag ($p = 0,05$) und HbA1c ($p = 0,02$) wiesen ebenfalls eine Korrelation mit der IMT in univariaten Analysen auf. Nach Einschluss in multivariate Analysen erwiesen sich der TG-Metabolismus (SM/FM) und das Alter als unabhängige Einflussfaktoren auf die Verbreiterung der IMT. **Schlussfolgerung:** Die Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe, dass die Dauer des TG-Anstiegs/TG-Abbau einen

signifikanten Einfluss auf das Fortschreiten der Atherosklerose (ACC-IMT) hat. Das Ausmaß der vorhandenen Hypertriglyzeridämie spielte dagegen in unserer Studienpopulation keine Rolle bei der Verbreiterung der IMT.

Abstract

Background: Intima-media thickness of the common carotid artery (CCA-IMT) is an established marker for atherosclerosis. High triglyceride (TG) levels, especially postprandial, have been suggested to be an indicator of atherosclerosis and ischemic stroke risk. However, the association between TG and CCA-IMT remains controversial. No data currently exist regarding the possible association between CCA-IMT and TG in stroke patients, a high risk group. The purpose of our study is therefore to investigate the relationship between CCA-IMT and TG in acute ischemic stroke patients. Additionally, we hope to identify independent predictors of increased IMT. **Methods:** All patients who participated in the Berlin “Cream&Sugar” study between January 2009 and October 2010 and underwent carotid ultrasound studies were included. A combined oral triglyceride tolerance test (OTTT)/ oral glucose tolerance test (OGTT) was performed 3 to 7 days after first ischemic stroke. Patients provided fasting (overnight, at least 10 h) venous blood samples before the OTTT (250 ml of 32 % cream; 8 AM), 3 h post-challenge (11 AM), and were then administered an OGTT (75 dextrose in 250 ml water) and provided further blood samples at 12 and 1 PM. The IMT was measured with B-mode ultrasound. Patients were classified according the pattern of TG metabolism: (1) patients reaching a maximum TG before 5 h post challenge (fast metabolizer (FM), n=57) and (2) patients with increasing TG until 5 h post challenge (slow metabolizer (SM), n=26). **Results:** 94 patients (30 female; mean age, 65.4 years, SD \pm 4.1) were included. Neither fasting nor nonfasting absolute TG-levels were associated with the IMT. CCA-IMT was significantly increased in SM compared with FM ($p < 0.01$). In univariate analysis, age ($p < 0.01$), alcohol consumption ($p = 0.01$), high blood pressure on test day ($p = 0.05$), and HbA1c ($p = 0.02$) correlated with the IMT. In multivariate analyses, only the rate of TG-metabolism (FM/SM) and age were independent predictors of the increased IMT. **Conclusion:** The rate of TG metabolism rather than the absolute fasting or post-challenge TG levels is independently associated with the IMT and may therefore be a potential indicator of the carotid artery atherogenic process.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1. Definition des Begriffs Schlaganfall	6
1.2. Epidemiologie des Krankheitsbildes Schlaganfall	6
1.3. Atherosklerose.....	7
1.4. Aufbau der Arterien	9
1.5. Intima-Media-Dicke als Surrogatmarker einer Atherosklerose und Prädiktor des ischämischen Schlaganfalls	10
1.6. Risikofaktoren der Atherosklerose.....	10
1.6.1. Lebensführung und Atherosklerose	12
1.6.2. Dyslipidämie und Atherosklerose	13
1.6.3. Triglyzeride und Atherosklerose.....	14
2. Ziel der Studie	16
3. Methoden	19
3.1. Studienteilnehmer.....	19
3.2. Einschluss- und Ausschlusskriterien	19
3.3. Ätiologische Klassifikation des Schlaganfalls.....	20
3.4. Dokumentation der Patientendaten	21
3.5. Biometrische Daten	22
3.6. Orale Toleranztests.....	23
3.7. Laborparameter.....	25
3.8. National Institutes of Health Stroke Scale.....	26
3.9. Modified Rankin Scale	26
3.10. Barthel-Index.....	26
3.11. Sonographische Untersuchung der Intima-Media-Dicke	26
3.12. Einteilung der Patienten	29
3.13. Statistische Analysen	30
4. Ergebnisse	32

4.1.	Basisdaten der Patienten	32
4.2.	Intima-Media-Dicke	37
4.3.	Spearman-Korrelationen	38
4.4.	Zusammenhang zwischen der Intima-Media-Dicke und den kardiovaskulären Risikofaktoren.....	41
4.5.	Multiple Regressionsanalyse	45
4.6.	Unterschiede zwischen den Gruppen der "Slow Metabolizer" und der "Fast Metabolizer"	47
4.6.1.	Univariate Analysen.....	47
4.6.2.	Binäre logistische Regression	53
5.	Diskussion	54
5.1.	Einfluss der TG auf die Entwicklung von Atherosklerose	54
5.2.	Weitere Ergebnisse.....	60
5.2.1.	Risikofaktoren für die Entwicklung der Atherosklerose	60
5.2.2.	Vergleich der Patientengruppen mit schnellem und verzögertem TG-Abbau.....	61
5.3.	Stärken und Schwächen der Studie	62
5.3.1.	IMT Messungen.....	62
5.3.2.	Kombinierter OGTT/OTTT	64
5.3.3.	Erfassung der Patientendaten	65
5.3.4.	Studienpopulation.....	66
5.3.5.	Studiendesign.....	67
5.4.	Konklusion	67
6.	Literaturverzeichnis	69
7.	Abkürzungsverzeichnis	80
8.	Tabellenverzeichnis	82
9.	Abbildungsverzeichnis	84
10.	Anhang	85
11.	Eidesstaatliche Versicherung.....	91
12.	Danksagung	92
13.	Lebenslauf.....	93

1. Einleitung

1.1. Definition des Begriffs Schlaganfall

Laut der Weltgesundheitsorganisation (Englisch: World Health Organisation, WHO) werden unter dem Begriff „Schlaganfall“ Krankheitsbilder zusammengefasst, bei denen sich „die klinischen Zeichen einer fokalen oder globalen Störung zerebraler Funktionen rasch bemerkbar machen, mindestens 24 Stunden anhalten oder zum Tode führen und offensichtlich nicht auf andere als vaskuläre Ursachen zurückgeführt werden können“ [1]. Damit werden hämorrhagische Infarkte, zerebrale Ischämien sowie subarachnoidale Blutungen in die Definition mit eingeschlossen. Als ischämischer Schlaganfall wird nach Definition der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) ein fokales neurologisches Defizit aufgrund einer umschriebenen Durchblutungsstörung des Gehirns bezeichnet. Dem ischämischen Schlaganfall liegt ein Sistieren der Blut- und damit Sauerstoffversorgung im Gehirngewebe zu Grunde. Dies führt zu einem Funktionsverlust und schließlich zum Absterben von Hirngewebe. Bedingt durch die große Anzahl möglicherweise betroffener Hirnareale gibt es eine Vielzahl klinischer Erscheinungsformen. Die Ursachen ischämischer Schlaganfälle schließen thromboembolische, mikroangiopathische und hämodynamische Mechanismen ein. Auch der zeitliche Verlauf ist sehr variabel. Die Symptome können nur Minuten oder Stunden andauern (sog. transitorisch ischämische Attacke, TIA) oder aber dauerhaft anhalten (vollendeter Schlaganfall)“ [2].

1.2. Epidemiologie des Krankheitsbildes Schlaganfall

Nach Einschätzung der WHO ist der Schlaganfall die zweithäufigste Todesursache weltweit [3]. In Deutschland ereignen sich nach Schätzungen des Erlanger Schlaganfall Registers von 2008 ca. 200.000 erstmalige Schlaganfälle jährlich [4]. Darüber hinaus ist der Schlaganfall eine der häufigsten Ursachen dauerhafter Behinderung in der industrialisierten Welt [3]. Neben körperlichen Beeinträchtigungen wie Lähmungen, Inkontinenz, Unfähigkeit alltägliche Aktivitäten auszuführen, Apraxie und Sehstörungen bleiben die Überlebenden oft auch psychisch oder emotional betroffen. So leiden 25 bis 30 % der Patienten an einer "post stroke depression" [5]. Weitere Folgen sind Schlafstörungen, Apathie, Angst, Panikattacken und Psychosen, Einschränkung der

Aufmerksamkeit und der Gedächtnisleistung, Demenz, Wahrnehmungs- und Sprachstörungen sowie emotionale Labilität.

Der Schlaganfall ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters. Etwa die Hälfte der Schlaganfall-Patienten ist über 75 Jahre alt, wobei die Inzidenz eines Schlaganfalls mit steigendem Alter zunimmt. Aufgrund der demografischen Alterung der deutschen Bevölkerung ist mit einer weiteren Inzidenzzunahme zu rechnen [6].

Der Schlaganfall weist außerdem eine der höchsten Mortalitätsraten weltweit auf [3]. Dank der Fortschritte in der Diagnostik, Akuttherapie und Sekundärprophylaxe ist die Schlaganfall-Mortalitätsrate in Deutschland und den meisten industrialisierten Ländern erheblich zurückgegangen [7]. Eine effektive primäre und sekundäre Prophylaxe hat daher eine enorme klinische und soziale Bedeutung.

1.3. Atherosklerose

Die Mehrheit der akuten Schlaganfälle ist auf eine Minderdurchblutung von Hirngewebe zurückzuführen (ischämische Schlaganfälle und TIA, 78,3 %) und nur für 17,1 % der Ereignisse sind Hirnblutungen verantwortlich [8]. Da ein ischämischer Schlaganfall im Wesentlichen durch atherosklerotische Veränderungen bedingt wird, wird im Folgenden die Pathogenese der Atherosklerose genauer erläutert.

Laut WHO wird Atherosklerose wie folgt definiert: „Die Atherosklerose ist eine variable Kombination von Veränderungen der Intima, bestehend aus einer herdförmigen Ansammlung von Fettsubstanzen, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia [9].“

Erste Veränderungen der Gefäßwände sind bereits im frühen Lebensalter (zweite und dritte Lebensdekade) nachweisbar. Durch wiederholte Schädigung über einen längeren Zeitraum können sich irreversible Ablagerungen manifestieren, die zum klinischen Bild der Atherosklerose führen und entweder durch progressives Wachstum eine Lumeneinengung verursachen oder durch Ruptur oder Erosion thrombusbedingte akute Ischämien hervorrufen [10].

Es existieren mehrere Hypothesen zur Pathogenese der Atherosklerose. Am weitesten akzeptiert ist die von Russel Ross in 1993 publizierte „response-to-injury“-Hypothese [11]. Der zentrale Punkt dieser Hypothese ist die endotheliale Dysfunktion als

Initialfaktor der Atherogenese. Demnach verursachen eine erhöhte Plasmakonzentration von Lipiden (v. a. Cholesterin) und/oder andere Risikofaktoren (wie arterielle Hypertonie und Rauchen) die endotheliale Dysfunktion, worauf eine Serie von inflammatorischen Reaktionen der Arterienwandzellen ausgelöst wird. Diese Reaktionen umfassen Sekretion von Zytokinen, Chemokinen, vasoaktiven Molekülen, Wachstumsfaktoren, verschiedenen Enzymen und der extrazellulären Matrix sowie Expression von Adhäsionsmolekülen, Induktion der Zellmigration, Zellproliferation, Transformation und Apoptose. Durch diese Vorgänge erhöht sich unter anderem die Permeabilität des Endothels für Plasmabestandteile und subendotheliale Strukturen werden freigelegt, was wiederum den Lipoproteinstrom, v. a. von Lipoproteinen geringer Dichte (low density lipoprotein, LDL), in die Intima ermöglicht. Schließlich kommt es zu einer Akkumulation der Lipide in der Arterienwand und zur Bildung von atherosklerotischen Plaques.

1.4. Aufbau der Arterien

Die Wände der meisten Arterien bestehen aus drei Schichten (s. *Abbildung 1.1.*). Die innerste Schicht ist die Tunica Intima; sie besteht aus einer Lage des einschichtigen Endothels sowie einer darunter gelegenen subendothelialen Schicht, die altersabhängige Unterschiede aufweist. Im Kindesalter ist sie schmal und enthält kaum Zellen und nur wenig Extrazellulärmatrix.

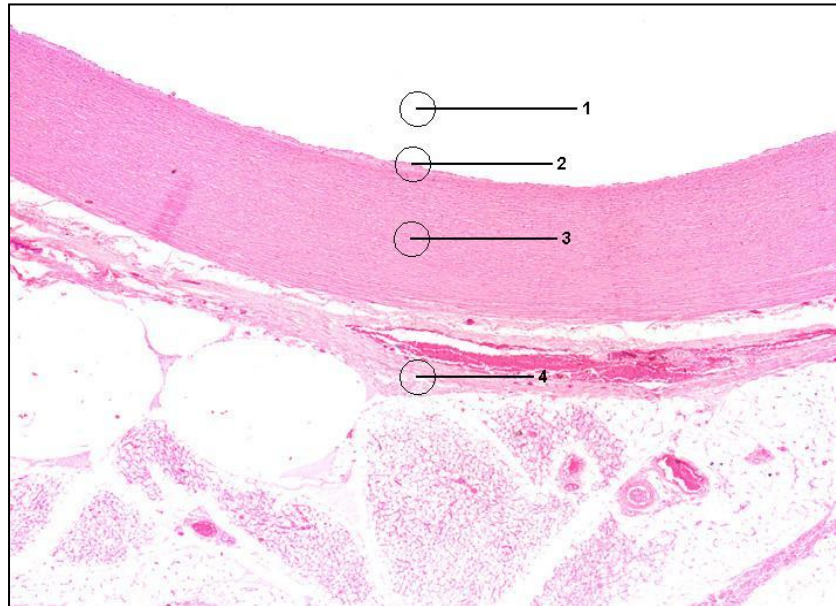


Abbildung 1.1. Arterienwandaufbau. Histologisches Bild der Arterie vom elastischen Typ. HE-Färbung 1. Lumen 2. Tunica intima. 3. Tunica media. 4. Tunica adventitia. (Quelle: aus dem Institut für Anatomie, Universität Leipzig, mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr.med. Faramarz Dehghani)

Schon im Laufe der zweiten Lebensdekade

können hier stellenweise glatte Muskelzellen auftauchen. Sie sind weniger auf Kontraktion als auf Proliferation und Produktion von Extrazellulärmatrix ausgerichtet, was langfristig zu regional sehr unterschiedlich starken Intimaverdickungen führt. Die Grenze zu den pathologischen atherosklerotischen Intimaveränderungen ist fließend. Die darunter gelegene Tunica media ist die breiteste Schicht der Arterienwand und besteht aus glatten Muskelzellen und Extrazellulärmatrix (elastische und kollagene Fasern, Proteoglykane). Nach außen schließt sich die Tunica adventitia an – eine Bindegewebschicht die kollagene und elastische Fasern, Fibroblasten, Proteoglykane, Nerven sowie Blut- und Lymphgefäße enthält [12].

Dem Abschnitt zwischen der Tunica adventitia und dem Gefäßlumen, also der Komplex aus den zwei innersten Schichten der Arterienwand (Tunica intima und Tunica media), entspricht die Intima-Media-Dicke (Englisch: intima-media thickness, IMT).

1.5. Intima-Media-Dicke als Surrogatmarker einer Atherosklerose und Prädiktor des ischämischen Schlaganfalls

Eine Erhöhung der IMT gilt als struktureller Marker der subklinischen Atherosklerose [13]. Durch Messung der IMT mit B-Mode-Ultraschall („B“ für Englisch: brightness modulation) können bereits frühe Stadien einer Atherosklerose nachgewiesen werden, lange bevor diese klinisch symptomatisch wird [13, 14]. Generell ist eine IMT ab >0,9 mm oder >1 mm als pathologisch anzusehen [15, 16].

Vorteile der Ultraschalldiagnostik sind niedrige Kosten, die nicht invasive und schnelle Vorgehensweise sowie die hohe Akzeptanz bei den Patienten. Darüber hinaus korrelieren sonographische Messungen der IMT sehr gut mit den histologischen Untersuchungen [13, 16].

Erhöhte IMT-Werte, gemessen mit B-Mode-Ultraschall sind direkt mit einem erhöhten Myokardinfarktrisiko sowie Schlaganfall-Risiko assoziiert [15, 17]. Laut Touboul ist die IMT bei Patienten mit allen Subtypen des ischämischen Schlaganfalls verbreitert [18]. Ferner weist die IMT Assoziationen mit den meisten etablierten zerebrovaskulären Risikofaktoren auf [19, 20]. Darüber hinaus spiegelt die IMT auch die Schwere der Atherosklerose in den Koronararterien wieder [21, 22] und ist mit klinisch manifesten Herz-Kreislauf-Erkrankungen assoziiert [23].

Typische Prädilektionsstellen für die Entwicklung der atherosklerotischen Veränderungen liegen aus hämodynamischen Gründen an den Gefäßabgängen und Verzweigungen. Solche Stellen sind z. B. der distale Abschnitt der Arteria carotis communis (ACC), die dorsolateralen Wände des Bulbus und der proximale laterale Abschnitt der Arteria carotis interna (ACI) [24]. Die ACC eignet sich besonders gut zur Ultraschalluntersuchung, da sie durch ihre anatomisch oberflächige Lage im Ultraschallbild einfach zu finden ist.

1.6. Risikofaktoren der Atherosklerose

Es wurden bereits große Fortschritte in der Ermittlung von Risikofaktoren und pathogenetischen Prozessen, die zum Fortschreiten der Atherosklerose führen, gemacht [25-29]. Es kann zwischen Risikofaktoren erster Ordnung (hohe Korrelation mit dem Fortschreiten der Atherosklerose) und Risikofaktoren zweiter Ordnung (niedrige Korrelation mit dem Fortschreiten der Atherosklerose) unterschieden werden. Zu den

Risikofaktoren erster Ordnung zählen arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus (DM), Hypercholesterinämie, Nikotinabusus, Alter und das männliche Geschlecht. Hyperurikämie, Adipositas, hormonelle Faktoren, Konstitution, psychosozialer Stress, Bewegungsarmut und die familiäre Belastung sind Risikofaktoren zweiter Ordnung [30].

Weiterhin kann zwischen modifizierbaren und nicht modifizierbaren Risikofaktoren unterschieden werden. Zu den nichtmodifizierbaren Risikofaktoren zählen das männliche Geschlecht, Lebensalter, ethnische Zugehörigkeit sowie genetische Faktoren. Das Alter ist dabei der wichtigste unabhängige nicht modifizierbare Risikofaktor. Die Kenntnis dieser nicht modifizierbaren Risikofaktoren hilft die Hochrisikogruppe zu identifizieren um die modifizierbaren Risikofaktoren effizienter zu behandeln [31].

Die meisten Risikofaktoren für Atherosklerose sind jedoch modifizierbar. Dazu zählen unter anderem arterielle Hypertonie, Rauchen, DM, Übergewicht, erhöhter Alkoholkonsum und Bewegungsarmut [31, 32].

Unter den modifizierbaren Risikofaktoren für die Atherosklerose und einen Schlaganfall spielt die arterielle Hypertonie die wichtigste Rolle [31-33]. Der Zusammenhang zwischen arterieller Hypertonie und der Entwicklung von atherosklerotischen Veränderungen sowie kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen wurde durch zahlreiche epidemiologische Studien belegt [32, 34, 35]. Dabei ist die Schlaganfall-Inzidenz direkt proportional zu der Höhe des Blutdruckes [36]. Der Nutzen der antihypertensiven Therapie als primärer, und aber auch sekundärer Prophylaxe von kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen ist von enormer Bedeutung [37-40].

Ein anderer wichtiger modifizierbarer Risikofaktor ist DM. Patienten mit DM oder gestörte Glukosetoleranz (Englisch: impaired glucose tolerance, IGT) haben eine erhöhte Prädisposition zu Atherosklerose und eine höhere Prävalenz an kardiovaskulären Risikofaktoren, vor allem an einer arteriellen Hypertonie, Adipositas, sowie Dyslipidämie [31]. Diabetiker haben zudem ein 1,5-fach bis 4-fach erhöhtes Risiko einen Schlaganfall zu erleiden, wobei die unzureichende Blutzuckerkontrolle direkt mit dem erhöhten Schlaganfall-Risiko korreliert [41, 42]. DM gilt als starker und unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse [43, 44]. Darüber hinaus haben Patienten mit DM ein besonders hohes Risiko einen erneuten Schlaganfall zu erleiden [45-47] und weisen eine sehr hohe Mortalität durch Schlaganfall auf [48].

1.6.1. Lebensführung und Atherosklerose

Rauchen ist einer der wichtigsten, modifizierbaren Risikofaktoren für Atherosklerose [49, 50] sowie für eine vorzeitige Entwicklung der koronaren Herzkrankheit (KHK) [31, 51, 52]. Außerdem ist Rauchen ein starker unabhängiger Risikofaktor für sowohl einen ischämischen, als auch für einen hämorrhagischen Schlaganfall und ist mit einem etwa zweifach erhöhtem Schlaganfall-Risiko assoziiert [33, 53]. Obwohl die schädlichen Wirkungen des Tabakkonsums allgemein bekannt sind, rauchen immer noch rund 26 % der deutschen Bevölkerung [54].

Die genauen Mechanismen, durch die das Rauchen zur Progression der Atherosklerose beiträgt, sind bis heute nicht vollständig geklärt [51]. Neben einer direkten Schädigung des Endothels [55] kommt es zur Störung der vasodilatatorischen Endothelfunktion [56, 57]. Außerdem potenziert das Rauchen atherogene Effekte anderer Risikofaktoren. So kann der Tabakkonsum durch Veränderungen des Lipidprofils zur Atherosklerose beitragen. Raucher zeigen im Vergleich zu Nichtrauchern erhöhte TG-, Gesamtcholesterin- und LDL-Werte sowie erniedrigter Plasmaspiegel der Lipoproteine hoher Dichte (high density lipoprotein, HDL) [58, 59]. Darüber hinaus steigert das Rauchen die oxidative Modifikation von LDL. Wie bereits erwähnt wirkt oxidiertes LDL entzündungsfördernd, schädigt das Endothel und begünstigt die Progression der Atherosklerose durch Bildung von Schaumzellen nach Aufnahme in die Makrophagen [51].

Ein anderes kontrovers diskutiertes Genussmittel ist Alkohol. Eine Reihe von epidemiologischen Studien deutet auf einen U- oder J-förmigen Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen hin. Demnach zeigt ein regelmäßiger moderater Alkoholkonsum einen protektiven Effekt gegen KHK und Schlaganfall, während ein erhöhter Alkoholkonsum ein starkes Risiko darstellt [60-63]. Mechanismen, die diesen inversen Zusammenhang zwischen dem mäßigen Alkoholkonsum und den Folgeerkrankungen der Atherosklerose erklären, sind nicht vollständig geklärt [64]. Moderater Alkoholkonsum führt dosisabhängig zu Senkung des LDL-Spiegels [64-66], Steigerung des HDL-Spiegels [64, 66], Hemmung der Plättchenaggregation [67], Senkung des Fibrinogenspiegels [66] sowie Hemmung inflammatorischer Marker [68]. Demgegenüber kann ein erhöhter Alkoholkonsum zur arteriellen Hypertonie, Hyperkoagulabilität sowie Steigerung des TG-Spiegels führen [61, 66, 68].

Adipositas gilt unabhängig vom Alter, Geschlecht und geographischer Region als wichtiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse und Folgeerkrankungen wie DM, arterielle Hypertonie und Dyslipidämie [69, 70]. Stattdessen zeigt sich, dass regelmäßige physische Aktivität einen protektiven Effekt gegen die kardiovaskulären Erkrankungen, den vorzeitigen Tod und Schlaganfall hat [71].

1.6.2. Dyslipidämie und Atherosklerose

Die Rolle der einzelnen Lipoproteinen und Lipiden in der Atherogenese bleibt Gegenstand intensiver Forschung. Mittlerweile ist bekannt, dass vor allem Lipoproteine, die das Apolipoprotein B (Apo B) enthalten, für die Entstehung der Atherosklerose entscheidend sind [72]. Dazu gehört unter anderem LDL – ein Lipoprotein, das zum Transport der wasserunlöslichen Lipide (v. a. Cholesterin) von der Leber zu den Geweben dient und den höchsten Anteil von allen Lipoproteinen an Cholesterin enthält [73]. Der in den Arterienwänden angehäufte und modifizierte LDL (vor allem oxLDL) ist ein Auslöser entzündlicher Prozesse [11, 73]. Erhöhtes Cholesterin, insbesondere LDL, hat einen starken Einfluss sowohl auf die Verbreiterung der IMT [27] als auch auf das Risiko einer KHK [74, 75] und eines Schlaganfalls [76-78]. Außerdem macht ein erhöhter Cholesterinspiegel auch die Plaques rupturanfälliger, was zu einer Thrombusbildung und folglich zu klinisch relevanten Komplikationen führen kann [79].

Inzwischen liegen Ergebnisse von mehreren großen Interventionsstudien vor, die die Wirksamkeit der lipidsenkenden Therapie mit Statinen bezüglich einer Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse beweisen [79-84]. Die Wirksamkeit der Statine bei der Schlaganfall-Prophylaxe hat sich vor allem bei Patienten mit vorbestehenden atherosklerotischen Veränderungen der Koronargefäßen (KHK, Myokardinfarkt) bestätigt [83, 85-87]. Aber auch Patienten, die Atherosklerose der hirnversorgenden Gefäßen vorweisen, scheinen von der Statin-Therapie zu profitieren [88, 89]. Collins et al. zeigten, dass die Therapie mit 40 mg Simvastatin bei Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen (Schlaganfall, TIA) oder anderen stenosierenden Gefäßerkrankungen (KHK, pAVK) das Schlaganfall-Risiko um etwa ein Viertel senkt [88]. Die Ergebnisse der SPARCL-Studie belegten die Wirksamkeit von einer hochdosierten Atorvastatin-Therapie bei Patienten nach einem ischämischen Schlaganfall. Die Autoren dieser Studie zeigten, dass eine Reduktion des LDL um ≥ 50 % das Schlaganfall-Risiko um 31 % und das Herzinfarktrisiko um 37 % senkt [89]. Es muss jedoch bedacht werden, dass während der Therapie mit Statinen gleichzeitig das

Risiko von hämorrhagischen Infarkten, insbesondere bei älteren Patienten und Patienten mit arterieller Hypertonie, steigt [90].

Die Reduktion des Schlaganfall-Risikos durch Statine kann nur teilweise durch die Senkung der Lipid-Spiegel erklärt werden – möglicherweise spielen sog. pleiotrope Mechanismen der Statine, wie Plaquestabilisierung und Verbesserung der Endothelfunktion eine entscheidende Rolle [91, 92].

Demgegenüber zeigt HDL – ein Lipoprotein, das für den inversen Transport (von der Peripherie zur Leber) von Cholesterin zuständig ist [73] – eine protektive Wirkung auf Atherosklerose und ist umgekehrt mit kardiovaskulären und zerebrovaskulären Ereignissen assoziiert [27, 93].

1.6.3. Triglyzeride und Atherosklerose

Während die Assoziation zwischen erhöhten Cholesterin- und LDL-Spiegeln und erniedrigten HDL-Blutspiegeln und dem Fortschreiten der Atherosklerose gut etabliert ist, bleibt die Rolle der TG, als potenziell modifizierbarer Risikofaktor für die Entwicklung von Atherosklerose der hirnversorgenden Gefäße, trotz intensiver Forschung, umstritten [94, 95].

Die TG machen mengenmäßig den größten Anteil der Nahrungslipide aus. Vor ihrer Resorption aus dem Darm werden sie durch die Pankreaslipase in ein Gemisch aus Fettsäuren, Monoacylglycerinen und Glycerin gespalten. Dieses kann nach Micellenbildung mit Gallensäuren durch die Enterozyten resorbiert werden. In den Epithelzellen des Intestinaltraktes erfolgt aus den resorbierten Produkten der Pankreaslipase eine Resynthese von TG, die mit den entsprechenden Apolipoproteinen verpackt als Chylomikronen in die Lymphgänge abgegeben werden. Im Serum werden die TG in der Form von TG-reichen Lipoproteinen (TRL), vor allem Chylomikronen und Lipoproteinen sehr geringer Dichte (very low density lipoprotein, VLDL) transportiert. Da TG generell nicht oder nur in sehr geringem Umfang von Zellen aufgenommen werden können, ist deren vorherige Spaltung durch die endothelzellgebundene Lipoproteinlipase (LPL) notwendig. Durch die LPL werden die Chylomikronen abgebaut bis schließlich die sog. Chylomikronreste bleiben, die von der Leber aufgenommen werden können [73].

Die aktuellen Studien zum Thema „TG und Schlaganfall-Risiko“ zeigen sehr unterschiedliche Ergebnisse [94]. Während einige zu dem Schluss kamen, ein erhöhter

TG-Spiegel sei ein unabhängiger Risikofaktor für Schlaganfall [96, 97], haben andere keinen Zusammenhang festgestellt [98]. Ob die im nüchternen oder im postprandialen Zustand gemessene TG-Werte bessere Korrelation mit dem Schlaganfall-Risiko aufweisen, bleibt ebenso unklar [94].

Diese Kontroverse könnte teilweise durch die Messmethodik der TG erklärt werden: Nach derzeitigen nationalen Leitlinien [99] werden die TG-Spiegel im nüchternen Zustand (definiert als Phase von ≥ 10 h seit der letzten Nahrungsaufnahme) gemessen. Der Grund für diese Empfehlung ist die Vermeidung der Heterogenität, die mit Mahlzeiten und stark variablen TG-Spiegeln verbunden ist. Doch in der Mehrheit der Fälle wird die Zeit seit der letzten Mahlzeit, sowie deren Zusammensetzung nicht dokumentiert. Das könnte die unterschiedlichen Ergebnisse der Studien zur Bedeutung der postprandialen TG teilweise erklären. Daher könnte eine standardisierte Beurteilung des TG-Metabolismus eine große klinische Bedeutung haben.

Angesichts der Definition von Nüchternzustand als eine mindestens 10 Stunden zurückliegende Nahrungsaufnahme, befinden sich die meisten Menschen im Tagesverlauf überwiegend in einem postprandialen Zustand. Außerdem betrachtet man Atherosklerose als ein postprandiales Phänomen, bei dem sogenannte Restlipoproteine die wichtigste Rolle spielen [100-102]. Die meisten menschlichen Zellen können Cholesterin, jedoch keine TG zerlegen. Aus diesem Grund wird angenommen, dass Restlipoproteine, die große Mengen an Cholesterin beinhalten – (wie z. B. LDL) durch den Eintritt in die Tunica intima Atherosklerose verursachen. Postprandial erhöhte TG-Spiegel sind ein Hinweis auf die Anwesenheit von erhöhten atherogenen Überresten von Chylomikronen und VLDL [102]. Diese cholesterinhaltigen, triglyzeridreichen Lipoproteine penetrieren Endothelium, lagern sich in der subendothelialen Schicht ab und können somit zur Entwicklung der Atherosklerose führen [100, 102].

Somit bieten postprandial erhöhte TG-Spiegel möglicherweise relevantere Informationen über ein zerebro- oder kardiovaskuläres Risiko als TG, die im nüchternen Zustand gemessen werden. Da in der Mehrheit der Studien nur der nüchterne TG-Zustand berücksichtigt wurde [94], könnte die tatsächliche Atherogenität von TG bis jetzt unterschätzt worden sein.

2. Ziel der Studie

Wenn Hypertriglyzeridämie ein gesicherter Risikofaktor für den Schlaganfall und Atherosklerose wäre, könnte die Senkung von TG-Spiegeln, sei es pharmakologisch oder durch Veränderungen der Lebensgewohnheiten (Sport und diätische Maßnahmen), eine zusätzliche Strategie zur Reduzierung von Schlaganfall- und Herz-Kreislauf-Risiko sein.

TG-Spiegel zeigen eine hohe intraindividuelle Variabilität von 15-30 % [103], was die Evaluierung der TG als Risikofaktor erschwert. Zur Beurteilung des Zusammenhangs zwischen der postprandialen Hypertriglyzeridämie und Atherosklerose wurde von einigen Autoren ein oraler Triglyzerid-Toleranz-Test (OTTT) [104] vorgeschlagen. Ein OTTT bietet den Vorteil, dass eine definierte „Fettbelastung“, ähnlich wie bei dem oralen Glukose-Toleranz-Test (OGTT) durchgeführt werden kann. Dadurch können Patienten mit hohen TG-Spitzenwerten zuverlässig erkannt werden. Als „Fettbelastung“ für OTTT wird z. B. eine fetthaltige Standardmahlzeit oder eine standardisierte Fettlösung mit oder ohne Anpassung an das Körpergewicht der Probanden verwendet.

OTTT wurde bereits in einigen Studien über den Einfluss von postprandialen TG-Spiegeln auf die Verbreiterung von der IMT verwendet [105-108]. Die Ergebnisse dieser Studien, die vorwiegend asymptomatische Probanden im mittleren Alter einschlossen, implizieren, dass ein erhöhter postprandialer TG-Spiegel ein unabhängiger Risikofaktor für die Progression der Atherosklerose ist [105-108].

In einer Studie von Karpe et al. [105] fand sich eine Assoziation zwischen postprandialen TG und IMT-Werten bei gesunden asymptomatischen männlichen Probanden. Auch in anderen Studien zeigten postprandiale TG [108], „peak postprandial triglyceridemia“ [106] und späte postprandiale TG-Werte [105, 107] unabhängig von etablierten Risikofaktoren eine Assoziation mit den frühen Stadien der Atherosklerose der ACC (Verdickung der IMT).

Demgegenüber untersuchten Teno et al. [109] und Alsema et al. [110] Patienten mit DM Typ 2 (DM 2) hinsichtlich der Assoziation zwischen TG und der IMT. In diesen Studien verwendeten die Autoren eine Standardmahlzeit als Testlösung [109, 110]. Die Ergebnisse der Studie von Teno et al. zeigten eine Verbreiterung der IMT bei

Patienten mit einer postprandialen Hypertriglyzeridämie, auch wenn die Nüchtern-TG-Spiegel im Normbereich waren. Demgegenüber fanden sich in der Studie von Alssema et al., die nur Frauen untersuchte, keine signifikanten Korrelationen zwischen der IMT und TG [110].

Obwohl die Hypertriglyzeridämie eng mit DM verbunden ist, wird DM nicht immer als „confounding“ Faktor in den Studien über den Einfluss von TG berücksichtigt. Wenn DM berücksichtigt wird, basiert die Diagnose mitunter lediglich auf den anamnestischen Angaben [111]. Dabei weisen insbesondere Schlaganfallpatienten eine hohe Prävalenz an DM und IGT auf, die jedoch oft unterschätzt wird. Laut Gray et al. weisen bis zu einem Drittel der Patienten nach einem akuten Schlaganfall einen unerkannten DM vor [112]. Der OGTT gilt als empfindlicher Marker für DM [113-116] und ist eine etablierte Methode in der DM-Diagnostik. Daher kann die Kombination des OTTT mit einem OGTT von großer Bedeutung sein. Zum einen wird bei der Evaluierung des Zusammenhangs zwischen TG und der IMT das Vorhandensein eines DM berücksichtigt, zum anderen kann eine unverzügliche Therapie eines bis dato unerkannten DM eingeleitet werden.

Die Berliner Cream&Sugar-Studie (Registrierungsnummer: NCT01378468 von www.clinicaltrials.gov) bietet genau diesen Vorteil des kombinierten OGTT/OTTT bei einer Patientengruppe, die häufig Zeichen einer Atherosklerose, vor allem der Karotiden vorweist. Das Konzept der Cream&Sugar-Studie wurde von Laufs et. al in Homburg für Patienten mit KHK entwickelt (Registrierungsnummer: NCT00628524 von www.clinicaltrials.gov) und in Berlin für Schlaganfallpatienten adaptiert. Die Berliner Cream&Sugar-Studie untersucht, ob die Ergebnisse des kombinierten Tests mit dem Risiko eines zweiten Schlaganfalls innerhalb eines Jahres nach dem ersten Schlaganfall assoziiert sind. In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse der Berliner Cream&Sugar-Studie mit Ultraschallmessungen kombiniert.

Vor dem Hintergrund, dass momentan keine Studien vorliegen, die den Zusammenhang zwischen der ACC-IMT und den TG bei einer Hochrisikogruppe wie Schlaganfall-Patienten gezielt erforscht haben, sollen im Rahmen dieser Arbeit zwei Aspekte untersucht werden:

- 1) Der Zusammenhang zwischen postprandialen TG-Spiegeln und der ACC-IMT bei Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall

- 2) Der Einfluss von anderen Risikofaktoren auf die ACC-IMT.

3. Methoden

3.1. Studienteilnehmer

Alle Studienteilnehmer wurden im Zeitraum zwischen dem 27.01.2009 und dem 04.11.2010 während ihres stationären Aufenthalts in der Neurologischen Klinik der Charité- Universitätsmedizin Berlin am Campus Benjamin Franklin, am Campus Charité Mitte und am Campus Virchow Klinikum rekrutiert. Die Studie wurde nach Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, Rev. 48. Generalversammlung von Somerset West, Version 2000 durchgeführt. Das Studienprotokoll sowie die Patienteninformation und Einwilligungserklärung wurden von einer zuständigen Ethik-Kommission geprüft und genehmigt. Alle Studienteilnehmer wurden vor dem Einschluss in die Studie ausführlich über Nutzen, Risiken sowie Umfang der Studie von einem Prüfarzt aufgeklärt.

3.2. Einschluss- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Erstmaliger ischämischer Schlaganfall	Lebenserwartung unter 12 Monate
Erstereignis liegt nicht mehr als 7 und nicht weniger als 3 Tage zurück	Schlaganfall zwischen dem für die Studie qualifizierenden Ereignis und der Durchführung des oralen Toleranztests
Alter mindestens 18 Jahre	Schluckstörung alle Patienten ohne Vigilanzstörung werden mithilfe eines standardisierten Schluckprotokolls untersucht
vom Patienten selbst unterschriebene Einwilligungserklärung	Unfähigkeit Einwilligungserklärung zu unterschreiben
	Laktoseintoleranz
	Malabsorptionssyndrome
	Schwangerschaft
	Nieren- oder Leberinsuffizienz
	Cholezystolithiasis
	Pankreatitis
	Drogen-/Alkoholabhängigkeit
	Aphasie/ Psychosen/ Demenz

Tabelle 3.1. Ein- und Ausschlusskriterien der Studie

Es wurden Patienten nach einem akuten erstmaligen ischämischen Schlaganfall, der nicht mehr als 7 und nicht weniger als 3 Tage zurückliegt, eingeschlossen. Alle Ein- und Ausschlusskriterien sind in *Tabelle 3.1.* dargestellt.

3.3. Ätiologische Klassifikation des Schlaganfalls

Die ätiologische Einordnung des Schlaganfall erfolgte nach der TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) Klassifikation von Adams [117], die auf Basis der klinischen Beurteilung sowie der radiologischen, elektrokardiographischen, sonographischen und laborchemischen Zusatzbefunden eine Einteilung des Schlaganfalls ermöglicht. Subtypen der TOAST Klassifikation sind:

Makroangiopathie: Patienten mit Makroangiopathie zeigen klinisch und in der zerebralen Bildgebung entweder eine über 50-prozentige Stenose oder den Verschluss einer der drei Gehirnhauptarterien (Arteria cerebri anterior, Arteria cerebri media oder Arteria cerebri posterior) oder deren Äste. Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) zeigen kortikale, subkortikale, zerebelläre oder medulläre Läsionen mit einem Durchmesser von mehr als 15 mm. Klinisch können sich neben den kortikalen Symptomen (Aphasie, Neglect, Hemiparese) auch Hirnstamm- (Hirnnervenausfälle) oder Kleinhirnsymptome (Ataxie) zeigen. Das Vorliegen einer pAVK und/oder TIA im gleichen Versorgungsgebiet unterstützt die ätiologische Zuordnung. Kardiale Emboliequellen müssen ausgeschlossen worden sein.

Mikroangiopathie: Diese Kategorie umfasst Schlaganfälle, die in anderen Klassifikationen häufig als lakunäre Infarkte beschrieben werden [118]. Der Patient sollte klinisch typisches lakunäres Syndrom (rein sensorische Symptomatik, rein motorische Hemiparese, ataktische Hemiparese etc.) ohne Zeichen einer kortikalen Dysfunktion aufweisen. Das Vorliegen eines DM und/oder eines Hypertonus unterstützt den Verdacht auf Mikroangiopathie als Schlaganfall-Ursache. Die zerebrale Bildgebung zeigt entweder einen normalen Befund oder sie weist lakunäre Läsionen mit einem Durchmesser von weniger als 15 mm auf. Eine Makroangiopathie gemäß den oben genannten Kriterien und kardiale Emboliequellen sollen ausgeschlossen worden sein.

Kardiale Embolie: Zu dieser Kategorie gehören Hirninfarkte mit einer nachgewiesenen relevanten kardialen Emboliequelle. Dabei wird zwischen Emboliequellen mit einem hohen Risiko und Emboliequellen mit einem mittleren

Risiko unterschieden. Zu der ersten Gruppe gehören Vorhofflimmern in Kombination mit anderen kardiovaskulären Erkrankungen, ein mechanischer Herzklappenersatz, ein Thrombus im linken Vorhof oder Ventrikel und weitere Ursachen. Zu den Emboliequellen mit einem mittleren Embolierisiko gehören unter anderen eine bioprothetische Herzklappe, eine Mitralklappenstenose oder -prolaps, ein offenes Foramen ovale oder Vorhofflattern. Infarkte in mehreren Stromgebieten unterstützen hierbei den Verdacht auf eine kardiale Emboliequelle.

Andere Ursachen: In diese Gruppe gehören alle Hirninfarkte mit selteneren Ursachen, wie nicht atherosklerotische Atheropathien (Vaskulitis, Dissektion, Morbus Fabry), Gerinnungsstörungen und hämatologische Erkrankungen (Polyzythämie, Antiphospholipid-Antikörpersyndrom), mitochondriale Zytopathien, Migräne oder Thrombosen zerebraler Venen. Die klinische Ausprägung der Symptome, Größe und Lokalisation der Infarkte können sehr unterschiedlich sein. Die entsprechende Ursache sollte durch laborchemische oder arteriographische Untersuchungen nachgewiesen worden sein. Die Diagnostik sollte keinen Anhaltspunkt auf eine kardiale Emboliequelle oder atherosklerotische Veränderungen als Ursache des Hirninfarktes erbieten.

Unklare Ätiologie: Diese Kategorie umfasst alle Hirninfarkte, bei denen die ätiologische Diagnostik keine oder mehrere gleichwertige konkurrierende Ursachen ergeben hat.

3.4. Dokumentation der Patientendaten

Alle im Rahmen der Studie erhobenen Daten wurden in einem Dokumentationsbogen (Englisch: Case Report Form, CRF) (s. Anhang) dokumentiert. Patienten wurden zu begleitenden Erkrankungen befragt wie DM, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, pAVK, vorausgegangenen Schlaganfall oder TIA, Herzinfarkt oder KHK, sowie damit verbundenen Interventionen wie Herzkatheteruntersuchungen, perkutane koronare Intervention, Stentimplantation, oder Bypass-Operation. Eine positive Familienanamnese wurde definiert als Vorkommen eines Schlaganfalls oder Herzinfarkts bei Verwandten ersten Grades (Eltern und Geschwister), bei weiblichen Verwandten ab 55 Jahre, bei männlichen ab 65 Jahre. Der Alkoholkonsum der Probanden wurde eingeteilt in „nie“, „weniger als 3 Mal in der Woche“, „mehr als 3 Mal in der Woche“ und „täglich“. Weiterhin wurden alle Probanden nach ihrem Tabakkonsum in Raucher, Nichtraucher und Ex-Raucher

eingeteilt. Verzehr von frischem Obst, Gemüse und pflanzlichen Sterolen, Gewichtsveränderung in den letzten 12 Monaten und Bettlägerigkeit (Tage/Wochen) vor dem Ereignis wurden ebenfalls anamnestisch erfasst. Vorbestehende Medikation wurde durch direkte Befragung sowie bereits vorhandene medizinische Dokumentation eruiert, die während des stationären Aufenthalts nach dem Schlaganfall erstellt wurde. Zur Diagnosestellung oder zum Ausschluss eines Vorhofflimmerns als mögliche Emboliequelle wurde während des stationären Aufenthalts ein 24h-EKG durchgeführt.

3.5. Biometrische Daten

Um den Ernährungszustand der Probanden zu beurteilen, wurden bei allen Patienten Taillen- und Hüftumfang gemessen sowie Größe und Gewicht erfragt oder vor Ort bestimmt. Es wurde der Körpermassenindex (Englisch: Body Mass Index – BMI), der als Quotient aus Gewicht und Körpergröße zum Quadrat definiert ist, errechnet. Gemäß Kriterien der WHO spricht man ab einem BMI von $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ von Übergewicht und ab BMI Werten von 30 kg/m^2 von Adipositas [119] (s. *Tabelle 3.2*).

Kategorie	BMI (kg/m^2)
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5 - 24,9
Übergewicht	≥ 25
Präadipositas	25 - 29,9
Adipositas Grad I	30 - 34,9
Adipositas Grad II	35 - 39,9
Adipositas Grad III	≥ 40

Tabelle 3.2. Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI

Um Fettverteilungsmuster besser beurteilen zu können, wurde der Taillen- und Hüftumfang bei allen Teilnehmern bestimmt. Die Taille wurde in Nabelhöhe und die Hüfte an der Stelle mit dem größten Umfang gemessen. Laut WHO zeigen Werte $>94 \text{ cm}$ beim Mann bzw. $>80 \text{ cm}$ bei der Frau ein mäßig erhöhtes, Werte $>102 \text{ cm}$ beim Mann bzw. $>88 \text{ cm}$ bei der Frau ein deutlich erhöhtes metabolisches und kardiovaskuläres Risiko an [120]. Darüber hinaus wurde das Verhältnis von Taillen- zum Hüftumfang (Englisch: Waist-to-Hip Ratio (WHR)) folgendermaßen berechnet: Umfang der Taille/Umfang der Hüfte. Ein deutlich erhöhtes Risiko liegt bei folgenden Werten vor: $\text{WHR} \geq 0,90$ beim Mann und $\geq 0,85$ bei der Frau.

Die so gewonnenen Daten lassen Rückschlüsse auf ein vorliegendes Übergewicht sowie auf eine Erhöhung des viszeralen Körperfetts und des damit verbundenen Risikos für kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse zu.

3.6. Orale Toleranztests

Bei allen eingeschlossenen Patienten wurde zwischen dem 3. und dem 7. Tag nach dem Ereignis ein kombinierter OTTT und OGTT durchgeführt. In dem Test erfolgte um 8 Uhr morgens nach einer nächtlichen 10-stündigen Nahrungskarenz eine Blutentnahme. Anschließend wurde eine TG-reiche Testlösung (250 ml handelsüblicher Sahne mit 32 % Fettanteil) verabreicht. Die Testlösung sollte innerhalb von 30 Minuten getrunken werden. Eine Dosismodifikation wurde nicht vorgesehen. Die Lagerung erfolgte nach Herstelleranweisung (Landliebe, Bärenmarke, Westphal) bei +8°C, das vorgegebene Verfallsdatum wurde berücksichtigt. Es folgte eine weitere Blutabnahme um 11 Uhr, anschließend wurde der OGTT durchgeführt. Für den OGTT wurden einmalig 75 g Dextrose in 250 ml Wasser aufgelöst und verabreicht. Danach folgten weitere Blutentnahmen um 12 Uhr und 13 Uhr (s. *Abbildung 3.1.*). Alle unerwünschten Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Meteorismus und Völlegefühl wurden standardisiert in einem CRF erfasst.

Gemäß der aktuellen Leitlinien [121] wurden Blutglukosewerte zwei Stunden nach der Glukosebelastung unter 140 mg/dl als physiologische Glukosetoleranz gewertet. Werte zwischen 140 und 200 mg/dl wurden als pathologische Glukosetoleranz (IGT – Impaired Glucose Tolerance) definiert. Ergebnisse über 200 mg/dl erfüllten die Definition eines DM [121] (s. *Tabelle 3.3.*).

	Plasma, venös	Vollblut, kapillär
Nüchtern glukose		
Normwert	≤ 100 mg/dl	≤ 90 mg/dl
IFG	≥ 100 mg/dl	≥ 90 mg/dl
DM	≥ 126 mg/dl	≥ 110 mg/dl
OGTT		
Normwert	≤ 140 mg/dl	≤ 140 mg/dl
IGT	≥ 140 mg/dl	≥ 140 mg/dl
DM nach 2 h	≥ 200 mg/dl	≥ 200 mg/dl

IFT = Impaired Fasting Glucose (Deutsch: abnorme Nüchtern glukose)

OGTT = oraler Glukose Toleranztest

IGT = Impaired Glucose Tolerance (Deutsch: pathologische Glukosetoleranz)

Tabelle 3.3. Diagnostische Kriterien für DM [121].

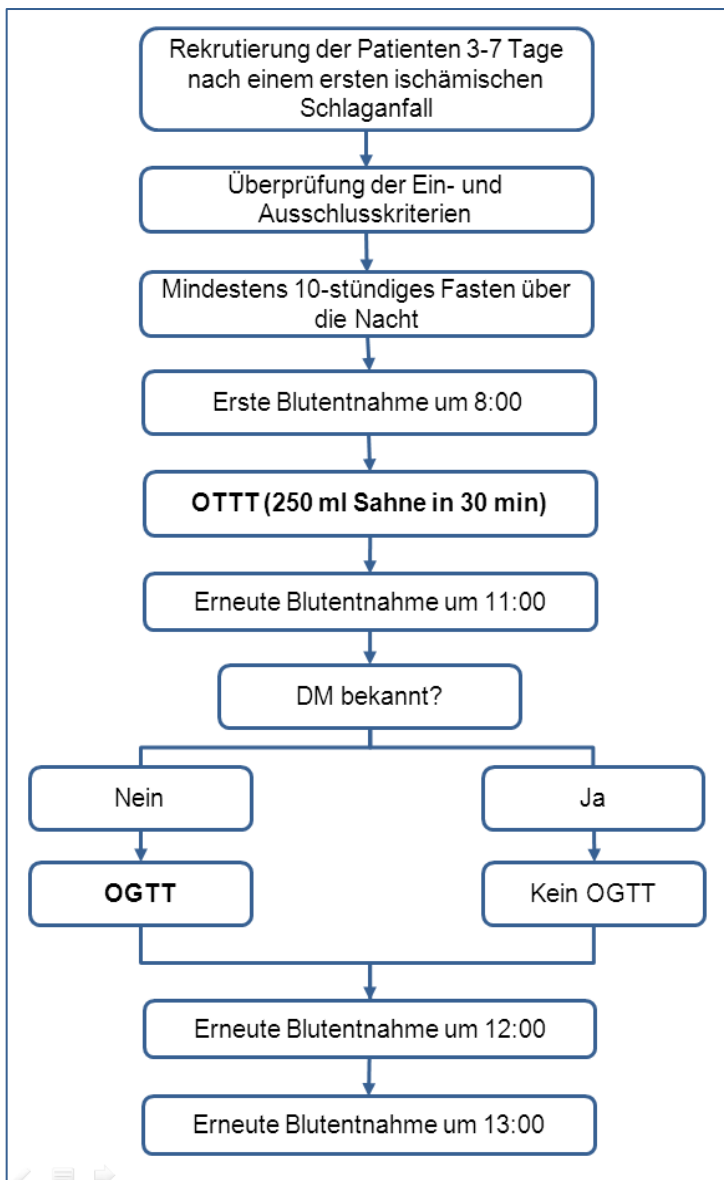


Abbildung 3.1. Flussdiagramm mit einer Darstellung des Testablaufs

3.7. Laborparameter

Nach mindestens 10-stündiger Nüchternphase wurden folgende Parameter im venösen Blut bestimmt: Glukose, Insulin, Glykohämoglobin (HbA1c), C-reaktives Protein (CRP), Kreatinin, Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST), TG, Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Hämoglobin und Thyreoidea-stimulierendes Hormon (Englisch: thyroid stimulating hormon oder TSH). In den darauf folgenden Blutentnahmen wurden jeweils Insulin, Glukose und TG bestimmt. TG- und Cholesterin-Plasmakonzentrationen wurden enzymatisch mit Hilfe eines Cobas 6000 Analysesystems (Roche/Hitachi) in den Laboren der Charité - Universitätsmedizin Berlin am Campus Benjamin Franklin, am Campus Charité Mitte und am Campus Virchow Klinikum bestimmt.

3.8. National Institutes of Health Stroke Scale

Zur Beurteilung des Schweregrads des neurologischen Defizits wurde am Tag der Testung die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS-Skala) angewendet, die anhand von 15 Punkten die neurologischen Ausfälle von Schlaganfall-Patienten quantifiziert (s. Anhang).

3.9. Modified Rankin Scale

Die modified Rankin Scale (mRS) ist eine Skala, welche die funktionelle Selbstständigkeit von Patienten beim Ausführen von alltäglichen Aktivitäten darstellt. Auf diese Weise werden sowohl geistige als auch körperliche Anpassungen an die neurologischen Defizite berücksichtigt. Die Skala besteht aus 5 Punkten, von 0 bis 5, wobei 0 einem asymptomatischen Zustand und 5 einer schweren Behinderung mit Bettlägerigkeit, Inkontinenz und völliger Abhängigkeit von Pflegekräften entspricht (s. *Anhang*). Üblicherweise wird diese Skala 3 Monate nach einem Schlaganfall verwendet.

3.10. Barthel-Index

Der Barthel Index (BI) dient der Beurteilung der Leistungsfähigkeit des Patienten bei 10 Aktivitäten des täglichen Lebens. Der BI gilt als zuverlässiger Maßstab für Behinderung bei Schlaganfallpatienten [122]. Die einzelnen Punkte können in zwei Gruppen unterteilt werden: Selbstversorgung (Essen, Waschen, Baden, Anziehen, Kontinenz und Toilettenbenutzung) und Mobilität (Gehfähigkeit, Transfer und Treppensteigen). Die maximale Punktezahl von 100 gibt an, dass der Patient körperlich völlig unabhängig ist. Der niedrigste Wert von 0 entspricht einem bettlägerigen Zustand mit einer völligen physischen Abhängigkeit [122] (s. *Anhang*).

3.11. Sonographische Untersuchung der Intima-Media-Dicke

Zur Ultraschalldiagnostik kam das Ultraschallsystem Acuson X300 der Firma Siemens Healthcare Diagnostics zur Anwendung. Es erfolgte eine Längsdarstellung der ACC mittels B-Mode-Ultraschall mit 7,0 und 7,5 MHz Sonden. Da die Reproduzierbarkeit computerassistierter IMT-Messungen sich als qualitativ hochwertig und weniger fehlerbehaftet erwiesen hat [123], wurden die angefertigten Aufnahmen im Anschluss zur Bestimmung der minimalen, maximalen sowie der durchschnittlichen IMT-Werte mittels eines „Carotid Analyzer“ Programms der Firma

Medical Imaging Applications LLC, USA analysiert. Um die Reproduzierbarkeit und Genauigkeit von IMT-Messungen zu gewährleisten, erfolgte die Auswertung gemäß den Empfehlungen des „Mannheim carotid intima-media thickness consensus“ (2004 - 2006) [124]:

1. Die IMT wurde in einer Längsdarstellung, streng senkrecht zur Schallrichtung beurteilt. Gemessen wurde der Abstand zwischen der ersten echoreichen Linie (Begrenzung zwischen den Gefäßlumen und Intima) und der zweiten echoreichen Linie (Media-Adventitia-Grenze). Zur Beurteilung des Arterienradius wurden beide Arterienwände dargestellt.
2. Da die IMT-Werte der schallkopfnahen Wand je nach Aufnahmeeinstellungen variieren und deshalb weniger Aussagekraft haben [124], wurden nur die IMT der sondenfernen Wand ausgemessen und für weitere Analysen verwendet.
3. Für eine zuverlässige Bestimmung der IMT wurde ein Abschnitt von mindestens 10 mm vermessen. Dieser Abschnitt (Region of Interest oder ROI) wurde auf einen Bereich in der plaquefreien Region etwa 10 mm vor der Bifurkation festgelegt (s. *Abbildung 3.3.*).
4. Die Evaluierung der IMT erfolgte halbautomatisch mit Hilfe einer speziellen Software. Minimale (IMT_{min}), maximale (IMT_{max}), sowie durchschnittliche Werte (IMT_{avg}) wurden dokumentiert. Die genauen Schritte sind in *Abbildung 3.4.* dargestellt.

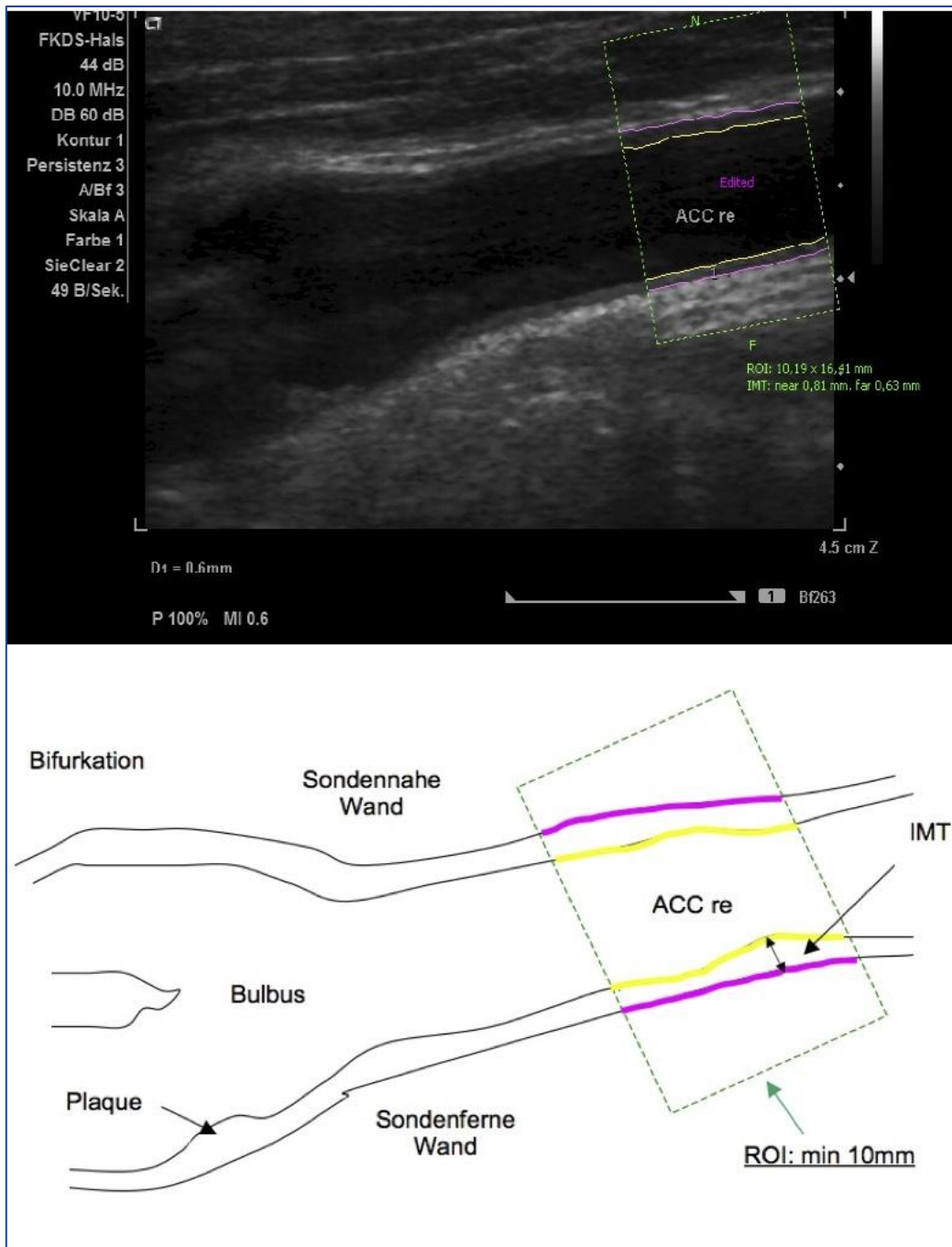


Abbildung 3.3. Ultraschallbild und schematische Darstellung der ACC. Abgebildet sind die sondennahe und -ferne Wand der ACC mit IMT-Messung entlang des ROI (Region of Interest) von 10mm. Die Grenzzonenreflexe der luminalen Intima und abluminalen Adventitia ergeben ein Doppellinienmuster aus zwei echoreichen Schichten und einer dazwischen liegenden echoarmen Schicht. Dieses Doppellinienmuster entspricht der IMT. Der Messpunkt der IMT liegt in einer plaquefreien Region der ACC und ist ca. 10 mm von der Bifurkation entfernt.

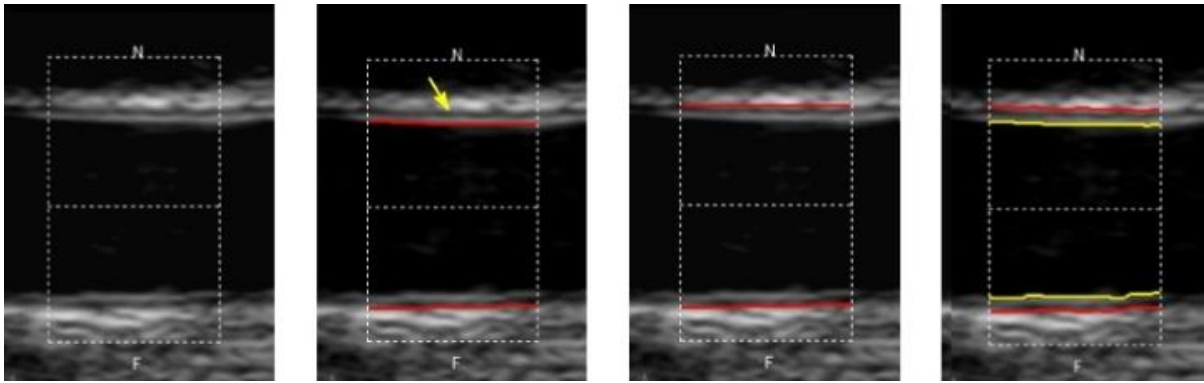


Abbildung 3.4. Darstellung der Evaluierungs-Schritte der IMT: **1)** Im ersten Schritt wird die ROI (Region of Interest) auf 10 mm festgelegt. „N“ steht für die sondennahe Wand, „F“ – für die sondenferne Wand **2)** Im zweiten Schritt identifiziert das Programm automatisch die Grenze zwischen Tunica media und Tunica adventitia. (rote Linie). Bei der sondennahen Wand hat in diesem Fall das Programm die Grenze fehlerhaft erkannt. Der Pfeil weist auf die richtige Grenze. **3)** Im nächsten Schritt hat man die Möglichkeit als fehlerhaft erkannte Grenzen manuell zu korrigieren. **4)** Im letzten Schritt wird die Grenze zwischen der Tunica intima und dem Gefäßlumen markiert (gelbe Linie). Die IMT, die dem Abschnitt zwischen der gelben und der roten Linie entspricht, wird nun für die ROI automatisch berechnet. (Quelle: modifiziert nach dem „Carotid Analyzer Manual“ der Firma Medical Imaging Applications LLC)

5. Der Adventitia-zu-Adventitia Diameter wurde bestimmt. Ultrasonographische Studien haben mehrmals darauf hingewiesen, dass eine kompensatorische Erweiterung der Halsschlagadern als Reaktion auf Arterienwandverdickung auftreten könnte [125, 126]. Aus diesem Grund wurde auch der ACC-Durchmesser bestimmt und mit in die weiteren Analysen einbezogen.
6. Es wurden nach Möglichkeit die ACC-IMT links und die ACC-IMT rechts analysiert. Wenn Aufnahmen von beiden Seiten existierten, wurde der durchschnittliche Wert aus beiden Seiten genommen. Falls nur die Aufnahme von der linken oder nur von der rechten ACC existierte, wurde auch nur die vorhandene Seite ausgewertet. In Fällen, in denen die Qualität der Aufnahme von einer Seite deutlich schlechter als die Qualität des Bildes der anderen Seite war, wurde nur die Seite mit der besseren Aufnahmequalität zur Analyse herangezogen.

3.12. Einteilung der Patienten

Zunächst wurde das Gesamtkollektiv hinsichtlich folgender Parameter untersucht. In einem zweiten Schritt erfolgte eine Einteilung in zwei Gruppen:

1. „Fast metabolizer“ (FM) (n=57) mit wieder abfallenden TG Werten 5 h nach TG-Belastung (TG-Spiegel um 13 Uhr < TG Spiegel um 12 Uhr)

2. „Slow metabolizer“ (SM) (n=26) mit weiter ansteigenden TG-Werten 5 h nach dem OTTT (TG-Spiegel um 13 Uhr > 12Uhr)

Nur die Patienten, für die TG-Werte zu allen vorgesehenen Abnahmezeitpunkten wurden in die Analysen bezüglich des TG-Metabolismus eingeschlossen

3.13. Statistische Analysen

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS für Windows, Version 19 der Firma SPSS Inc. Chicago, USA. Die statistische Beratung erfolgte durch Herrn Dipl. math. Klaus Lenz vom Institut für Medizinische Biometrie und Statistik der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Im ersten Schritt wurde mit Hilfe des Kolmogorow-Smirnow-Tests untersucht, ob die Daten normalverteilt sind. Weitere statistische Analysen beinhalteten deskriptive Statistiken wie Median mit Interquartilsabstand (Englisch: Interquartilerange, kurz IQR), Mittelwert und Standardabweichung (Englisch: standard deviation, SD) für metrische Variablen sowie Häufigkeiten und Prozentangaben für kategoriale Variablen.

Weiterhin wurden verschiedene univariate Tests durchgeführt. Zum Vergleich der Mittelwerte bei zwei unabhängigen, normalverteilten Stichproben kam der T-Test zur Anwendung. Lag keine Normalverteilung vor, wurden die Mediane der beiden Stichproben berechnet und mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests untersucht. Zur Ermittlung der Assoziationen zwischen den kontinuierlichen Variablen wurde der Spearman-Koeffizient herangezogen. Zum Vergleich von Häufigkeiten wurde der Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Die Unabhängigkeit zweier Variablen einer Kreuztabelle wurde hier untersucht, indem die beobachteten Häufigkeiten der einzelnen Zeilen auf Übereinstimmung mit den erwarteten Häufigkeiten überprüft wurden. Falls sich in einer Zelle der Kreuztabelle eine Häufigkeit von weniger als 5 Studienteilnehmern befand, so wurde der exakte Test nach Fisher angewandt. Ein p-Wert <0,05 wurde generell als signifikant angesehen.

Bei den weiteren Analysen der IMT wurden zwei Variablen verwendet: maximale ACC-IMT und mittlere ACC-IMT. Um herauszufinden welche Einflussgrößen einen statistisch signifikanten Einfluss auf die IMT bei Patienten mit akutem Schlaganfall haben, wurde eine multiple lineare Regression mit der Methode „Einschluss“ angewendet. Als abhängige Variable wurden getrennt die mittlere und die maximale

IMT mit den anderen erhobenen klinischen und laborchemischen Parametern als unabhängige Einflussgrößen eingesetzt. Aufgrund der Vielzahl der erhobenen Faktoren würde ein umfangreiches und komplexes Modell entstehen. Daher erfolgte eine Vorselektion durch unifaktorielle Analysen. Danach wurden die Ergebnisse anhand des p-Wertes zusammengefasst. Als Signifikanzniveau zum Einschluss in das multiple lineare Regressionsmodell wurde ein p-Wert von $< 0,05$ festgelegt.

Die eingehenden Größen wurden auf ihre Unabhängigkeit und mögliche Wechselwirkungen untersucht. Angegeben wurden hierzu der adjustierte Regressionskoeffizient, das entsprechende 95 %-Konfidenzintervall, der p-Wert, die Anzahl der Messwerte als n , zur Verdeutlichung der Aussagekraft des Modells das Bestimmtheitsmaß R^2 und die Verteilung der Residuen. In einem weiteren Schritt wurden die bereits als unabhängige Risikofaktoren für Atherosklerose identifizierten Parameter in das Multivarianzmodell forciert integriert. Da die IMT auch vom Gefäßdiameter stark abhängt, wurde in einem weiteren Modell die Adjustierung für den ACC-Diameter durchgeführt.

Im nächsten Schritt ging man auf die Unterschiede zwischen den Gruppen der FM und SM ein. Dazu wurden zuerst die oben genannten unifaktoriellen Analysen durchgeführt. Im Anschluss wurden die signifikanten Einflussgrößen in eine binäre logistische Regressionsanalyse mit TG-Metabolismus (FM/SM) als abhängige Variable eingeschlossen.

4. Ergebnisse

4.1. Basisdaten der Patienten

Es wurden 2421 Patienten mit Schlaganfall zwischen dem 27.01.2009 und dem 04.11.2010 für die Cream&Sugar-Studie gescreent, von denen 298 einwilligten und in die Studie eingeschlossen wurden. Es konnten 207 Patienten getestet werden, von denen weitere 186 eine sonographische Untersuchung der hirnversorgenden Gefäße erhalten haben. Schließlich konnten 94 Patienten (30 Frauen und 64 Männer) in die Analyse einbezogen werden. (s. *Abbildung 4.1.*)

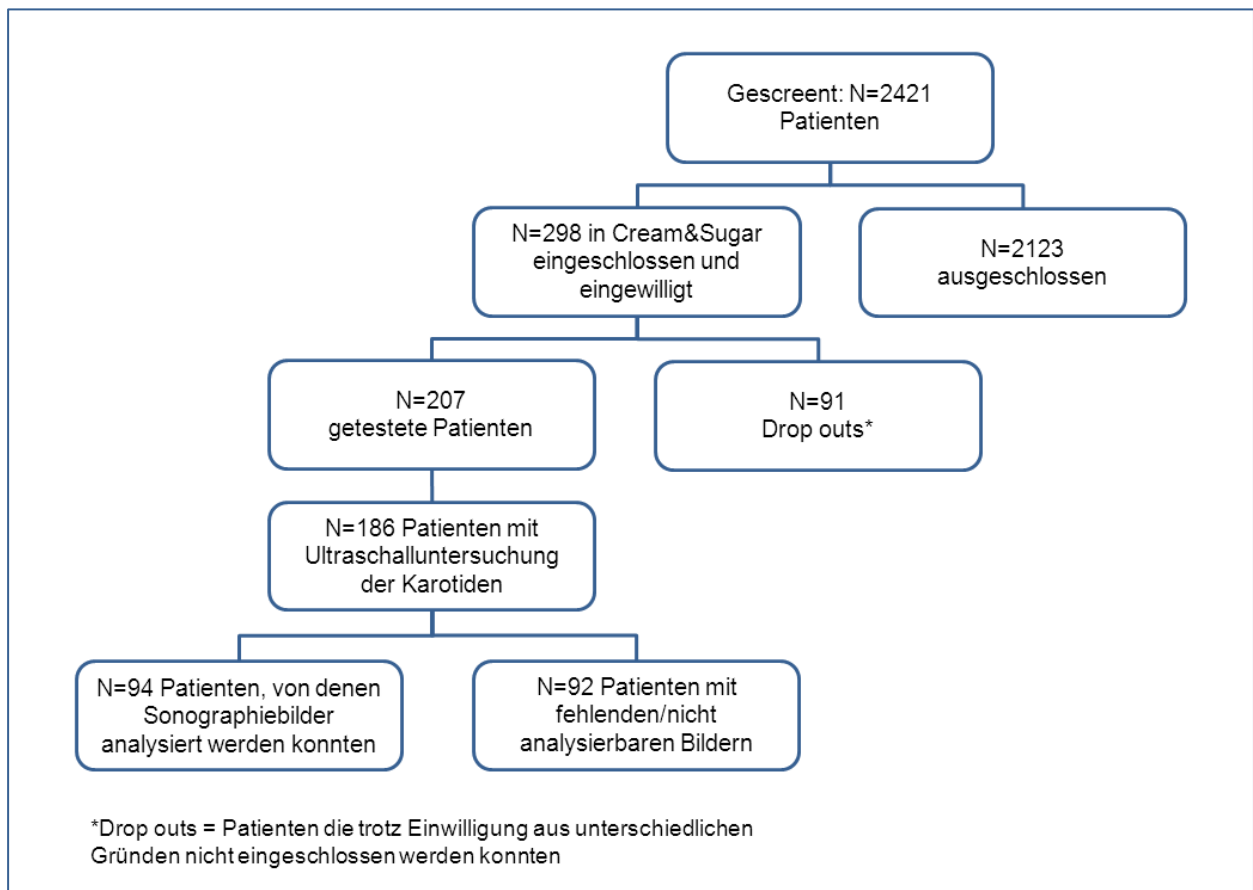


Abbildung 4.1. Organigramm über die Studienpopulation

Das durchschnittliche Alter dieser Patienten betrug 65,4 Jahre ($\pm 14,1$). Frauen (67,6 Jahre, $\pm 17,8$) waren signifikant älter als Männer (64,4 Jahre; $\pm 12,2$; $p < 0,01$). Der durchschnittliche systolische Blutdruck (BDsys) am Tag der Testung lag bei 139,6mmHg ($\pm 22,4$), der durchschnittliche diastolischer Druck (BDdiast) lag bei 78,1mmHg ($\pm 11,7$), der Mittelwert des Pulses betrug 74,1 Schläge pro Minute ($\pm 11,1$). Basisdaten finden sich in *Tabelle 4.1.1.*

Die Skalen zur Beurteilung des neurologischen Defizits und des Grades der Behinderung durch Schlaganfall (NIHSS, BI, mRS) sind in *Tabelle 4.1.2.* dargestellt. Der mediane NIHSS-Wert der Studienteilnehmer war 1 (IQR: 0-3), für den mRS lag der Median bei 1 (IQR: 1-2), beim BI betrug der Median 100 (IQR 90-100).

Das vaskuläre Risikoprofil der Studienpopulation ist in *Tabelle 4.1.3.* dargestellt. 34 Patienten (36,2 %) waren Raucher, 19 (20,2 %) waren Ex-Raucher. Bei 17 (18,1 %) war DM bereits vor der Aufnahme bekannt. Durch OGTT konnte bei 8 (8,5 %) ein bisher nicht gekannter DM und bei 29 (30,9 %) eine gestörte Glukosetoleranz festgestellt werden. 17 Patienten (16 %) hatten eine positive Familienanamnese. 28 Patienten (26,3 %) tranken nie Alkohol, 36 (38,3 %) weniger als 3 mal in der Woche, 9 (9,6 %) mehr als 3 mal der Woche und 20 (21,3 %) gaben an, jeden Tag Alkohol zu trinken. 26 (27,7 %) hatten eine bekannte Hypercholesterinämie und 57 (60,6 %) hatten einen vor der Aufnahme bekannten Hypertonus. Bei 37 Patienten (39,4 %) bestanden kardiovaskuläre Erkrankungen in der Vorgeschichte, 13 (13,8 %) davon hatten einen Vorhofflimmern, 7 (7,4 %) eine pAVK, 13 (13,8 %) eine KHK oder einen Herzinfarkt. 65 (69,1 %) Patienten zeigten keine Gewichtsveränderung in den letzten 12 Monaten vor dem Ereignis, 11 (11,7 %) hatten im letzten Jahr zugenommen und 13 (13,8 %) hatten abgenommen.

Messwerte zur Evaluierung des Körpergewichtes (BMI) sowie der Fettverteilung (Taillenumfang, WHR) der Studienpopulation sind in *Tabelle 4.1.4.* dargestellt. In der Mehrzahl handelte es sich um adipöse Patienten mit einem erhöhten BMI sowie erhöhtem WHR oder einem erhöhten Taillenumfang. Insgesamt 57 (60,6 %) der Patienten zeigten ein Übergewicht (BMI \geq 25), 37 (39,4 %) davon eine Präadipositas (BMI 25-29,9), 15 (16 %) Adipositas Grad I (BMI 30-34,9), 3 (3,2 %) Adipositas Grad II (BMI 35-39,9) und 2 (2,1 %) eine Adipositas Grad III (BMI \geq 40).

Der WHR-Mittelwert betrug 0,96 (\pm 0,08). Nur 18 Patienten (19,1 %) hatten einen normalen WHR (<0.90 beim Mann; < 0.85 bei Frau), 69 Patienten (73,4 %) hatten einen erhöhten WHR.

Auch die gemessenen Taillenwerte waren bei der Mehrheit der Patienten erhöht (Mittelwert 98 cm; \pm 15,1, Normwerte für Frauen < 80 cm; für Männer: < 94 cm). 18 (19,1 %) hatten ein normalen Taillenumfang, 69 (74,3 %) der Patienten hatten einen erhöhten, 22 (23,4 %) davon einen leicht erhöhten (> 94 cm beim Mann bzw. > 80 cm

bei der Frau) und 47 (50 %) einen deutlich erhöhten Taillenumfang (> 102 cm beim Mann bzw. > 88 cm bei der Frau).

Die Schlaganfall-Subtypen nach TOAST Kriterien sind in *Tabelle 4.1.5.* dargestellt. Von allen Patienten zeigten 29 (30,9 %) eine Makroangiopathie, 11 (11,7 %) eine Mikroangiopathie und 26 (27,7 %) eine Kardioembolie als Schlaganfall-Ursache. 6 Patienten (6,4 %) einen undefinierten Schlaganfall-Typ. Bei 11 (11,7 %) wurden „andere Ursachen“ als Ätiologie des Hirninfarkts klassifiziert. Von 11 Patienten (11,7 %) fehlten die Daten bezüglich der TOAST-Klassifikation.

Der durchschnittliche Nüchtern-TG-Spiegel der Studienteilnehmer war 123 mg/dl (± 61), der postprandiale maximale TG-Wert lag bei 255,9 mg/dl ($\pm 140,1$). Alle Laborparameter der Studienteilnehmer sind in *Tabelle 4.1.6.* dargestellt.

Die Medikamenteneinnahme der Studienteilnehmer vor dem Ereignis ist in *Tabelle 4.1.7.* wiedergegeben. Insgesamt nahmen 47 Patienten (50 %) antihypertensive Mittel ein, 21 Patienten (22,3 %) Statine, 11 (11,7 %) orale Antidiabetika und 8 (8,5 %) waren insulinpflichtig.

Die erhobenen Daten wurden mittels Kolmogorow-Smirnow-Test auf Normalverteilung überprüft.

Als normalverteilt erwiesen sich: Alter, Größe, Gewicht, BMI, Taillenumfang, Hüftumfang, WHR, BDdiast, Puls, Insulin von 12:00 Uhr, Cholesterin, LDL, HDL, Kreatinin, Hämoglobin, Glukose von 12:00 und 13:00 Uhr, IMTavg und IMTmax.

Als nicht normalverteilt zeigten sich: alle TG Werte, BDsys, Insulinmesswerte von 08:00, 11:00 und 13:00 Uhr, HbA1c, AST, ALT, CRP, TSH.

Alle Patienten, n=94

Alter, Mittelwert in Jahren, (\pm SD)	65,4 (\pm 14,1)
Frauen, n (%)	30 (31,9 %)
Männer, n (%)	64 (68,1 %)
BDsys, n=92	139,6 (\pm 22,4)
BDdiast, n=92	78,1 (\pm 11,7)

Angaben als Mittelwert (\pm SD) oder in absoluten Zahlen und in Prozent

Tabelle 4.1.1. Basisdaten der Studienpopulation

Alle Patienten, n=94

NIHSS, n=91	1 (0-3)
Barthel-Index, n=89	100 (90-100)
mRS, n=88	1 (0-2)

Angaben als Median (IQR)

Tabelle 4.1.2. Skalen zur Beurteilung des Schweregrades von neurologischem Defizit und Behinderung durch Schlaganfall**Risikofaktor****Rauchen**

Raucher	34 (36,2 %)
Ex-Raucher	19 (20,2 %)
Nichtraucher	41 (43,6 %)

DM

DM (bekannt vor dem Ereignis)	17 (18,1 %)
DM (OGTT)	8 (8,5 %)
gestörte Glukosetoleranz (OGTT)	29 (30,9 %)

Positive Familienanamnese 17 (18,1 %)**Alkohol**

nie	28 (29,8 %)
<3 x Woche	36 (38,3 %)
>3 x Woche	9 (9,6 %)
Jeden Tag	20 (21,3 %)

Gewichtsveränderung im Jahr vor der Testung

zugenommen	11 (11,7 %)
abgenommen	13 (13,8 %)

Hypercholesterinämie 26 (27,7 %)**Hypertonus** 57 (60,6 %)**Kardiovaskuläre Vorerkrankungen**

Vorhofflimmern	18 (19,1 %)
pAVK	7 (6,58 %)
KHK oder Herzinfarkt	13 (13,8 %)

Angaben in absoluten Zahlen und in Prozent

Tabelle 4.1.3. Risikoprofil der Studienteilnehmer

Alle Patienten n=94	
Größe (m)	1,72 (\pm 0,09)
Gewicht (kg)	79,8 (\pm 16,3)
BMI (kg/m ²)	27 (\pm 4,6)
Normalgewicht (BMI 19-24 kg/m ²)	34 (36,2 %)
Übergewicht (BMI > 25 kg/m ²)	57 (60,6 %)
davon:	
Präadipositas	37 (39,4 %)
Adipositas Grad I	15 (16,0 %)
Adipositas Grad II	3 (3,2 %)
Adipositas Grad III	2 (2,1 %)
WHR	0,96 (\pm 0,08)
WHR norm	18 (19,1 %)
WHR erhöht ($\sigma \geq 0.90$; $\rho \geq 0.85$)	69 (73,4 %)
Taillenumfang (cm)	98 (\pm 15,1)
Taillenumfang norm	18 (19,1 %)
Taillenumfang leicht erhöht ($\sigma > 94$ cm; $\rho > 80$ cm)	22 (23,4 %)
Taillenumfang deutlich erhöht ($> \sigma 102$ cm; $\rho > 88$ cm)	47 (50 %)
Hüftumfang cm Mittelwert (\pm SD)	102,4 (\pm 13,5)
Angaben als Mittelwert (\pm SD) oder in absoluten Zahlen und in Prozent	

Tabelle 4.1.4. Messwerte zur Evaluierung des Ernährungszustandes der Studienteilnehmer

TOAST-Klassifikation	n (%)
Makroangiopathie	29 (30,9 %)
Mikroangiopathie	11 (11,7 %)
Kardioembolisch	26 (27,7 %)
Undefiniert	6 (6,4 %)
Andere Ursachen	11 (11,7 %)

Angaben in absoluten Zahlen und in Prozent

Tabelle 4.1.5. TOAST-Klassifikation

Laborparameter	
HbA1c (%), n=93	5,8 ($\pm 0,86$)
Insulin 08:00 (mU/l), n=91	10,3 ($\pm 14,8$)
Insulin 11:00 (mU/l), n=88	14,9 ($\pm 14,8$)
Insulin 12:00 (mU/l), n=81	42,1 (± 34)
Insulin 13:00 (mU/l), n=83	55,1 ($\pm 51,3$)
Glukose 08:00 (mg/dl), n=93	98,8 ($\pm 24,2$)
Glukose 11:00 (mg/dl), n=88	101,4 ($\pm 26,1$)
Glukose 12:00 (mg/dl), n=86	149 ($\pm 43,3$)
Glukose 13:00 (mg/dl), n=87	138,7 ($\pm 46,7$)
TG 08:00 (mg/dl), n=93	123 (± 61)
TG 11:00 (mg/dl), n=88	210,6 ($\pm 112,8$)
TG 12:00 (mg/dl), n=86	245,2 ($\pm 139,1$)
TG 13:00 (mg/dl), n=87	226,9 ($\pm 129,2$)
TGmax (mg/dl), n=92	255,9 ($\pm 140,1$)
Cholesterin (mg/dl), n=92	185,6 ($\pm 42,1$)
LDL (mg/dl), n=92	112,7 ($\pm 35,9$)
HDL (mg/dl), n=92	50,8 ($\pm 14,3$)
Kreatinin (mg/dl), n=92	0,93 ($\pm 0,19$)
AST (U/l), n=93	34,4 ($\pm 32,6$)
ALT (U/l), n=92	35,1 ($\pm 36,5$)
CRP (mg/dl), n=92	0,56 ($\pm 0,93$)
TSH (U/l), n=89	1,82 ($\pm 1,23$)
Hämoglobin (g/dl), n=94	14,4 ($\pm 1,6$)

Angaben als Mittelwert (\pm SD)

Tabelle 4.1.6. Laborparameter der Studienteilnehmer

Medikamente	n (%)
Statine	17 (18,1 %)
Orale Antidiabetika	11 (11,7 %)
Insulinpflichtig	8 (8,5 %)
Antihypertensive Mittel	47 (50 %)

Angaben in absoluten Zahlen und in Prozent

Tabelle 4.1.7. Medikamenteneinnahme der Studienteilnehmer

4.2. Intima-Media-Dicke

Zur Auswertung lagen IMT-Aufnahmen von insgesamt 94 Patienten vor. Die Messwerte der IMT sind in *Tabelle 4.2.* dargestellt. Der Mittelwert von IMT_{avg} betrug 0,89 mm

($\pm 0,22$) und von IMTmax 1,17 mm ($\pm 0,31$). Aufnahmen der rechten Seite lagen von 82, Aufnahmen der linken Seite von 84 Patienten vor.

Vergleicht man die IMT-Messwerte der rechten und linken ACC, so zeigen die linksseitigen Messungen leicht erhöhte IMTavg 0,90 mm ($\pm 0,23$) vs. 0,88 mm ($\pm 0,25$); p-Wert $< 0,01$).

Alle Patienten, n=94

IMTavg gesamt	0,89 mm ($\pm 0,23$)
IMTmax gesamt	1,17 mm ($\pm 0,31$)
IMTmin gesamt	0,64 mm ($\pm 0,18$)
IMTavg rechts	0,88 mm ($\pm 0,25$)
IMTmax rechts	1,2 mm ($\pm 0,33$)
IMTmin rechts	0,62 mm ($\pm 0,21$)
IMTavg links	0,90 mm ($\pm 0,23$)
IMTmax links	1,2 mm ($\pm 0,31$)
IMTmin links	0,63 mm ($\pm 0,19$)
ACC-Diameter links	8,1 mm ($\pm 1,1$)
ACC-Diameter rechts.	8,4 mm ($\pm 1,1$)
ACC-Diameter gesamt	8,2 mm ($\pm 1,1$)
Plaques, n (%)	49 (52,1 %)

Zahlenangaben als Mittelwert (\pm SD) oder in absoluten Zahlen und in Prozent

Tabelle 4.2. IMT-Messwerte

4.3. Spearman-Korrelationen

Mit Hilfe der Spearman-Korrelationen wurden die Beziehungen zwischen IMTavg, IMTmax und den kontinuierlich verteilten Variablen untersucht. Mit zunehmendem Alter nahm die IMT größere Werte an (s. *Tabelle 4.3.1.*).

		IMTavg	IMTmax
Alter	r-Wert	0,37	0,35
	p-Wert	<0,01	<0,01
Gewicht	r-Wert	0,109	0,118
	p-Wert	0,296	0,257
BMI	r-Wert	0,123	0,110
	p-Wert	0,244	0,301
Taillenumfang	r-Wert	0,079	0,100
	p-Wert	0,459	0,349
WHR	r-Wert	0,166	0,163
	p-Wert	0,120	0,126

Tabelle 4.3.1. Spearman-Korrelationen zwischen der IMTavg und der IMTmax und klinische Daten

Tabellen 4.3.2. und 4.3.3. zeigen Spearman-Korrelationen zwischen der IMT und den erhobenen Laborwerten. Es zeigte sich lediglich ein signifikanter Zusammenhang zwischen IMTavg und dem HbA1c ($r=0,25$; $p=0,02$) sowie einem höheren Alter ($r=0,37$; $p<0,01$).

Im Bereich der Lipidparameter zeigten sich keine Korrelationen. Es bestand kein Zusammenhang zwischen der IMT und den TG-Werten weder bei männlichen noch bei weiblichen Probanden.

		IMTavg	IMTmax
TG 08:00, n=90	r-Wert	-0,040	-0,049
	p-Wert	0,706	0,638
TG 11:00, n=88	r-Wert	-0,141	-0,143
	p-Wert	0,189	0,184
TG 12:00, n=86	r-Wert	-0,136	-0,134
	p-Wert	0,211	0,217
TG 13:00, n=87	r-Wert	-0,061	-0,052
	p-Wert	0,572	0,631
Insulin 08:00, n=91	r-Wert	-0,019	-0,037
	p-Wert	0,859	0,728
Insulin 11:00, n=88	r-Wert	-0,028	-0,008
	p-Wert	0,795	0,939
Insulin 12:00, n=81	r-Wert	-0,173	-0,187
	p-Wert	0,122	0,094
Insulin 13:00, n=83	r-Wert	-0,139	-0,117
	p-Wert	0,211	0,292
Glukose 8:00, n=93	r-Wert	0,175	0,180
	p-Wert	0,093	0,085
Glukose 11:00, n=88	r-Wert	0,094	0,100
	p-Wert	0,383	0,354
Glukose 12:00, n=86	r-Wert	-0,109	-0,108
	p-Wert	0,318	0,322
Glukose 13:00, n=87	r-Wert	-0,060	-0,032
	p-Wert	0,584	0,766

Tabelle 4.3.2. Spearman-Korrelationen zwischen der IMT und Ergebnissen des OGTT/OTTT

		IMTavg	IMT max
HbA1c, n=93	r-Wert	0,246	0,196
	p-Wert	0,02	0,060
Cholesterin, n=92	r-Wert	-0,044	-0,066
	p-Wert	0,678	0,529
LDL, n=92	r-Wert	-0,024	-0,050
	p-Wert	0,821	0,639
HDL, n=92	r-Wert	-0,012	-0,013
	p-Wert	0,911	0,903
Kreatinin, n=92	r-Wert	0,161	0,143
	p-Wert	0,126	0,174
AST, n=93	r-Wert	0,052	0,095
	p-Wert	0,624	0,363
ALT, n=92	r-Wert	-0,086	-0,035
	p-Wert	0,414	0,742
CRP, n=92	r-Wert	0,087	0,133
	p-Wert	0,412	0,206
TSH, n=89	r-Wert	-0,069	-0,077
	p-Wert	0,520	0,473
Hämoglobin, n=94	r-Wert	0,164	0,187
	p-Wert	0,115	0,070

Tabelle 4.3.3. Spearman-Korrelationen zwischen der IMT und anderen Laborwerten

4.4. Zusammenhang zwischen der Intima-Media-Dicke und den kardiovaskulären Risikofaktoren.

Die Unterschiede in der Ausprägung der Atherosklerose (IMTmax und IMTavg) wurden in Abhängigkeit zu den vaskulären Risikofaktoren analysiert. Die Ergebnisse dieser Analysen sind in den *Tabellen 4.4.1.-4.4.4.* dargestellt. Patienten mit einem erhöhten Alkoholkonsum (mehr als 3 Mal in der Woche) hatten signifikant höhere IMT-Messwerte als Patienten die weniger als 3 Mal in der Woche Alkohol konsumierten (für IMTavg 0,97 mm ($\pm 0,26$) vs. 0,86 mm ($\pm 0,2$); p-Wert=0,03 und für IMTmax: 1,1 ($\pm 0,27$) vs 1,3 ($\pm 0,36$); p-Wert=0,01). Eine Erhöhung der IMT fand sich ebenfalls in der Gruppe der SM (für IMTavg: 0,98 mm; $\pm 0,27$ bei SM vs. 0,84 mm; $\pm 0,19$ bei FM; p-Wert<0,01 und für IMTmax: 1,3 ($\pm 0,38$) vs. 1,1 ($\pm 0,25$), p-Wert<0,01) (s. *Abbildung 4.2.*).

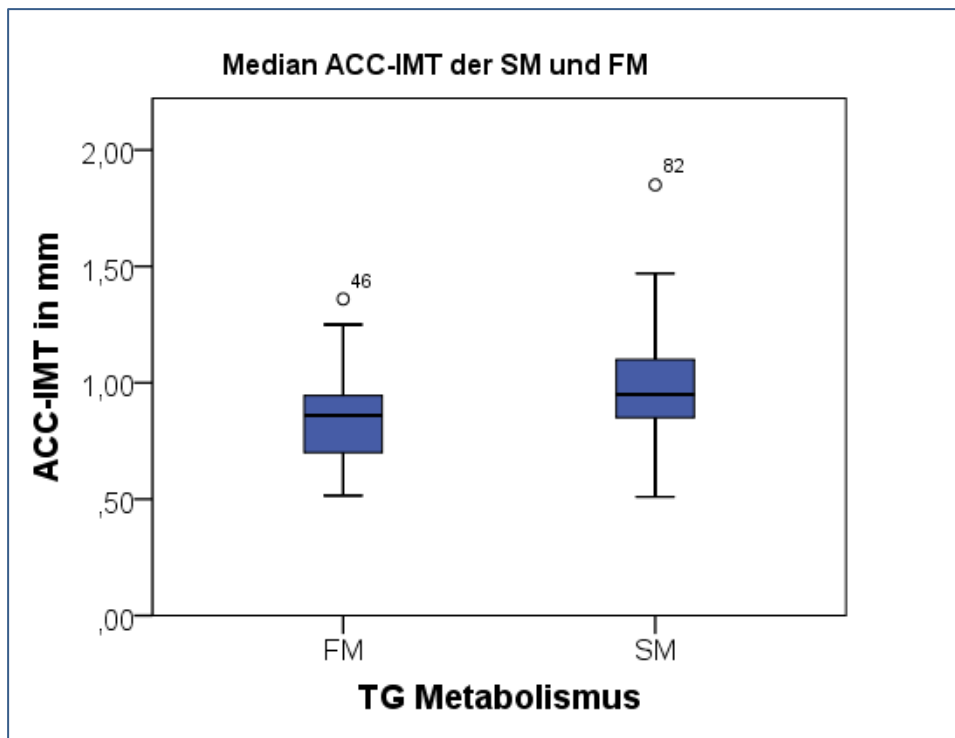


Abbildung 4.2. Box-Plot repräsentiert die IMTmax -Mediane der SM und FM

ACC-IMT = Intima-Media-Dicke der A. carotis communis; SM = Slow Metabolizer; FM = Fast Metabolizer; TG = Triglyzeride

Patienten mit einem erhöhtem arteriellen Blutdruck am Tag der Testung zeigten eine Verbreiterung der IMTmax ($1,2 \text{ mm} \pm 0,31$ vs. $1,0 \text{ mm} \pm 0,25$; $p\text{-Wert}=0,05$).

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede der IMTmax und der IMTavg in Bezug auf Geschlecht, Rauchverhalten, DM, Gewichtsveränderungen in den letzten 12 Monaten, positive Familienanamnese, sowie kardiovaskuläre Erkrankungen in der Vorgeschichte.

TOAST-Klassifikation	IMTavg in mm	IMTmax in mm
Makroangiopathie	0,93 ($\pm 0,25$)	1,2 ($\pm 0,32$)
Mikroangiopathie	0,86 ($\pm 0,20$)	1,2 ($\pm 0,31$)
Kardioembolie	0,94 ($\pm 0,24$)	1,2 ($\pm 0,30$)
Undiffinierter Typ	0,71 ($\pm 0,13$)	0,9 ($\pm 0,15$)
Andere Ursachen	0,73 ($\pm 0,16$)	0,95 ($\pm 0,23$)
p-Wert	$p=0,02^*$	$p=0,03^*$

Angaben als Mittelwert (\pm SD);

*ANOVA

Tabelle 4.4.1. Zusammenhang zwischen den Schlaganfall-Subtypen nach TOAST-Klassifikation und der IMT

	IMTavg in mm	IMTmax in mm
Geschlecht		
Männer	0,91 (±0,23)	1,2 (±0,33)
Frauen	0,86 (±0,21)	1,1 (±0,26)
p-Wert	ns	ns
DM		
Ja	0,90 (±0,24)	1,2 (±0,31)
Nein	0,88 (±0,20)	1,2 (±0,32)
p-Wert	ns	ns
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen		
Ja	0,91 (±0,23)	1,2 (±0,33)
Nein	0,86 (±0,21)	1,1 (±0,26)
p-Wert	ns	ns
Positive Familienanamnese		
Ja	0,85 (±0,21)	1,1 (±0,32)
Nein	0,90 (±0,23)	1,2 (±0,25)
p-Wert	ns	ns
Hypercholesterinämie		
Ja	0,89 (±0,20)	1,2 (±0,28)
Nein	0,89 (±0,23)	1,2 (±0,32)
p-Wert	ns	ns
Gewichtszunahme in den letzten 12 Monaten		
Ja	0,91 (±0,23)	1,2 (±0,33)
Nein	0,86 (±0,21)	1,1 (±0,26)
p-Wert	ns	ns
Blutdruck		
Nicht erhöht	0,80 (±0,21)	1,0 (±0,25)
Erhöht (Sys>130mmHg/diast>85mmHg)	0,90 (±0,23)	1,2 (±0,31)
p-Wert	ns	0,05*
TG Metabolismus		
SM	0,98 (±0,27)	1,3 (±0,38)
FM	0,84 (±0,18)	1,1 (±0,25)
p-Wert	<0,01*	<0,01*

Angaben als Mittelwert (±SD);

* Mann-Whitney-U-Test

ns=nicht signifikant

Tabelle 4.4.2. Zusammenhang zwischen den kardiovaskulären Risikofaktoren und der IMT

Alkoholkonsum		
<3xWoche	0,86 (\pm 0,2)	1,1(\pm 0,27)
>3x Woche	0,97 (\pm 0,26)	1,3 (\pm 0,36)
p-Wert	0,03*	0,01*
Raucher		
Ja	0,87 (\pm 0,22)	1,13 (\pm 0,29)
Nein	0,89 (\pm 0,18)	1,18 (\pm 0,29)
Ex-Raucher	0,93 (\pm 0,30)	1,21 (\pm 0,39)
p-Wert	ns	ns

Angaben als Mittelwert (\pm SD);

* Mann-Whitney-U-Test

ns=nicht signifikant

Tabelle 4.4.3. Zusammenhang zwischen Rauchen und Alkoholkonsum und der IMT

WHR		
Nicht erhöht	0,85 (\pm 0,19)	1,1 (\pm 0,30)
Erhöht(M: >1,00 ; F :>0,85)	0,93(\pm 0,25)	1,2(\pm 0,32)
p-Wert	ns	ns
Taillenumfang		
Erhöht	0,88 (\pm 0,19)	1,2 (\pm 0,32)
Nicht erhöht	0,91 (\pm 0,24)	1,2 (\pm 0,30)
p-Wert	ns	ns
BMI nach Gruppen		
Normalgewicht	0,90 (\pm 0,19)	1,2 (\pm 0,25)
Präadipositas	0,90 (\pm 0,26)	1,2 (\pm 0,37)
Adipositas Grad I	0,80 (\pm 0,22)	1,1 (\pm 0,26)
Adipositas Grad II	0,96 (\pm 0,07)	0,9 (\pm 0,11)
Adipositas Grad III	1,2 (\pm 0,01)	1,6 (\pm 0,07)
p-Wert	ns	ns

Angaben als Mittelwert (\pm SD);

ns=nicht signifikant

Tabelle 4.4.4. Zusammenhang zwischen der IMT und den Messwerten zur Evaluierung des Ernährungszustandes

4.5. Multiple Regressionsanalyse

Bisher erfolgten alle Analysen für jeden Parameter einzeln (univariat), ohne Adjustierung für andere Einflussfaktoren. Im Weiteren wurde untersucht, ob sich die signifikanten Variablen aus den univariaten Analysen (Laborparameter und Risikofaktoren) in ihrem Einfluss auf die IMT eliminieren, potenzieren oder unabhängig voneinander wirken. Für die Auswertung der Daten wurden die Regressionsmodelle jeweils getrennt für die IMTavg und die IMTmax erstellt.

Getestete Parameter	1. Modell		2. Modell		3. Modell	
	β	p	β	p	β	p
TG-Met	0,105	0,04	0,107	0,04	0,111	0,04
Alter	0,005	<0,01	0,08	<0,01	0,05	0,02
HbA1c	0,022	0,44				
Alkoholkonsum	0,042	0,41				
Hypertonus			-0,045	0,4		
Rauchen			0,05	0,37		
DM			0,016	0,74		
Geschlecht			-0,064	0,21		
ACC-Diameter					0,023	0,04

1. Modell: signifikante Variablen $R^2=0,202$

2. Modell: Adjustierung für Hypertonus, DM, Rauchen und Geschlecht, $R^2=0,236$

3. Modell: Adjustierung für Alter und ACC-Diameter, $R^2=0,169$

Tabelle 4.5.1. Ergebnis der Regressionsanalyse mit der IMTavg als abhängige Variable

In den univariaten Analysen zeigten Alter, TG-Metabolismus (TG-Met), HbA1c und erhöhter Alkoholkonsum eine statistisch signifikante Assoziation mit der IMTavg. Nach Einschluss in die multiple lineare Regressionsanalyse nahmen nur TG-Met und Alter signifikant Einfluss auf die IMTavg (s. *Tabelle 4.5.1.*) Im zweiten Modell wurde untersucht, ob dieser Zusammenhang nach Einschluss von etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren (Hypertonus, Rauchen, DM sowie männliches Geschlecht) bestehen blieb. Auch nach Adjustierung für ACC-Diameter und Alter im 3. Modell zeigte sich ein signifikanter Einfluss von TG-Met und Alter auf die IMTavg.

Das 1. statistische Modell mit signifikanten Variablen erklärte mit $R^2=0,202$ über 20 % der Varianz der mittleren IMT. Das 2. statistische Modell mit Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren erklärte mit $R^2=0,236$ über 23 % der Varianz der

mittleren IMT. Das 3. Modell erklärte mit $R^2=0,169$ über 16 % der Varianz der mittleren IMT.

Getestete Parameter	1. Modell		2. Modell		3. Modell	
	β	p	β	p	β	p
TG-Met	0,14	0,05	0,153	0,03	0,165	0,03
Alter	0,007	0,02	0,08	<0,01	0,006	0,03
HbA1c	0,02	0,605				
Alkoholkonsum	0,11	0,12				
Hypertonus	0,04	0,65	0,03	0,77	0,47	
Rauchen			0,035	0,65		
DM			-0,03	0,66		
Geschlecht			-0,132	0,06		
ACC-Diameter					0,041	0,19

1. Modell: signifikante Variablen $R^2=0,216$

2. Modell: Adjustierung für Hypertonus, DM, Rauchen und Geschlecht, $R^2=0,238$

3. Modell: Adjustierung für Alter und ACC-Diameter, $R^2=0,179$

Tabelle 4.5.2. Ergebnisse der Regressionsanalyse mit der IMTmax als abhängige Variable

Die IMTmax zeigte in den univariaten Analysen eine signifikante Assoziation mit Alter, TG-Met, HbA1c, erhöhtem Alkoholkonsum und Hypertonus. Nach Einschluss der signifikanten Variablen in die Regressionsanalyse zeigten sich nur TG-Met und Alter als signifikante Einflussgrößen auf die IMTmax (s. *Tabelle 4.5.2.*). Diese Signifikanz blieb erhalten nach Adjustierung für Rauchen, DM und Geschlecht im 2. Modell sowie nach Adjustierung für ACC-Diameter im 3. Modell.

Das 1. statistische Modell erklärte mit $R^2=0,216$ über 21 % der Varianz der IMTmax. Das statistische 2. Modell mit Adjustierung für kardiovaskuläre Faktoren erklärte mit $R^2=0,238$ über 23 % der Varianz der IMTmax. Das 3. Modell erklärte mit $R^2=0,179$ über 17 % der Varianz der IMTmax.

Die Ergebnisse der Regressionsanalysen mit sowohl der IMTavg als auch der IMTmax als unabhängigen Variablen zeigten eine signifikante Korrelation zwischen TG-Met und Verbreiterung der IMT, auch nach Adjustierung für andere Risikofaktoren.

4.6. Unterschiede zwischen den Gruppen der "Slow Metabolizer" und der "Fast Metabolizer"

Ein weiteres Ziel dieser Studie war es, die Unterschiede zwischen den Gruppen der FM und SM festzustellen bzw. statistisch signifikante Einflussgrößen auf die Verzögerung des TG-Abbaus aufzufindig zu machen. Von 94 eingeschlossenen Patienten lagen bei 83 zu allen vorgesehenen Abnahmezeitpunkten TG-Werte vor. Diese Subgruppe wurde in SM und FM unterteilt. Es erfolgte zuerst eine Analyse der beiden Gruppen mit univariaten Tests. Weiterhin wurden die Variablen, die sich in univariaten Analysen als signifikante Einflussgrößen zu erkennen gaben, in eine binäre logistische Regressionsanalyse eingeschlossen.

4.6.1. Univariate Analysen

Das Risikoprofil der FM und SM im Vergleich ist in *Tabelle 4.6.1.* dargestellt. Das Durchschnittsalter in SM Gruppe war etwas höher (68 Jahre; ± 12) als in der FM Gruppe (63,5 Jahre; ± 14). In der Gruppe der SM befanden sich eine größere Zahl von Patienten mit einer bekannten Hypercholesterinämie (36 % vs. 24,6 % bei den FM). Es fand sich allerdings keine statistische Signifikanz für den Altersunterschied ($p=0,15$) oder die Häufigkeit der Hypercholesterinämie ($p=0,29$) zwischen den Gruppen. 78 % der SM und 47,4 % der FM waren Raucher oder Ex-Raucher ($p=0,01$). Darüber hinaus fanden sich unter den SM mehr Patienten mit einem erhöhten Alkoholkonsum (48% der SM vs. 26% der FM; $p=0,05$). Es bestanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der DM, des metabolischen Syndroms oder des Übergewichts.

Charakteristika	FM	SM	Testverfahren	p-Wert
Alter, Mittelwert (\pm SD)	64 (\pm 14)	68 (\pm 12)	T-Test	0,15
Männliches Geschlecht	40 (70,2 %)	17 (68 %)	Chi-Quadrat	0,84
BDsys Median (IQR)	135,2 (\pm 17,6)	142,9 (\pm 22,4)	Mann-Whitney-U	0,13
BDdiast	77,2 (\pm 9.9)	77,7 (\pm 11.9)	Mann-Whitney-U	0,96
IMTavg	0,84 (\pm 0,19)	0,98 (\pm 0,27)	T-Test	<0,01
IMTmax	1,1 (\pm 0,26)	1,3 (\pm 0,38)	T-Test	<0,01
IMT >0,9 mm	20 (35 %)	16 (64 %)	Chi-Quadrat	0,02
Rauchen			Chi-Quadrat	0,01
Ja	20 (35,1 %)	8 (32 %)		
Nein	30 (52,6 %)	7 (28 %)		
Ex-Raucher	7 (12,3 %)	10 (40 %)		
DM/	36 (48,5 %)	12 (48 %)	Chi-Quadrat	0,42
Gestörte Glukosetoleranz				
Positive Familienanamnese	11 (19,3 %)	3 (12 %)	Chi-Quadrat	0,40
Hypercholesterinämie	14 (24,6 %)	9 (36 %)	Chi-Quadrat	0,29
Hypertonus	32 (56,1 %)	15 (60 %)	Chi-Quadrat	0,81
Metabolisches Syndrom	34 (59 %)	13 (52 %)	Chi-Quadrat	0,34
Alkohol >3x Woche	15 (26 %)	12 (48 %)	Chi-Quadrat	0,05
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen	19 (33 %)	12 (48 %)	Chi-Quadrat	0,17
Gewichtsveränderung			Chi-Quadrat	0,36
Zugenommen	6 (10,5 %)	4 (16 %)		
Abgenommen	8 (14 %)	1 (4 %)		
Gewicht	79,1(\pm 16,9)	81,6 (\pm 15,2)	T-Test	0,50
BMI	27 (\pm 4,9)	27 (\pm 4,1)	T-Test	0,99
Übergewicht (BMI>25kg/m ²)	33 (57,9 %)	17 (68 %)	Chi-Quadrat	0,26
Taillenumfang	98,7 (\pm 13,9)	97,4 (\pm 18,5)	T-Test	0,72
Taillenumfang erhöht	13 (22,8 %)	5 (20 %)	Chi-Quadrat	0,93
WHR	0,96 (\pm 0,07)	0,98 (\pm 0,09)	Mann-Whitney-U	0,33
WHR erhöht	57 (60,6 %)	25 (26,6 %)	Chi-Quadrat	0,24

Zahlenangaben als Mittelwert (\pm SD) oder in absoluten Zahlen und in Prozent

Tabelle 4.6.1. Risikoprofil der FM und SM im Vergleich

In *Abbildung 4.3.* sind die Ergebnisse des OGTT/OTTT der beiden Patientengruppen dargestellt. Die TG-Werte in der Gruppe der FM stiegen kontinuierlich an, erreichten ihr Maximum 4 Stunden nach dem Test (12:00 Uhr) und sanken dann wieder ab. In der Gruppe der SM lagen die TG-Spiegel 4 Stunden nach dem Test unter den der FM,

stiegen aber zwischen der 4. und 5. Stunde noch an. In beiden Gruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den nüchternen Glukose- sowie Insulinwerten. 1 Stunde und 2 Stunden nach Verabreichung der Glukoselösung zeigten sich bei den FM signifikant höhere Insulin- sowie Glukosewerte als bei den SM. Die ausführlichen Ergebnisse des OGTT/OTTT sind in *Tabelle 4.6.2.* dargestellt.

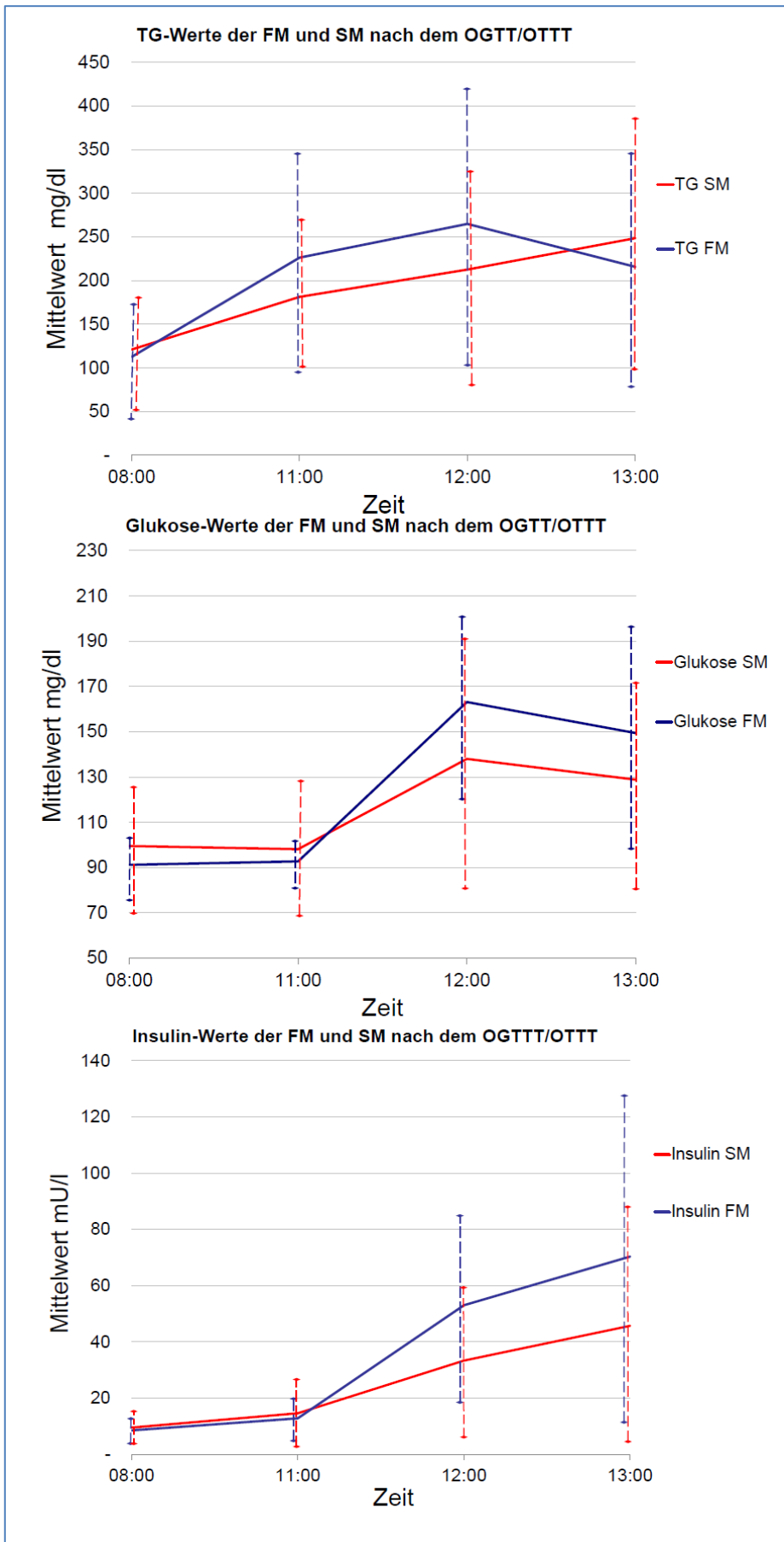


Abbildung 4.3. Kombiniertes OGTT/OTTT bei FM und SM im Vergleich
 OGTT = Orale Glukose-Toleranz-Test; OTTT = Orale Triglyzerid-Toleranz-Test; FM = Fast Metabolizer; SM = Slow Metabolizer; TG = Triglyzeride; die vertikalen Linien zeigen die Standardabweichung

Laborparameter	FM	SM	p-Wert*
Insulin 08:00	8,5 (\pm 5,3)	9,5 (\pm 6,4)	0,44
Insulin 11:00	12,8 (\pm 7,6)	14,59 (\pm 10,6)	0,93
Insulin 12:00	53 (\pm 32,1)	33,3 (\pm 26,3)	<0,01
Insulin 13:00	70,3 (\pm 54,8)	45,7 (\pm 40,1)	0,01
Glukose 08:00	91,2 (\pm 13)	99,5 (\pm 26,4)	0,62
Glukose 11:00	92,7 (\pm 9,7)	98,1 (\pm 28,3)	0,96
Glukose 12:00	163,1 (\pm 38,4)	138 (\pm 52,2)	0,01
Glukose 13:00	149,4 (\pm 50,2)	128,8 (\pm 44)	0,07
TG 08:00	112,6 (\pm 61,7)	121 (\pm 61)	0,92
TG 11:00	226,2 (\pm 125,4)	181,2 (\pm 85,3)	0,15
TG 12:00	264,8 (\pm 149,7)	212,5 (\pm 113,4)	0,15
TG13:00	215,7 (\pm 126,4)	248,5 (\pm 135,7)	0,26
TGmax	268 (\pm 147,2)	248,2 (\pm 135,9)	0,5

Angaben als Mittelwert (\pm SD); *Mann-Whitney-U-Test

Tabelle 4.6.2. Ergebnisse des OGTT/OTTT im Vergleich

Laborparameter	FM	SM	Test-Verfahren	p-Wert
HbA1c	5,8 (\pm 0,92)	5,8 (\pm 0,7)	Mann-Whitney-U	0,35
Cholesterin	185,6 (\pm 43,5)	180,8 (\pm 42,7)	T-Test	0,63
LDL	114,3 (\pm 37)	106,4 (\pm 37,8)	T-Test	0,38
HDL	49,5 (\pm 12,4)	51,4 (\pm 17,5)	T-Test	0,63
Kreatinin	0,9 (\pm 0,17)	0,96 (\pm 0,21)	T-Test	0,26
AST	36 (\pm 38,8)	33,6 (\pm 23,9)	Mann-Whitney-U	0,57
ALT	36,6 (\pm 39)	37,4 (\pm 38,6)	Mann-Whitney-U	0,34
CRP	0,53 (\pm 0,7)	0,42 (\pm 0,52)	Mann-Whitney-U	0,25
TSH	1,7 (\pm 1,33)	2,14 (\pm 1,09)	Mann-Whitney-U	0,03
Hämoglobin	14,5 (\pm 1,4)	14,3 (\pm 1,9)	T-Test	0,7

Angaben als Mittelwert (\pm SD)

Tabelle 4.6.3. Laborparameter der SM und FM im Vergleich

Vergleicht man die Ergebnisse der laborchemischen Untersuchungen der SM und FM (s. *Tabelle 4.6.3.*), so kann man feststellen, dass SM signifikant höhere TSH-Werte (2,14U/l; \pm 1,09) als FM (1,7 U/l; \pm 1,33; p=0,03) hatten. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die übrigen klinischen Daten (s. *Tabellen 4.6.4., 4.6.5. und 4.6.6.*).

TOAST Klassifikation	FM	SM	p-Wert
Makroangiopathie	16 (28,1 %)	9 (36 %)	0,61*
Mikroangiopathie	7 (12,3 %)	3 (12 %)	
Kardioembolisch	15 (26,3 %)	8 (32 %)	
Undefiniert	5 (8,8 %)	0	
Andere Ursachen	7 (12,3 %)	3 (12 %)	

Angaben in absoluten Zahlen und in Prozent; *Chi-Quadrat-Test

Tabelle 4.6.4. Sa-Subtypen nach TOAST-Klassifikation bei FM und SM

	FM	SM	p-Wert*
BI (Median, IQR)	100 (95-100)	100 (76,75-100)	0,27
mRS (Median, IQR)	1 (1-2)	1 (1-3)	0,53
NIHSS (Median, IQR)	1 (0-3)	1 (0-2,75)	0,70

Angaben in absoluten Zahlen und in Prozent; *Chi-Quadrat-Test

Tabelle 4.6.5. NIHSS, BI und mRS der FM und SM

Medikamente	FM	SM	p-Wert*
Statine	12 (21,1 %)	5 (20 %)	0,91
Orale Antidiabetika	5 (8,8 %)	4 (16 %)	0,35
Insulinpflichtig	5 (8,8 %)	2 (8 %)	0,71
Antihypertensive Mittel	26 (45,6 %)	11 (44 %)	0,79

Angaben in absoluten Zahlen und in Prozent; *Chi-Quadrat-Test

Tabelle 4.6.6. Medikamenteneinnahme der SM und FM

4.6.2. Binäre logistische Regression

Variablen, die in den univariaten Analysen signifikant waren (p -Wert $\leq 0,05$), wurden in die binäre logistische Regressionsanalyse mit TG-Met als abhängige Variable eingeschlossen. Unter den getesteten Variablen erwies sich erhöhter Alkoholkonsum als signifikanter Einflussfaktor auf den verzögerten TG-Abbau. Die Glukosewerte von 12 Uhr hatten das Signifikanzniveau knapp verfehlt ($p=0,06$). Ausführliche Ergebnisse sind in *Tabelle 4.6.7.* repräsentiert.

	Regressionsko effizient B	p-Wert	OR	95 % Konfidenzintervall für OR	
				Unterer Wert	Oberer Wert
TSH	0,267	0,228	1,306	0,846	2,0
Insulin 12:00	-0,022	0,093	0,978	0,954	1,0
Insulin 13:00	-0,010	0,264	0,990	0,973	1,0
Glukose 12:00	-0,021	0,06	0,98	0,96	1,0
Rauchen	0,260	0,691	1,297	0,360	4,7
Alkoholkonsum	2,0	0,004	7,391	1,9	29,0

Tabelle 4.6.7. Ergebnisse der logistischen Regression mit TG-Met als abhängige Variable

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 94 Patienten aus der Berliner Cream&Sugar-Studie hinsichtlich des Einflusses von TG auf atherosklerotische Veränderungen der ACC nach einem akuten ischämischen Schlaganfall untersucht. In der untersuchten Studienpopulation zeigte sich, dass ein erhöhter TG-Spiegel keinen Einfluss auf die Verbreiterung der IMT hat. Es konnte jedoch festgestellt werden, dass SM (Patienten mit einem verzögerten TG-Anstieg/verzögerten TG-Abbau nach Verabreichung einer fettreichen Testlösung (OTTT)) im Vergleich zu FM signifikant erhöhte IMT-Messwerte aufwiesen. Außerdem zeigte sich in den univariaten Analysen eine Verbreiterung der IMT bei Patienten mit einem erhöhten Blutdruck am Tag der Testdurchführung, bei Patienten mit einem erhöhten Alkoholkonsum, eine Assoziation der IMT mit HbA1c und eine Zunahme der IMT mit steigendem Alter. Nach Einschluss in die multivariaten Regressionsanalysen erwies sich, neben dem TG-Metabolismus (SM/FM), nur das Alter als signifikanter Einflussfaktor auf die Verbreiterung der IMT. Eine weitere Analyse bezog sich auf die Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit und ohne verzögerten TG-Metabolismus. Es stellte sich heraus, dass die Patienten mit verzögertem TG-Metabolismus (SM) häufiger Raucher waren, einen erhöhten Alkoholkonsum aufwiesen und erhöhte TSH-Werte sowie niedrigere Insulinwerte nach der Verabreichung einer Glukoselösung zeigten.

5.1. Einfluss der TG auf die Entwicklung von Atherosklerose

Zilveschmitt et al. [102] postulierten 1979, dass die Rate, mit der die TG-reichen Chylomikronreste aus dem Kreislauf eliminiert werden, einen großen Einfluss auf die Entwicklung von atherosklerotischen Plaques in den Arterienwänden hat. Seitdem haben viele Autoren den Einfluss von TG auf die Atherosklerose der koronaren Herzgefäße evaluiert [100, 101, 127]. Es gab jedoch bis jetzt nur wenige Studien, die explizit den Einfluss des TG-Metabolismus auf die IMT der Karotiden erforscht haben. Die Mehrzahl dieser Studien beschäftigte sich mit gesunden Probanden im jüngeren Lebensalter [105-108].

Ryu et al. [106] zeigten in ihrer Studie mit 47 gesunden männlichen und weiblichen Studienteilnehmer (mittleres Alter: 60,3 Jahre; $\pm 7,52$) eine starke Assoziation

zwischen der IMT und den maximalen TG-Werten. Zusätzlich fanden sie heraus, dass die Probanden mit hohen Maximalwerten auch hohe 7h-Werte aufwiesen.

Auch Karpe et al. [105] untersuchten 30 gesunde männliche Probanden mittleren Alters (37-50 Jahre) hinsichtlich der Rolle von Lipiden bei der Verbreiterung der ACC-IMT. Dabei fanden sie heraus, dass die postprandialen, insbesondere die spät gemessenen TG-Werte (nach 6 h), mit der IMT korrelieren. Sie konnten nachweisen, dass der maximale TG-Spiegel ein unabhängiger Einflussfaktor auf die Verbreiterung der IMT war.

In Übereinstimmung dazu ermittelten Boquist et al. [107] eine signifikante Korrelation zwischen der ACC-IMT und postprandialen TG-Spiegeln bei 96 gesunden männlichen Probanden mittleren Alters (50 Jahre).

Eine wichtige Arbeit über den Einfluss von TG auf die Entwicklung der Atherosklerose in den Karotiden stammt von Scharret et al. [108]. In ihrer Fall-Kontroll-Studie im Rahmen der ARIC Studie (Atherosclerosis Risk in Communities) mit 229 Fallprobanden mit einer asymptomatischen Atherosklerose der Karotiden und 373 Kontrollprobanden frei von Atherosklerose zeigte sich nur bei normalgewichtigen Personen ($BMI < 30 \text{ kg/m}^2$) ein enger Zusammenhang zwischen der IMT und TG. Da auch die Fallprobanden keine Symptome der fortgeschrittenen Atherosklerose zeigten (TIA, KHK etc. in der Vorgeschichte), beziehen sich die Ergebnisse dieser Studie nur auf die asymptomatischen, frühen Stadien der Atherosklerose.

Es fanden sich lediglich zwei Studien die nicht gesunde Probanden in ihre Untersuchungen mit der Zielsetzung „Assoziation zwischen der postprandialen Hypertriglyzeridämie und der ACC-IMT“, eingeschlossen hatten [109, 110].

Teno et al. [109] analysierten den Einfluss von TG auf die IMT bei 60 Patienten (mittleres Alter: 53,7 Jahre; $\pm 7,2$) mit einem bekannten DM2, die aber weder kardio- noch zerebrovaskuläre Vorerkrankungen aufwiesen. Sie ermittelten ebenfalls eine starke Assoziation zwischen der IMT und einer postprandialen Hypertriglyzeridämie.

Alssema et al. schlossen nur postmenopausale Frauen mit ($n=78$) und ohne DM2 ($n=76$) im Alter von 50-65 Jahren in ihre Studie ein [110]. Bemerkenswerterweise zeigte sich hier kein Einfluss der postprandialen Hypertriglyzeridämie auf die Verbreiterung der IMT, weder bei Frauen mit DM2 noch bei Probandinnen mit einer normalen Glukosetoleranz.

In der vorliegenden Arbeit konnte keine Assoziation zwischen der IMT und erhöhten nüchternen bzw. postprandialen TG-Spiegel zu den Zeitpunkten 3 h, 4 h, 5 h nach dem Trinken von 250 ml Sahne festgestellt werden. Allerdings fanden sich signifikant erhöhte IMT-Werte in der Gruppe der Patienten mit einem verzögerten TG-Anstieg (SM). Dieser Zusammenhang bestand auch nach Adjustierung für Alter, Gefäßdiameter und andere etablierte Risikofaktoren für Atherosklerose. Unsere Ergebnisse deuten möglicherweise darauf hin, dass die verlangsamte TG-Clearance zur Entstehung der Atherosklerose beiträgt. Die Dauer des TG-Anstiegs könnte entscheidender sein als das Ausmaß der postprandialen Hypertriglyzeridämie, dem andere Autoren eine entscheidende Rolle zuschreiben [105-107, 109]. Allerdings konnte aufgrund der gewählten Methodik nicht festgestellt werden, ob SM zu einem späteren Zeitpunkt (z. B. 7 h) einen höheren TG-Spiegel erreichten oder nicht.

Erklärungen für die fehlende Übereinstimmung unserer Ergebnisse mit den Ergebnissen vergleichbarer Studien könnten zum einen Unterschiede bezüglich der Studienpopulationen sein zum anderen methodische Abweichungen bei der Ultraschallmessung der IMT und bei den Messmethoden zur Evaluierung der postprandialen TG-Werte.

In den oben genannten Studien wurden unterschiedliche Methoden zur Evaluierung der IMT verwendet. Karpe et al., Boquist et al. und Ryu et al. [105-107] führten IMT-Messungen gemäß dem „European Lacidipine Study on Atherosclerosis ultrasound protocol“ von 1996 durch [128]. Demnach wurden 12 IMT-Messungen an verschiedenen Stellen der beiden Karotiden (Bulbus, Bifurkation, ACI und ACC) vorgenommen. Der durchschnittliche Wert aus diesen 12 Messungen wurde anschließend in die Analysen einbezogen.

Auch in der ARIC-Studie wurde die IMT an 6 verschiedenen Stellen des Bulbus, der ACC sowie der ACI der linken und der rechten Seite gemessen und der Mittelwert aus allen Messungen weiter analysiert [108].

In der Studie von Alsemma et al. führte ein Untersucher die IMT-Messungen an der rechten ACC 10 mm proximal vom Bulbus computergestützt. Ob die maximale oder die durchschnittliche IMT gemessen wurde, ist nicht dokumentiert. Teno et al. analysierten die durchschnittliche ACC-IMT, 10 mm proximal des Bulbus sowie die durchschnittliche ACI-IMT. Ob die IMT computergestützt oder manuell gemessen wurde, erwähnen die Autoren nicht.

In der vorliegenden Arbeit wurde im Gegensatz zu anderen Autoren [105-107] nur die IMT der ACC analysiert. Der Grund dafür ist, dass die ACC bei fast jedem Patienten problemlos beurteilt werden kann. Demgegenüber hängt die erfolgreiche Evaluierung der ACI und des Bulbus stark von der anatomischen Topografie des Patienten sowie der Erfahrung des Untersuchers ab [124]. Alle IMT-Untersuchungen wurden unter gleichen Bedingungen von einem Untersucher gemäß Empfehlungen des „Mannheim carotid intima-media thickness consensus“ [124] vorgenommen. Die IMT der ACC wurde entlang des 10 mm Abschnittes ca. 10 mm proximal der Bifurkation gemessen. Da keine einheitliche Empfehlung existiert, ob die durchschnittliche oder die maximale IMT gemessen werden soll, wurden beide Werte dokumentiert und getrennt in die Analysen einbezogen. Nach Möglichkeit wurde der Durchschnittswert aus der linken und der rechten IMTmax oder der IMTavg berechnet.

In die Berliner Cream&Sugar-Studie wurden Patienten nach einem akuten Schlaganfall eingeschlossen. Diese Patienten wiesen eine hohe Rate von Risikofaktoren wie DM und arterielle Hypertonie auf. Das mittlere Alter unserer Probanden lag bei 65 Jahren. Demgegenüber wurden in den Studien von Karpe et al., Ryu et al. und Boquist et al. nur gesunde Probanden im jungen und mittleren Alter eingeschlossen [105-107, 109]. In der Studie von Teno et al. waren die Patienten in einem mittleren Alter von 35-69 Jahren und litten unter DM 2 [109].

Eine weitere Erklärung besteht möglicherweise in der Variabilität der TG-Belastungstests. Die Zusammensetzung der verabreichten Fettlösung variierte zwischen den aufgezählten Studien [105-110]. In unserer Studie wurde 250 ml Sahne mit insgesamt 75 g Fett als fettreiche Testlösung verwendet. Eine Anpassung an das Körpergewicht erfolgte dabei nicht. Boquist et al., Ryu et al. und Karpe et al. verwendeten eine standardisierte Fettlösung mit einer Anpassung an das Gewicht [105-107, 109]. Eine „Fettbelastung“ in der Studie von Sharett et al. [108] bestand aus einer Testmahlzeit (105 g Fett + Vitamin A) und wurde nicht an das Gewicht adjustiert. Teno et al. verabreichten eine Standardmahlzeit. Sie begründeten es damit, dass so eher die alltägliche Fettaufnahme simuliert würde als bei Verwendung einer Testlösung [109]. In der Studie von Allsema et al. bekamen alle Teilnehmerinnen eine fettreiche Mahlzeit mit 50 g Fett [110].

Wie lange nach der Verabreichung der Fettlösung die TG-Spiegel bestimmt werden sollten und zu welchen Zeitpunkten TG am besten mit der IMT korrelieren, konnte in den erwähnten Studien [105-110] nicht übereinstimmend geklärt werden. Karpe et al. bestimmten die TG-Werte bis 9 h postprandial; die 6h-Werte wiesen hier die stärkste Korrelation mit der IMT auf [105]. In der Studie von Ryu et al. wurden die TG-Werte bis 8 h nach dem Test bestimmt, wobei die 7h-Werte am besten mit der IMT korrelierten [106]. In den Untersuchungen von Boquist et al. [107] mit den Messungen der TG bis 6 h nach dem Test zeigten die 3h-Werte die stärkste Assoziation mit der IMT. Scharett et al. nahmen den Probanden 3,5 h und 8 h nach der Mahlzeit Blut ab [108]. Teno et al. [109] bestimmten die TG nur 4 h nach dem Test und konnten einen signifikanten Zusammenhang mit der IMT nachweisen. Alssema et al. bestimmten zweistündlich bis 8 h nach dem Test die TG-Spiegel, sie fanden keine Assoziationen zwischen der IMT und TG [110].

Auch Ergebnisse einiger Studien über den Einfluss von postprandialen TG auf die Entwicklung von KHK [100, 127] implizieren, dass eher die späte Hypertriglyzeridämie Einfluss auf Atherosklerose hat. Da wir nur bis zu 5 h nach der Verabreichung einer Fettlösung den TG-Spiegel bestimmt haben, können wir keine Aussage über den Zusammenhang zwischen TG-Werten und der IMT zu einem späteren Zeitpunkt treffen. Darüber hinaus sollte bedacht werden, dass im Gegensatz zu den oben genannten Studien in der vorliegenden Studie ein kombinierter OGTT/OTTT angewendet wurde. Ob durch Verabreichung der Glukoselösung der TG-Metabolismus der Teilnehmer beeinflusst werden konnte, ist nicht auszuschließen.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass fünf der sechs bisher beschriebenen Studien eine positive Assoziation zwischen TG und der IMT beschrieben haben [105-109]. Von den Studien, die einen positiven Zusammenhang nachweisen konnten, wurden in zweien nur Männer untersucht [105], in einer der Studien war die Mehrheit der Probanden männlich [109] und in den anderen zwei waren die Geschlechter gleich verteilt [106, 108]. Eine Studie mit ausschließlich weiblichen Teilnehmerinnen [110] zeigte keine Korrelation zwischen der IMT und TG. In unserer Studie konnten keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern bezüglich des Einflusses der TG auf die IMT-Zunahme festgestellt werden. Der Grund dafür könnte eine relativ kleine Studienpopulation (n=94) sein, die zu 68 % aus männlichen Probanden bestand. Es

bleibt offen, ob es geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich des Einflusses einer Hypertriglyceridämie auf das Fortschreiten von Atherosklerose gibt.

Labreuche et al. [129] haben in einer Übersichtsarbeit 38 Studien analysiert, die den Zusammenhang zwischen der IMT und TG untersucht haben. In diesen Studien war die Frage nach der Assoziation zwischen der IMT und TG nicht das Hauptziel der Untersuchungen. Dabei konnten nur 7 Studien (18 %) identifiziert werden, die einen positiven Zusammenhang zwischen der IMT und TG nach Adjustierung für andere Risikofaktoren beschrieben. In der Studie von Keech et al. [130] zeigte sich sogar eine negative Korrelation zwischen den TG und der IMT. Diese Studienpopulation bestand ausschließlich aus Patienten mit DM 2 und einem hohen Anteil an Patienten mit arterieller Hypertonie (57 %), das mittlere Alter betrug 63 Jahre (± 11). Diese Studienpopulation lässt sich gut mit unserer Studienpopulation vergleichen, bei der 57,5 % der Patienten entweder DM2 oder eine gestörte Glukosetoleranz hatten, 60,6% hatten einen Hypertonus und das mittlere Alter lag bei 65,4 Jahren ($\pm 14,1$).

In der Studie von Fitch et al. [131] verschwand die signifikante Assoziation aus univariaten Analysen zwischen den postprandialen TG und der IMT nach Adjustierung für andere Variablen. Die Autoren dieser Studie wiesen darauf hin, dass es sich bei TG möglicherweise nicht um einen unabhängigen Prädiktor für Atherosklerose, sondern um einen Hinweis auf weitere Risikofaktoren handelt.

An dieser Stelle kann jedoch auf die Arbeit von Freiberg et al. [96] hingewiesen werden. Die Autoren betonten, dass es in vielen Studien zur atherogenen Rolle der TG überadjustiert wurde. Dadurch würde die Rolle der TG als potenzieller Risikofaktor für vaskuläre Ereignisse unterschätzt [96].

Darüber hinaus wurde in den erwähnten Studien [130, 131] kein OTTT durchgeführt und die TG-Werte entweder in nüchternem oder unbekanntem Zustand bestimmt. Wie bereits erwähnt, befinden sich die Menschen die überwiegende Zeit in einem postprandialen Zustand. Darüber hinaus sprechen die Ergebnisse von mehreren Untersuchungen für die bessere Aussagekraft der postprandial gemessenen TG bezüglich des Einflusses auf die Atherosklerose [94, 96, 100]. Studien, in denen der postprandiale TG-Plasmaspiegel über mehrere Stunden nach einer Fettbelastung gemessen wurde [105-110], lieferten aussagekräftigere Ergebnisse über den Zusammenhang zwischen TG und der Verbreiterung der IMT.

5.2. Weitere Ergebnisse

5.2.1. Risikofaktoren für die Entwicklung der Atherosklerose

Zahlreiche Faktoren tragen zur Progression der Atherosklerose bei. Zu den traditionellen Risikofaktoren zählen u. a. hohes Alter, DM, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie und das Rauchen [17, 20, 34, 132].

Die Ergebnisse der durchgeführten Analysen zeigten eine Zunahme der IMT mit steigendem Alter, die auch nach Adjustierung für andere Risikofaktoren bedeutsam blieb. Ein Zusammenhang zwischen der IMTmax und einem erhöhten Blutdruck am Testtag bestand nur in den univariaten Analysen und verschwand nach Adjustierung für andere Risikofaktoren. DM gilt als einer der wichtigsten Risikofaktoren für kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse [34]. Entgegen unseren Erwartungen zeigte sich keine signifikante IMT-Verbreiterung bei Patienten mit DM und einer gestörten Glukosetoleranz. Demgegenüber fand sich eine signifikante Korrelation zwischen der IMT und HbA1c, was sich auch mit den Ergebnissen anderer Studien deckt [133, 134]. Vitelli et. Al zeigten z. B., dass eine Erhöhung des HbA1c um 1 % mit einem 1,77 größeren Risiko eine Atherosklerose zu entwickeln assoziiert ist [134].

Die fehlende Assoziation zwischen DM und der IMT in der vorliegenden Arbeit könnte teilweise an der Definition des DM, die wir verwendet haben, liegen. Nach aktuellen Diagnosekriterien wird DM anhand eines OGTT diagnostiziert, HbA1c spielt eine Rolle als Hilfs-Parameter v. a. für die Beurteilung des Therapieverlaufs und wird nicht zur Diagnosestellung hinzugezogen [121]. Möglicherweise kann aber eine Erhöhung des HbA1c zur Verbreiterung der IMT führen, noch bevor die Diagnose DM gestellt wird. Außerdem kommt es in der Akutphase des Schlaganfalls oft zu einer Hyperglykämie, die eine Diagnose einer DM anhand eines pathologischen OGTT erschwert. In dieser Phase könnte HbA1c als Parameter zur Beurteilung von Glukosestoffwechselstörungen eine bedeutende Rolle spielen.

Kontrovers wird die Rolle von Alkohol bei der Atherogenese und dem Risiko von kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen diskutiert. In den Studien von Mukamal et al. [64] sowie Kiechl et al. [65] wurde ein protektiver Effekt beim moderaten regelmäßigen Alkoholkonsum beschrieben. Der genaue Mechanismus bleibt unklar. Eine mögliche Erklärung wäre die dosisabhängige Steigerung der HDL-Werte sowie Senkung der Fibrinogenspiegel durch Alkoholkonsum [64].

Andererseits stellt ein erhöhter Alkoholkonsum von mehr als 50 g Alkohol pro Tag einen gravierenden Risikofaktor für die frühe Entstehung von Atherosklerose dar [61, 66, 68]. Das entspricht auch den Ergebnissen der vorliegenden Studie: es konnten bei den Patienten mit einem erhöhten Alkoholkonsum (mehr als 3 Mal in der Woche) signifikant höhere IMT-Werte festgestellt werden.

Entgegen unseren Erwartungen konnten wir in dieser Studie keine Assoziation zwischen der IMT und klassischen Risikofaktoren für Atherosklerose, wie das männliche Geschlecht [31], positive Familienanamnese [30], Übergewicht [69, 119, 120], LDL-Cholesterin [27, 74, 75] und Rauchen [50, 135] nachweisen. Auch der protektive Effekt des HDL auf die Entstehung von Atherosklerose [34] konnte in unserer Studie nicht nachgewiesen werden. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte die relativ geringe Probandenzahl sein. Multiple Begleiterkrankungen der Probanden und die daraus resultierenden medikamentösen Behandlungen könnten ebenfalls die Ergebnisse beeinflusst haben.

5.2.2. Vergleich der Patientengruppen mit schnellem und verzögertem TG-Abbau

Im Gruppenvergleich der Patienten mit einem schnellen (FM) und Patienten mit einem verzögerten TG-Abbau (SM) fielen folgende Unterschiede auf: SM waren häufiger Raucher und wiesen einen erhöhten Alkoholkonsum auf, sie hatten signifikant niedrigere Insulinwerte nach Durchführung des OGTT. In univariaten Analysen wiesen SM höhere TSH-Werte auf als FM. Nach Einschluss in die binäre logistische Regressionsanalyse zeigte nur der erhöhte Alkoholkonsum einen signifikanten Einfluss auf den TG-Abbau.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit früheren Erkenntnissen [73, 111, 136] sowie mit der Assoziation zwischen der IMT und Alkoholkonsum in der vorliegenden Studie. Alkohol hemmt die β -Oxidation von Fettsäuren (FS) und fördert die Fettsäuresynthese in der Leber. Die überflüssigen FS werden zu TG verestert. Außerdem führt ein erhöhter Alkoholkonsum über Aktivierung des Sympathikus zur gesteigerten Lipolyse und in Folge zu vermehrter FS-Freisetzung, Hemmung der LPL und TG-Abbau im Plasma [73, 137]. Steigerung des TG-Spiegels durch Alkohol konnte in zahlreichen Studien demonstriert werden [66].

Auch das Rauchen verursacht Veränderungen im Fettstoffwechsel und zum großen Teil dadurch seine schädlichen Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System. Zum

einem führt die nikotininduzierte Lipolyse zur Steigerung der TG und LDL im Blut, zum anderen zur Senkung der HDL-Werte [136].

Die vorliegende Studie zeigte, dass sowohl ein erhöhter Alkoholkonsum als auch das Rauchen zu Störungen im TG-Stoffwechsel führen können und dass sie auf diesem Wege auch zur Progression der Atherosklerose beitragen können.

Nach Verabreichung der Glukoselösung wiesen ferner SM niedrigere Insulinwerte als FM auf. Insulin scheint eine zentrale Rolle bei der Stimulierung von LPL zu spielen [138]. Bei Insulinmangel fehlt LPL im Fettgewebe fast vollständig. Schlecht eingestellter DM ist mit Hypertriglyzeridämie und niedriger Plasma-LPL-Aktivität verbunden. Eine Insulinbehandlung führt zur Normalisierung dieser Parameter [73].

Man kann jedoch spekulieren, dass die SM durch niedrigere Insulinspiegel auch einen relativen Mangel an LPL aufwiesen. Dies könnte wiederum zum verzögerten TG-Abbau und somit zu einer längeren Exposition der Endothelzellen gegenüber den TG-reichen Chylomikronen und somit zur Verbreiterung der IMT führen. Die LPL-Aktivität wurde in der vorliegenden Studie nicht direkt gemessen. In zukünftigen Untersuchungen wäre es interessant, die LPL-Aktivität im Blutplasma nach einem OGTT/OTTT zu messen, um diese Hypothese zu bestätigen. Wir fanden in der Gruppe der SM keinen erhöhten Anteil an Patienten mit DM oder gestörter Glukosetoleranz.

Ferner zeigten die univariaten Analysen, dass die SM erhöhte TSH-Werte aufwiesen, ein möglicher Hinweis auf eine Hypothyreose. Selbst das subklinische Stadium einer Hypothyreose ist mit einer Hyperlipidämie und dem Vorhandensein von einigen anderen kardiovaskulären Risikofaktoren verbunden und kann zu einem erhöhten Risiko von Atherosklerose beitragen. Eine Substitutionstherapie mit L-Thyroxin ist bei Patienten mit Hypothyreose indiziert und kann das Risiko für kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen reduzieren [139-141].

5.3. Stärken und Schwächen der Studie

5.3.1. IMT Messungen

Die Evaluierung atherosklerotischer Veränderungen spielte bei dieser Studie eine wichtige Rolle. Dazu wurde die ACC-IMT mithilfe der B-Mode Sonographie bestimmt. Diese Methode ermöglicht es die atherosklerotische Gefäßwandveränderungen frühzeitig zu erkennen und zu quantifizieren [123].

Ein großer Vorteil der vorliegenden Studie liegt in der standardisierten Auswertung der IMT. Demzufolge wurden alle Messungen streng nach Empfehlungen des „Mannheim carotid intima-media thickness consensus“ [124] von einem Untersucher vorgenommen, wodurch die untersucherabhängigen Fehler reduziert werden konnten. Die Auswertung der Sonographiebilder wurde mithilfe einer speziellen Software durchgeführt, was, zum einen, exaktere Ergebnisse als eine manuelle Auswertung sichert [124] und, zum anderen, die Möglichkeit bietet, einen gesamten ausgewählten Abschnitt der ACC beurteilen zu können. Dies ist insofern vorteilhaft, als dass atherosklerotische Veränderungen der hirnversorgenden Arterien keinen gleichmäßigen Ausprägungsgrad aufweisen und daher mit punktuellen Messungen schlechter auswertbar sind. Es wurden nicht nur Durchschnittswerte des gemessenen Abschnittes bestimmt, sondern auch die maximalen IMT-Werte. Dies ermöglichte unter anderem, die IMTmax und die IMTavg bezüglich ihrer Assoziation mit verschiedenen Risikofaktoren zu vergleichen.

Weiterhin konnte der Gefäßdurchmesser der ACC automatisch bestimmt werden. Da die IMT unter anderem vom Gefäßdurchmesser abhängig ist, wurde in multivariaten Analysen eine entsprechende Adjustierung durchgeführt.

Als Limitationen unserer IMT-Beurteilung kann genannt werden, dass die Messungen nicht direkt am Patienten, sondern erst im Anschluss, anhand der gespeicherten Bildaufnahmen vorgenommen wurden, was die Bildqualität oft verschlechtert hat. Dadurch konnte in vielen Fällen die IMT nur von einer Seite übereinstimmend mit den Empfehlungen des „Mannheim carotid intima-media thickness consensus“ analysiert werden. Auch eine optimale Lagerung des Patienten zur besseren Einsicht des untersuchten Abschnittes konnte in dem Falle nicht nachträglich erreicht werden.

Obwohl die IMT als Surrogatmarker der Atherosklerose eine breite Anerkennung erfährt, weisen einige Autoren [142-144] auf die eindeutigere Aussagekraft der atherosklerotischen Plaques bezüglich des Schlaganfall- und KHK-Risikos hin und stellen die Rolle der IMT als Surrogatmarker der Atherosklerose in Frage. In der Studie von Herder et al. von 2012 [144] zeigten nur Cholesterin und ein erhöhter Blutdruck eine Assoziation mit der IMT, während atherosklerotische Plaques mit Alter, Cholesterin, Blutdruck und Rauchen signifikante Korrelationen aufwiesen. Es wird angenommen, dass die IMT und Plaques unterschiedliche Phänotypen der Atherosklerose repräsentieren und somit einen ungleichen Bezug zu den

kardiovaskulären Faktoren und Folgeerkrankungen der Atherosklerose aufweisen. Während die Verbreiterung des Intima-Media-Komplexes in erster Linie eine hypertrophische Anpassungsreaktion der glatten Muskelzellen an hohe Scherkräfte darstellt, repräsentiert die Plaques-Formation spätere Atherosklerosestadien, die mit Oxidation von LDL, Zellenmigration und Proliferation der glatten Muskelzellen einhergeht [142]. In unserer Studie wurde nur die IMT gemessen und in die statistischen Analysen einbezogen. Eine gemeinsame Evaluierung der IMT und der vorhandenen Plaques könnte möglicherweise genauere Ergebnisse bezüglich der Rolle der TG in der Progression der Atherosklerose liefern.

5.3.2. Kombiniertes OGTT/OTTT

Ein weiterer Vorteil der vorliegenden Studie liegt in der standardisierten Methode zur Beurteilung des Glukose- und Triglyzeridstoffwechsels. So konnten die postprandialen Spitzenwerte, die TG-Abbaugeschwindigkeit und eine gestörte Glukose-Intoleranz festgestellt werden.

Eine handelsübliche Sahne, als Fetttestlösung, ist leicht zu erwerben, zuzubereiten und aufzubewahren und wäre von daher eine gute Alternative zu den anderen Fetttestlösungen, die bisher verwendet wurden [105-107].

Die Zeitpunkte der Messungen wurden ebenfalls genau festgelegt: das Blut wurde nach einer Fastenzeit von mindestens 10 h vor dem Test sowie 3 h, 4 h und 5 h nach der Fettbelastung abgenommen. Ein Nachteil dieses zeitlich aufwendigen Tests ist, dass die Patienten innerhalb von 30 min 250 ml Sahne trinken und danach (bis auf die Glukoselösung) 5 h nüchtern bleiben müssen, was den Umständen entsprechend als eine Belastung wahrgenommen werden kann. Andere Studien hatten gezeigt, dass die später gemessenen TG-Werte (6-8 h nach dem OTTT) eine signifikantere Assoziation mit den Surrogatmarkern der Atherosklerose (KHK, IMT) aufwiesen [100, 105, 106]. Ob eine 6-8 h dauernde Nüchternphase für die Patienten nach einem Ereignis wie einem Schlaganfall zumutbar ist, bleibt aber fraglich.

Weiterhin sollte beachtet werden, dass die Ergebnisse des OTTT in unserer Studienpopulation möglicherweise durch den OGTT beeinflusst werden konnten. In der Pilotuntersuchung aus der Cream&Sugar-Studie Homburg (Registrierungsnummer: NCT00628524 von www.clinicaltrials.gov) mit 25 gesunden und 20 KHK-Patienten konnte allerdings gezeigt werden, dass ein kombinierter OGTT/OTTT zuverlässige Ergebnisse liefert und keine signifikanten Unterschiede

bezüglich der TG-Kinetik im Vergleich zum OTTT ohne OGTT zeigt (Private Kommunikation mit Dr. med. Christian Werner, Klinik für Innere Medizin, Universitätsklinikum des Saarlandes). Trotzdem ist nicht auszuschließen, dass bei Patienten mit Stoffwechselstörungen, insbesondere des Glukosehaushaltes, die TG-Antwort sehr wohl durch OGTT beeinflusst werden könnte. Außerdem zeigten frühere Studien, dass auch Nichtdiabetiker in der Akutphase des Schlaganfalls eine reaktive transiente Hyperglykämie entwickeln können [145].

5.3.3. Erfassung der Patientendaten

Als einen weiteren Vorteil unserer Studie kann man das breite Spektrum der erhobenen Daten nennen. Es reichte von der Erfassung von Vorerkrankungen, Risikofaktoren und zahlreichen Laborparametern hin bis zu neurologischen und bildgebenden Untersuchungen. Die Datenerhebung erfolgte nach genau festgelegten Kriterien. Dazu gehörten standardisierte Interviewbögen und festgelegte Skalen, wie z. B. BI, mRS sowie NIHSS, vorhanden. Die neurologische Untersuchungen, die Erhebung der biometrischen Daten, wie Blutdruck und Taillen- und Hüftenumfang, wurden unter standardisierten Bedingungen von geschulten Untersuchern durchgeführt. Zur Vervollständigung der Daten bezüglich der Vorerkrankungen, sowie der Medikamenteneinnahme wurde eine sorgfältige Recherche anhand der Arztbriefe durchgeführt.

Kritisch betrachtet kann man folgende Limitationen unserer Datenerhebung feststellen. Bei der Dokumentation von Angaben zum Alkoholkonsum wurde nicht dokumentiert, um welche Menge und Art der alkoholischen Getränke es sich handelt, sondern lediglich an wie vielen Tagen in der Woche die Patienten Alkohol trinken. In den oben beschriebenen Studien [64-66] über Alkohol als Risikofaktor für die kardiovaskulären Ergebnisse beziehen sich die Begriffe „erhöhter“ oder „moderater“ Alkoholkonsum und dessen schädliche oder protektive Wirkung auf die pro Tag konsumierte Alkoholmenge in Gramm.

Auch beim Erfassen des Rauchverhaltens, wurde nur zwischen Rauchern, Ex-Rauchern und Nichtrauchern unterschieden. Die sogenannten pack years (Zahl der täglich konsumierten Zigarettenpackungen pro Tag multipliziert mit der Zahl der Raucherjahre) wurden nicht berechnet.

Abschließend muss noch bedacht werden, dass in der vorliegenden Studie der Hormonstatus von weiblichen Probandinnen nicht berücksichtigt wurde. So wurde

nicht dokumentiert, ob die Probandinnen sich in der Postmenopause befanden, orale Kontrazeptiva einnahmen oder sich einer Hormonersatztherapie unterzogen. In Studien über die Rolle der Lipide bei der Entwicklung der Atherosklerose sollte der Hormonstatus von weiblichen Probandinnen berücksichtigt werden. So kann die Einnahme von Hormonpräparaten im Rahmen der Hormonersatztherapie bei postmenopausalen Frauen zu einer Abnahme der IMT führen [146]. Außerdem weisen Frauen in der Postmenopause erhöhte postprandiale Lipidwerte auf [147].

5.3.4. Studienpopulation

Eine weitere Limitation dieser Studie ist die relativ geringe Zahl (n=94) sowie die Zusammensetzung der untersuchten Studienpopulation. Es handelte sich um eine explorative Untersuchung zu einem Zeitpunkt, zu dem noch nicht mehr Daten zur Verfügung standen. Die Teilnehmerzahl beruhte nicht auf einer formalen Fallzahlberechnung. Es wurden ausschließlich Patienten nach einem ersten akuten ischämischen Schlaganfall eingeschlossen. Aufgrund eines gewissen Zeitaufwandes des kombinierten OGTT/OTTT, aber auch der zahlreichen Ein- und Ausschlusskriterien, wurden vorwiegend klinisch leichter betroffene Patienten in die Studie eingeschlossen (Median NIHSS 1; IQR 0-3). Die Studienpopulation bestand vorwiegend aus männlichen Patienten (68 %) im höheren Lebensalter (65 Jahre; ± 14). Ein hoher Anteil von Studienteilnehmer wies verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren auf: 57,5 % der Patienten zeigten eine gestörte Glukosetoleranz oder DM, bei 60,6 % lag eine arterielle Hypertonie vor, bei 27,7 % – eine bekannte Hypercholesterinämie. Entsprechend nahmen viele Studienteilnehmer unterschiedliche Medikamente ein (Statine – 22,3 %; antihypertensive Mittel - 50 %, Insulin – 8,5 %). Viele Medikamente beeinflussen den TG-Spiegel im Blut. Neben den lipidsenkenden Medikamenten, wie den Statinen, trifft dies insbesondere auf antihypertensive Mittel, β -Blocker sowie Insulin zu [148]. Eine mit der Behandlung verbundene Änderung des TG-Spiegels oder auch der IMT könnte die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit beeinflusst haben. Allerdings gab es zwischen den Patienten mit oder ohne Vorbehandlung mit Statinen sowie mit oder ohne antihypertensive Behandlung in der Vorgeschichte keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der IMT.

Ein Vorteil dieser Studie besteht in der Möglichkeit, eine Studienpopulation mit einer symptomatischen Atherosklerose der Karotiden und somit mit einem besonders

hohen Risiko für weitere zerebrovaskuläre Ereignisse zu untersuchen. Es handelt sich um die erste Studie dieser Art, bei der Zusammenhang zwischen TG und IMT untersucht werden konnte. Bis jetzt wurden nur Studien veröffentlicht, die den Zusammenhang zwischen den TG und einer symptomatischen Atherosklerose im Sinne einer KHK untersucht haben [100, 101]. Außerdem konnte so der Einfluss von TG auf die IMT beim Vorliegen von zahlreichen anderen Risikofaktoren untersucht werden.

5.3.5. Studiendesign

Abschließend soll noch die potenzielle Limitation genannt werden, die jede Querschnittsstudie in sich birgt. In unserer Studie reflektieren die gemessenen IMT-Werte nur einen Zeitpunkt. Atherosklerose ist jedoch ein dynamischer Prozess: sie kann sich sowohl unter einer geeigneten Therapie teilweise zurückbilden, als auch in unterschiedlich hohem Ausmaß weiter fortschreiten in Abhängigkeit von zahlreichen Faktoren. Zur Untersuchung der Entwicklung von Atherosklerose in Abhängigkeit von TG-Spiegeln wären Längsschnittstudien mit einem prospektiven Charakter besser geeignet.

5.4. Konklusion

In der vorliegenden Arbeit konnte kein Zusammenhang zwischen der IMT und dem absoluten TG-Spiegel festgestellt werden. Durch die Aufteilung des Gesamtkollektivs in eine Patientengruppe mit einem schnellen (FM) und in eine Patientengruppe mit langsamen TG-Abbau (SM) konnten weitere Zusammenhänge aufgezeigt werden. Hier bestand eine signifikante Verbreiterung der IMT bei der Gruppe der Patienten mit einem langsamen TG-Abbau. Ein verzögerter TG-Abbau führt zu einer länger andauernden Exposition der Gefäßwand mit entzündungsfördernden TG-reichen Lipoproteinen. Über die Jahre könnte dies zur Progression der Atherosklerose beitragen.

Weitere Analysen, die sich auf die Unterschiede zwischen SM und FM bezogen, zeigten, dass SM signifikant niedrigere Insulinwerte nach OGTT als FM hatten. Es besteht die Möglichkeit, dass Veränderungen im Insulinhaushalt bei den SM zu Störungen im TG-Metabolismus und somit zur Progression der Atherosklerose geführt haben. Um den Zusammenhang von verzögertem TG-Abbau und Insulin besser zu verstehen, wäre es in den zukünftigen Studien interessant, bei der

Durchführung vom kombinierten OGTT/OTTT auch die LPL-Aktivität im Blut zu bestimmen. Außerdem wurde gezeigt, dass ein erhöhter Alkoholkonsum sowie das Rauchen einen signifikanten Einfluss auf den TG-Metabolismus haben. Patienten mit einem gestörten TG-Metabolismus profitieren möglicherweise besonders vom Verzicht auf Rauchen sowie einer Einschränkung des Alkoholkonsums.

Ferner wiesen die Patienten mit einem verzögerten TG-Abbau eine subklinische Hypothyreose (signifikant erhöhte TSH-Werte), die wiederum zu Störungen im Lipidmetabolismus beigetragen haben könnte.

Zusammenfassend, kann man sagen, dass die geschilderten Ergebnisse die Annahme unterstützen, dass Atherosklerose durch postprandiale TG-Spiegel beeinflusst wird. Allerdings war in der Studienpopulation nur die Dauer und nicht das Ausmaß des TG-Anstiegs mit der IMT assoziiert. Die TG müssen eventuell später als 5 h nach dem OTTT gemessen werden, um einen Zusammenhang zwischen TG_{max} und der IMT zu zeigen. Weitere Studien mit einem prospektiven Charakter und einer größeren Probandenzahl werden benötigt.

6. Literaturverzeichnis

1. Aho K., Harmsen P., Hatano S., et al., Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ*, 1980. 58(1): S. 113-30.
2. Hacke W., Bode C., Diener H.C., et al., Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft (DSG). 2009; Available from: http://www.dsg-info.de/images/stories/DSG/PDF/Leitlinien/II08kap_023.pdf.
3. Johnston S.C., Mendis S., Mathers C.D., Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *Lancet Neurol*, 2009. 8(4): S. 345-54.
4. Kolominsky-Rabas P.L., Sarti C., Heuschmann P.U., et al., A prospective community-based study of stroke in Germany - the Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. *Stroke*, 1998. 29(12): S. 2501-6.
5. Tiller J.W., Post-stroke depression. *Psychopharmacology (Berl)*, 1992. 106 Suppl: S. S130-3.
6. Lierse M., Breckenkamp J., Wingendorf I., et al., Morbiditäts- und Mortalitätsraten des Schlaganfalls in Deutschland: Eine bevölkerungsbezogene Szenarioanalyse. *Akt Neurol*, 2005. 32: S. 136-142.
7. Bronner L.L., Kanter D.S., Manson J.E., Primary prevention of stroke. *N Engl J Med*, 1995. 333(21): S. 1392-400.
8. Kolominsky-Rabas P.L., Heuschmann P.U., [Incidence, etiology and long-term prognosis of stroke]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 2002. 70(12): S. 657-62.
9. CLASSIFICATION of atherosclerotic lesions; report of a study group. No authors listed. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 1958. 57(143): S. 1-20.
10. Ross R., Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999. 340(2): S. 115-26.
11. Ross R., The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 1993. 362(6423): S. 801-9.
12. Lüllman-Rauch R., *Lehrbuch Histologie*, 2009. 3. Auflage. Thieme Verlag Stuttgart. S. 650.
13. Pignoli P., Tremoli E., Poli A., et al., Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*, 1986. 74(6): S. 1399-406.

14. Bots M.L., Grobbee D.E., Hofman A., et al., Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*, 1997. 96(5): S. 1432-7.
15. Prati P., Tosetto A., Vanuzzo D., et al., Carotid intima media thickness and plaques can predict the occurrence of ischemic cerebrovascular events. *Stroke*, 2008. 39(9): S. 2470-6.
16. Salonen J.T. und Salonen R., Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation*, 1993. 87(3 Suppl): S. II56-65.
17. O'Leary D.H., Polak J.F., Kronmal R.A., et al., Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*, 1999. 340(1): S. 14-22.
18. Touboul P.J., Elbaz A., Koller C., et al., Common carotid artery intima-media thickness and brain infarction : the Etude du Profil Genetique de l'Infarctus Cerebral (GENIC) case-control study. The GENIC Investigators. *Circulation*, 2000. 102(3): S. 313-8.
19. Ebrahim S., Papacosta O., Whincup P., et al., Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke*, 1999. 30(4): S. 841-50.
20. Touboul P.J., Labreuche J., Vicaut E., et al., Carotid artery intima media thickness, plaque and Framingham cardiovascular score in Asia, Africa/Middle East and Latin America: the PARC-AALA study. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2007. 23(5): S. 557-67.
21. Craven T.E., Ryu J.E., Espeland M.A., et al., Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. A case-control study. *Circulation*, 1990. 82(4): S. 1230-42.
22. Wofford J.L., Kahl F.R., Howard G.R., et al., Relation of extent of extracranial carotid artery atherosclerosis as measured by B-mode ultrasound to the extent of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb*, 1991. 11(6): S. 1786-94.
23. Burke G.L., Evans G.W., Riley W.A., et al., Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke*, 1995. 26(3): S. 386-91.
24. Solberg L.A. und Eggen D.A., Localization and sequence of development of atherosclerotic lesions in the carotid and vertebral arteries. *Circulation*, 1971. 43(5): S. 711-24.
25. Bonithon-Kopp C., Scarabin P.Y., Taquet A., et al., Risk factors for early carotid atherosclerosis in middle-aged French women. *Arterioscler Thromb*, 1991. 11(4): S. 966-72.
26. Crouse J.R., Toole J.F., McKinney W.M., et al., Risk factors for extracranial carotid artery atherosclerosis. *Stroke*, 1987. 18(6): S. 990-6.

27. Heiss G., Sharrett A.R., Barnes R., et al., Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol*, 1991. 134(3): S. 250-6.
28. Prati P., Vanuzzo D., Casaroli M., et al., Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in a general population. *Stroke*, 1992. 23(12): S. 1705-11.
29. Salonen R. und Salonen J.T., Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in eastern Finnish men. *J Intern Med*, 1991. 229(3): S. 225-31.
30. Böcker W., Denk H., Heitz P.U., Lehrbuch Pathologie, 2008. 4. Auflage. Urban&Fischer Verlag. S. 1392.
31. Sacco R.L., Benjamin E.J., Broderick I.P., et al., American Heart Association Prevention Conference. IV. Prevention and Rehabilitation of Stroke. Risk factors. *Stroke*, 1997. 28(7): S. 1507-17.
32. MacMahon S., Peto R., Cutler J., et al., Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*, 1990. 335(8692): S. 765-74.
33. Wolf P.A., D'Agostino R.B., Belanger A.J., et al., Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke*, 1991. 22(3): S. 312-8.
34. Wilson P.W., Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *Am J Hypertens*, 1994. 7(7 Pt 2): S. 7S-12S.
35. Kannel W.B., Wolf P.A., McGee D.L., et al., Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risk of stroke. The Framingham study. *JAMA*, 1981. 245(12): S. 1225-9.
36. Kannel W.B., Dawber T.R., Sorlie P., et al., Components of blood pressure and risk of atherothrombotic brain infarction: the Framingham study. *Stroke*, 1976. 7(4): S. 327-31.
37. Collins R., Peto R., MacMahon S., et al., Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*, 1990. 335(8693): S. 827-38.
38. Luders S., Drug therapy for the secondary prevention of stroke in hypertensive patients: current issues and options. *Drugs*, 2007. 67(7): S. 955-63.
39. Neal B. und MacMahon S., An overview of 37 randomised trials of blood pressure lowering agents among 270,000 individuals. World Health Organization-International Society of Hypertension Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Clin Exp Hypertens*, 1999. 21(5-6): S. 517-29.
40. Psaty B.M., Tumley T., Furberg C.D. et al., Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 1997. 277(9): S. 739-45.

41. Kannel W.B. und McGee D.L., Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*, 1979. 241(19): S. 2035-8.
42. Folsom A.R., Rasmussen M.L., Chambless L.E., et al., Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Diabetes Care*, 1999. 22(7): S. 1077-83.
43. Kannel W.B. und McGee D.L., Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care*, 1979. 2(2): S. 120-6.
44. Huxley R., Barzi F. und Woodward M., Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ*, 2006. 332(7533): S. 73-8.
45. Hillen T., Coshall C., Tilling K., et al., Cause of stroke recurrence is multifactorial: patterns, risk factors, and outcomes of stroke recurrence in the South London Stroke Register. *Stroke*, 2003. 34(6): S. 1457-63.
46. Sacco R.L., Shi T., Zamanillo H.C., et al., Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology*, 1994. 44(4): S. 626-34.
47. Hier D.B., Foulkes M.A., Swiontoniowski M., et al., Stroke recurrence within 2 years after ischemic infarction. *Stroke*, 1991. 22(2): S. 155-61.
48. Tuomilehto J., Rastenyte D., Jousilahti P., et al., Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke. Prospective study of the middle-aged Finnish population. *Stroke*, 1996. 27(2): S. 210-5.
49. Kurth T., Kase C.S., Berger K., et al., Smoking and the risk of hemorrhagic stroke in men. *Stroke*, 2003. 34(5): S. 1151-5.
50. Ohira T., Shahar E., Chambless L.E., et al., Risk factors for ischemic stroke subtypes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Stroke*, 2006. 37(10): S. 2493-8.
51. Doll R., Peto R., Boreham J., et al., Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*, 2004. 328(7455): S. 1519.
52. Willett W.C., Green A., Stampfer M.J., et al., Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med*, 1987. 317(21): S. 1303-9.
53. Manolio T.A., Kronmal R.A., Burke G.L., et al., Short-term predictors of incident stroke in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Stroke*, 1996. 27(9): S. 1479-86.
54. Bundesamt für Statistik; 2006; Available from: www.gbe-bund.de.
55. Pittilo R.M., Cigarette smoking and endothelial injury: a review. *Adv Exp Med Biol*, 1990. 273: S. 61-78.

56. Esen A.M., Barutcu I., Acar M., et al., Effect of smoking on endothelial function and wall thickness of brachial artery. *Circ J*, 2004. 68(12): S. 1123-6.
57. Yufu K., Takahashi N., Okada N., et al., Influence of systolic blood pressure and cigarette smoking on endothelial function in young healthy people. *Circ J*, 2009. 73(1): S. 174-8.
58. Craig W.Y., Palomaki G.E. und Haddow J.E., Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ*, 1989. 298(6676): S. 784-8.
59. Freeman D.J. und Packard C.J., Smoking and plasma lipoprotein metabolism. *Clin Sci (Lond)*, 1995. 89(4): S. 333-42.
60. Camargo C.A., Jr., Moderate alcohol consumption and stroke. The epidemiologic evidence. *Stroke*, 1989. 20(12): S. 1611-26.
61. Djousse L., Ellison R.C., Beiser A., et al., Alcohol consumption and risk of ischemic stroke: The Framingham Study. *Stroke*, 2002. 33(4): S. 907-12.
62. Mukamal K.J. und Rimm E.B., Alcohol's effects on the risk for coronary heart disease. *Alcohol Res Health*, 2001. 25(4): S. 255-61.
63. Rimm E.B., Chan J., Stampfer M.J., et al., Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *Lancet*, 1991. 338(8765): S. 464-8.
64. Mukamal K.J., Kronmal R.A., Mittleman M.A., et al., Alcohol consumption and carotid atherosclerosis in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003. 23(12): S. 2252-9.
65. Kiechl S., Willeit J., Rungger G., et al., Alcohol consumption and atherosclerosis: what is the relation? Prospective results from the Bruneck Study. *Stroke*, 1998. 29(5): S. 900-7.
66. Rimm E.B., Williams P., Fosher K., et al., Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ*, 1999. 319(7224): S. 1523-8.
67. Torres P.J., Escolar G., Palacio M., et al., Platelet sensitivity to prostaglandin E1 inhibition is reduced in pre-eclampsia but not in nonproteinuric gestational hypertension. *Br J Obstet Gynaecol*, 1996. 103(1): S. 19-24.
68. Imhof A., Froehlich M., Brenner H., et al., Effect of alcohol consumption on systemic markers of inflammation. *Lancet*, 2001. 357(9258): S. 763-7.
69. Mokdad A.H., Ford E.S., Bowman B.A., et al., Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA*, 2003. 289(1): S. 76-9.
70. Hauner H., Prävention und Therapie der Adipositas. Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Adipositas-Gesellschaft, der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, der

Deutschen Gesellschaft für Ernährung und der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin. 2007; Available from: <http://www.adipositas-gesellschaft.de>.

71. Kiely D.K., Wolf P.A., Cupples L.A., et al., Physical activity and stroke risk: the Framingham Study. *Am J Epidemiol*, 1994. 140(7): S. 608-20.

72. Rader D.J. und Daugherty A., Translating molecular discoveries into new therapies for atherosclerosis. *Nature*, 2008. 451(7181): S. 904-13.

73. Löffler G.P., Petro E., Heinrich, P. C., Lehrbuch Biochemie und Pathobiochemie, 2007. 8 Auflage. Springer Verlag. S. 1266.

74. Kannel W.B., Castelli W.P., Gordon T., et al., Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med*, 1971. 74(1): S. 1-12.

75. Castelli W.P., Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease--the Framingham Heart Study. *Can J Cardiol*, 1988. 4 Suppl A: S. 5A-10A.

76. Bots M.L., Elwood P.C., Nikitin Y., et al., Total and HDL cholesterol and risk of stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe. *J Epidemiol Community Health*, 2002. 56 Suppl 1: S. i19-24.

77. Iso H., Jacobs D.R. Jr, Wentworth D., et al., 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*, 1989. 320(14): S. 904-10.

78. Kagan A., Popper J.S. und Rhoads G.G., Factors related to stroke incidence in Hawaii Japanese men. The Honolulu Heart Study. *Stroke*, 1980. 11(1): S. 14-21.

79. Naohiko S., M.N., Yuji M. und Shizuya Y., Lipoprotein metabolism and molecular pathogenesis of atherosclerosis. *Advances in Cell Aging and Gerontology* 2002. 11: S. 23-77.

80. Grodos D. und Tonglet R., Scandinavian simvastatin study (4S). *Lancet*, 1994. 344(8939-8940): S. 1768.

81. Tonkin A., Aylward P., Colquhoun D., et al., Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med*, 1998. 339(19): S. 1349-57.

82. Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I., et al., Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*, 1995. 333(20): S. 1301-7.

83. Sacks F.M., Moyé L.A., Davis B.R., et al., Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events trial. *Circulation*, 1998. 97(15): S. 1446-52.

84. Nakamura H., Arakawa K., Itakura H., et al., Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet*, 2006. 368(9542): S. 1155-63.
85. Crouse J.R. III, Byington R.P., Hoen H.M., et al., Pravastatin, Lipids, and Atherosclerosis in the Carotid Arteries (PLAC-II). *Am J Cardiol*, 1995. 75(7): S. 455-9.
86. Byington R.P., Jukema J.W., Salonen J.T., et al., Reduction in cardiovascular events during pravastatin therapy. Pooled analysis of clinical events of the Pravastatin Atherosclerosis Intervention Program. *Circulation*, 1995. 92(9): S. 2419-25.
87. Toolbar M., Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994. 344(8934): S. 1383-9.
88. Collins R., Armitage J., Parish S., et al., Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*, 2004. 363(9411): S. 757-67.
89. Amarenco P., Goldstein L.B., Szarek M., et al., Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke*, 2007. 38(12): S. 3198-204.
90. Goldstein L.B., Amarenco P., Szarek M., et al., Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology*, 2008. 70(24 Pt 2): S. 2364-70.
91. Prinz V. und Endres M., The acute (cerebro)vascular effects of statins. *Anesth Analg*, 2009. 109(2): S. 572-84.
92. Liao J.K. and Laufs U., Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2005. 45: S. 89-118.
93. Lindstrom E., Boysen G., und Nyboe J., Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: the Copenhagen City Heart Study. *BMJ*, 1994. 309(6946): S. 11-5.
94. Leonards C., Ebinger M., Batluk J., et al., The role of fasting versus non-fasting triglycerides in ischemic stroke: a systematic review. *Front Neurol*, 2010. 1: S. 133.
95. Economic costs of diabetes in the U.S. In 2007. *Diabetes Care*, 2008. 31(3): S. 596-615.
96. Freiberg J.J., Tybjærg-Hansen A., Jensen J.S., et al., Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *JAMA*, 2008. 300(18): S. 2142-52.

97. Iso H., Sato S., Kitamura A., et al., Metabolic syndrome and the risk of ischemic heart disease and stroke among Japanese men and women. *Stroke*, 2007. 38(6): S. 1744-51.
98. Håheim L.L., Holme I., Hjermann I., et al., Risk-factor profile for the incidence of subarachnoid and intracerebral haemorrhage, cerebral infarction, and unspecified stroke during 21 years' follow-up in men. *Scand J Public Health*, 2006. 34(6): S. 589-97.
99. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, 2002. 106(25): S. 3143-421.
100. Kolovou G.D., Anagnostopoulou K.K., Daskalopoulou S.S., et al., Clinical relevance of postprandial lipaemia. *Curr Med Chem*, 2005. 12(17): S. 1931-45.
101. Patsch J.R., Miesenböck G., Hopferwieser T., et al., Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb*, 1992. 12(11): S. 1336-45.
102. Zilversmit D.B., Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation*, 1979. 60(3): S. 473-85.
103. Klop B., Cohn S., van Oostrom A.J., et al., Daytime triglyceride variability in men and women with different levels of triglyceridemia. *Clin Chim Acta*, 2011. 412(23-24): S. 2183-9.
104. Bansal S., Buring J.E., Rifai N., et al., Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA*, 2007. 298(3): S. 309-16.
105. Karpe F., de Faire U., Mercuri M., et al., Magnitude of alimentary lipemia is related to intima-media thickness of the common carotid artery in middle-aged men. *Atherosclerosis*, 1998. 141(2): S. 307-14.
106. Ryu J.E., Howard G., Craven T.E., et al., Postprandial triglyceridemia and carotid atherosclerosis in middle-aged subjects. *Stroke*, 1992. 23(6): S. 823-8.
107. Boquist S., Ruotolo G., Tang R., et al., Alimentary lipemia, postprandial triglyceride-rich lipoproteins, and common carotid intima-media thickness in healthy, middle-aged men. *Circulation*, 1999. 100 (7): S. 723-8.
108. Sharrett A.R., Chambless L.E., Heiss G., et al., Association of postprandial triglyceride and retinyl palmitate responses with asymptomatic carotid artery atherosclerosis in middle-aged men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995. 15(12): S. 2122-9.
109. Teno S., Uto Y., Nagashima H., et al., Association of postprandial hypertriglyceridemia and carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2000. 23(9): S. 1401-6.

110. Alsema M., Schindhelm R.K., Dekker J.M., et al., Postprandial glucose and not triglyceride concentrations are associated with carotid intima media thickness in women with normal glucose metabolism: the Hoorn prandial study. *Atherosclerosis*, 2008. 196(2): S. 712-9.
111. Miller M., Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2011. 123(20): S. 2292-333.
112. Gray C.S., Scott J.F., French J.M., et al., Prevalence and prediction of unrecognised diabetes mellitus and impaired glucose tolerance following acute stroke. *Age Ageing*, 2004. 33(1): S. 71-7.
113. Barzilay J.I., Spiekerman C.F., Wahl P.W., et al., Cardiovascular disease in older adults with glucose disorders: comparison of American Diabetes Association criteria for diabetes mellitus with WHO criteria. *Lancet*, 1999. 354(9179): S. 622-5.
114. Harris M.I., Eastman R.C., Cowie C.C., et al., Comparison of diabetes diagnostic categories in the U.S. population according to the 1997 American Diabetes Association and 1980-1985 World Health Organization diagnostic criteria. *Diabetes Care*, 1997. 20(12): S. 1859-62.
115. Shaw J.E., de Courten M., Boyko E.J., et al., Impact of new diagnostic criteria for diabetes on different populations. *Diabetes Care*, 1999. 22(5): S. 762-6.
116. Wahl P.W., Savage P.J., Psaty B.M., et al., Diabetes in older adults: comparison of 1997 American Diabetes Association classification of diabetes mellitus with 1985 WHO classification. *Lancet*, 1998. 352(9133): S. 1012-5.
117. Adams H.P., Jr., Bendixen B.H., Kappelle L.J., et al., Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, 1993. 24(1): S. 35-41.
118. Bamford J., Sandercock P., Jones L., et al., The natural history of lacunar infarction: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke*, 1987. 18(3): S. 545-51.
119. Hauner H., Buchholz G., Hamann A., et al., Prävention und Therapie der Adipositas. Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Adipositas-Gesellschaft, der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Ernährung und der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin: in <http://www.adipositas-gesellschaft.de/2007>.
120. WHO, Waist Circumference and Waist-Hip-Ratio Report of a WHO Expert Consultation, Geneva, 8-11 December 2008.
121. Kerner W., Fuchs C., Redaelli M., et al., Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie*, 2007. 2(2): S. 147-149.
122. Sulter G., Steen C. und De Keyser J., Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. *Stroke*, 1999. 30(8): S. 1538-41.

123. Secil M., Altay C., Gülcü A., et al., Automated measurement of intima-media thickness of carotid arteries in ultrasonography by computer software. *Diagn Interv Radiol*, 2005. 11(2): S. 105-8.
124. Touboul P.J., Hennerici M.G., Meairs S., et al., Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis*, 2007. 23(1): S. 75-80.
125. Glagov S., Zarins C., Giddens D.P., et al., Hemodynamics and atherosclerosis. Insights and perspectives gained from studies of human arteries. *Arch Pathol Lab Med*, 1988. 112(10): S. 1018-31.
126. Bots M.L., Hofman A. und Grobbee D.E., Increased common carotid intima-media thickness. Adaptive response or a reflection of atherosclerosis? Findings from the Rotterdam Study. *Stroke*, 1997. 28(12): S. 2442-7.
127. Barritt D.W., Alimentary lipaemia in men with coronary artery disease and in controls. *Br Med J*, 1956. 2(4993): S. 640-4.
128. Mercuri M., Tang R., Phillips R.M., et al., Ultrasound protocol and quality control procedures in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Blood Press Suppl*, 1996. 4: S. 20-3.
129. Labreuche J., Touboul P.J., und Amarenco P., Plasma triglyceride levels and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review of the epidemiological studies. *Atherosclerosis*, 2009. 203(2): S. 331-45.
130. Keech A.C., Grieve S.M., Patel A., et al., Urinary albumin levels in the normal range determine arterial wall thickness in adults with Type 2 diabetes: a FIELD substudy. *Diabet Med*, 2005. 22(11): S. 1558-65.
131. Fitch K.V., Stavrou E., Looby S.E., et al., Associations of cardiovascular risk factors with two surrogate markers of subclinical atherosclerosis: endothelial function and carotid intima media thickness. *Atherosclerosis*, 2011. 217(2): S. 437-40.
132. Chambless L.E., Heiss G., Folsom A.R., et al., Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol*, 1997. 146(6): S. 483-94.
133. Temelkova-Kurktschiev T.S., Koehler C., Leonhardt W., et al., Increased intimal-medial thickness in newly detected type 2 diabetes: risk factors. *Diabetes Care*, 1999. 22(2): S. 333-8.
134. Vitelli L.L., Shahar E., Heiss G., et al., Glycosylated hemoglobin level and carotid intimal-medial thickening in nondiabetic individuals. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care*, 1997. 20(9): S. 1454-8.
135. Kurth T., Kase C.S., Berger K., et al., Smoking and risk of hemorrhagic stroke in women. *Stroke*, 2003. 34(12): S. 2792-5.

136. Hellerstein M.K., Benowitz N.L., Neese R.A. et al., Effects of cigarette smoking and its cessation on lipid metabolism and energy expenditure in heavy smokers. *J Clin Invest*, 1994. 93(1): S. 265-72.
137. Pownall H.J., Ballantyne C.M., Kimball K.T., et al., Effect of moderate alcohol consumption on hypertriglyceridemia: a study in the fasting state. *Arch Intern Med*, 1999. 159(9): S. 981-7.
138. Jeppesen J., Hollenbeck C.B., Zhou M.Y., et al., Relation between insulin resistance, hyperinsulinemia, postheparin plasma lipoprotein lipase activity, and postprandial lipemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995. 15(3): S. 320-4.
139. Efstathiadou Z., Bitsis S., Millionis H.J., et al., Lipid profile in subclinical hypothyroidism: is L-thyroxine substitut ion beneficial? *Eur J Endocrinol*, 2001. 145(6): S. 705-10.
140. Pucci E., Chiovato L. und Pinchera A., Thyroid and lipid metabolism. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000. 24 Suppl 2: S. S109-12.
141. Rizos C.V., Elisaf M.S. und Liberopoulos E.N., Effects of thyroid dysfunction on lipid profile. *Open Cardiovasc Med J*, 2011. 5: S. 76-84.
142. Al-Shali K., House A.A., Hanley A.J.G., et al., Differences between carotid wall morphological phenotypes measured by ultrasound in one, two and three dimensions. *Atherosclerosis*, 2005. 178(2): S. 319-25.
143. Finn A.V., Kolodgie F.D. und Virmani R., Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010. 30(2): S. 177-81.
144. Herder M., Johnsen S.H., Arntzen K.A., et al., Risk factors for progression of carotid intima-media thickness and total plaque area: a 13-year follow-up study: the tromso study. *Stroke*, 2012. 43(7): S. 1818-23.
145. Melamed E., Reactive hyperglycaemia in patients with acute stroke. *J Neurol Sci*, 1976. 29(2-4): S. 267-75.
146. Westendorp I.C., Bots M.L., Akkerhuis J.M., et al., Hormone replacement therapy and intima-media thickness of the common carotid artery: the Rotterdam study. *Stroke*, 1999. 30(12): S. 2562-7.
147. van Beek A.P., de Ruijter-Heijstek F.C., Erkelens D.W., et al., Menopause is associated with reduced protection from postprandial lipemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999. 19(11): S. 2737-41.
148. Mantel-Teeuwisse A.K., Kloosterman J.M.E., Maitland-van der Zee A.H. et al., Drug-Induced lipid changes: a review of the unintended effects of some commonly used drugs on serum lipid levels. *Drug Saf*, 2001. 24(6): S. 443-56.

7. Abkürzungsverzeichnis

ACC	Arteria carotis communis
ACI	Arteria carotis interna
ALT	Alaninaminotransferase
ApoB	Apolipoprotein B
AST	Aspartataminotransferase
BDdist	systolischer Blutdruck
BDsys	diastolischer Blutdruck
BMI	Body Mass Index (Deutsch: Körpermassenindex)
BI	Barthel-Index
CRF	Case Report Form (Deutsch: Dokumentationsbogen)
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DM	Diabetes Mellitus
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EKG	Elektrokardiogramm
FM	Fast metabolizer (Deutsch: Schnell-Metabolisierer)
HbA1c	Glykohämoglobin
HDL	High-density lipoprotein (Deutsch: Lipoprotein hoher Dichte)
IFG	Impaired Fasting Glucose (Deutsch: abnorme Nüchtern glukose)
IGT	Impaired Glucose Tolerance (Deutsch: gestörte Glukosetoleranz)
IMT	Intima-media thickness (Deutsch: Intima-Media-Dicke)
IMTavg	durchschnittliche IMT
IMTmax	maximale IMT
IMTmin	minimale IMT
IQR	Interquartilerange (Deutsch: Interquartilsabstand)

Ins	Insulin
KHK	koronare Herzkrankheit
mRS	Modified Rankin Scale
MRT	Magnetresonanztomographie
LAE	Lungenarterienembolie
LDL	Low density lipoprotein (Deutsch: Lipoprotein geringer Dichte)
LPL	Lipoproteinlipase
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
OGTT	oraler Glukose-Toleranztest
OTTT	oraler Triglyzerid-Toleranztest
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
ROI	Region of Interest
SD	Standard Deviation (Deutsch: Standardabweichung)
SM	Slow Metabolizer (Deutsch: Langsam-Metabolisierer)
TG	Triglyzeride
TG-Met	Triglyzerid-Metabolismus
TIA	transitorisch ischämische Attacke
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
TRL	triglyzeridreiche Lipoproteine
TSH	thyroid stimulating hormone (Deutsch: Thyreoidea stimulierendes Hormon)
TVT	tiefe Beinvenenthrombose
VLDL	very low density lipoprotein (Deutsch: Lipoprotein sehr geringer Dichte)
WHO	World Health Organization (Deutsch: Weltgesundheitsorganisation)
WHR	Waist-to-Hip-Ratio (Deutsch: Taille-Hüft-Verhältnis)

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1.	Ein- und Ausschlusskriterien der Berliner Cream&Sugar-Studie
Tabelle 3.2.	Gewichtsklassifikation bei Erwachsenen anhand des BMI
Tabelle 3.3.	Diagnostische Kriterien für DM
Tabelle 4.1.1.	Basisdaten der Studienpopulation
Tabelle 4.1.2.	Skalen zur Beurteilung des Schweregrades von neurologischem Defizit und Behinderung durch Schlaganfall.
Tabelle 4.1.3.	Risikoprofil der Studienteilnehmer
Tabelle 4.1.4.	Messwerte zur Evaluierung des Ernährungszustandes der Studienteilnehmer
Tabelle 4.1.5.	TOAST-Klassifikation
Tabelle 4.1.6.	Laborparameter der Studienteilnehmer
Tabelle 4.1.7.	Medikamenteneinnahme der Studienteilnehmer
Tabelle 4.2.	IMT-Messwerte
Tabelle 4.3.1.	Spearman-Korrelationen zwischen der IMTavg und der IMTmax und klinischen Daten
Tabelle 4.3.2.	Spearman-Korrelationen zwischen der IMT und Ergebnissen des OGTT/OTTT
Tabelle 4.3.3.	Spearman-Korrelationen zwischen der IMT und anderen Laborwerten
Tabelle 4.4.1.	Zusammenhang zwischen den SA-Subtypen nach TOAST-Klassifikation und der IMT
Tabelle 4.4.2.	Zusammenhang zwischen den kardiovaskulären Risikofaktoren und der IMT
Tabelle 4.4.3.	Zusammenhang zwischen Rauchen und Alkoholkonsum und der IMT
Tabelle 4.4.4.	Zusammenhang zwischen der IMT und den Messwerten zur Evaluierung des Ernährungszustandes

- Tabelle 4.5.1.** Ergebnisse der Regressionsanalyse mit der IMTavg als abhängige Variable
- Tabelle 4.5.2.** Ergebnisse der Regressionsanalyse mit der IMTmax als abhängige Variable
- Tabelle 4.6.1.** Risikoprofil der FM und SM im Vergleich
- Tabelle 4.6.2.** Ergebnisse des OGTT/OTTT im Vergleich
- Tabelle 4.6.3.** Laborparameter der SM und FM im Vergleich
- Tabelle 4.6.4.** SA-Subtypen nach TOAST-Klassifikation bei FM und SM
- Tabelle 4.6.5.** NIHSS, Barthel-Index und mRS der FM und SM
- Tabelle 4.6.6.** Medikamenteneinnahme der SM und FM
- Tabelle 4.6.7.** Ergebnisse der logistischen Regression mit TG-Met als abhängige Variable

9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1. Arterienwandaufbau. Histologie Bild der Arterie vom elastischen Typ. HE-Färbung. Quelle: aus dem Institut für Anatomie, Universität Leipzig

http://www.uni-leipzig.de/~anatomie/CMS/te15IO1/histoseiten/pub/data/bg/de/JA1_005_a_prn.html

mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Faramarz Dehghani, Institut für Anatomie, Universität Leipzig.

Abbildung 3.1. Flussdiagramm mit einer Darstellung des Testablaufs

Abbildung 3.3. Ultraschallbild und schematische Darstellung der ACC

Abbildung 3.4. Darstellung der Evaluierungs-Schritte der IMT. Quelle: modifiziert nach dem „Carotid Analyzer Manual“ der Firma „Medical Imaging Applications LLC“

<http://www.mia-llc.com/manuals/MIA-VRT5-MANUAL.pdf>

mit freundlicher Genehmigung des Software-Herstellers.

Abbildung 4.1. Organigramm der Studienpopulation

Abbildung 4.2. Box-Plot repräsentiert die IMTmax-Mediane der SM und FM

Abbildung 4.3. Kombiniertes OGTT/OTT-Test bei SM und FM im Vergleich

10. Anhang

CSB Trial Team

Worksheet CreamSugar

Cream & Sugar II - CRF Source Data

PI: Dr. med Dr. phil. Martin Ebinger

Tel.: 450-660018 oder 01797967640.

Datum:

Unterschrift:

Patientendaten:													
<div style="border: 1px solid black; width: 100%; height: 100%; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="border: 1px solid black; width: 80%; height: 80%; margin: auto;">Klebchen</div> </div>	<p>getestet mit:</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 80%;">Landliebe-Sahne</td> <td style="width: 20%; text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Bärenmarke-Sahne</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Weihenstephan</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table> <p>Hausarzt: _____</p>	Landliebe-Sahne	<input type="checkbox"/>	Bärenmarke-Sahne	<input type="checkbox"/>	Weihenstephan	<input type="checkbox"/>						
Landliebe-Sahne	<input type="checkbox"/>												
Bärenmarke-Sahne	<input type="checkbox"/>												
Weihenstephan	<input type="checkbox"/>												
<p>ScreeningNr. : Einwilligung unterschrieben (Datum): _____ Adresse: _____ Wann letzte Mahlzeit: _____</p> <p>Telefon Patient: _____ Pseudonym (nur in Datenbank eingeben): _____ Telefon Angehörige: _____</p>													
<p>Angaben zum Ereignis: erstmaliger ischämischer Schlaganfall, Symptombeginn am (Datum): _____ nachgewiesen CCT/MRT <input type="checkbox"/> am: _____ Klinisch <input type="checkbox"/> andere, Kommentar: _____</p>													
<p>Diabetesanamnese (Arzt!):</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">Hat der Patient Diabetes?</td> <td style="width: 15%;">J/N/Unbekannt <input type="checkbox"/></td> <td style="width: 30%;">Einnahme von oralen Antidiabetika</td> <td style="width: 15%;">J/N <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Falls ja:</td> <td>Insulin <input type="checkbox"/></td> <td>Seit wieviel Jahren Insulingabe?</td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>oGTT Stunde 3 durchführen?</td> <td>J/N <input type="checkbox"/></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p style="text-align: right; color: red;">Datum u. Unterschrift Arzt: _____</p>		Hat der Patient Diabetes?	J/N/Unbekannt <input type="checkbox"/>	Einnahme von oralen Antidiabetika	J/N <input type="checkbox"/>	Falls ja:	Insulin <input type="checkbox"/>	Seit wieviel Jahren Insulingabe?	<input type="text"/>	oGTT Stunde 3 durchführen?	J/N <input type="checkbox"/>		
Hat der Patient Diabetes?	J/N/Unbekannt <input type="checkbox"/>	Einnahme von oralen Antidiabetika	J/N <input type="checkbox"/>										
Falls ja:	Insulin <input type="checkbox"/>	Seit wieviel Jahren Insulingabe?	<input type="text"/>										
oGTT Stunde 3 durchführen?	J/N <input type="checkbox"/>												
<p>Anamneseparameter:</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;">Hat der Patient einen Hypertonus?</td> <td style="width: 15%;">J/N/Unbekannt <input type="checkbox"/></td> <td style="width: 30%;">Einnahme von Antihypertonika</td> <td style="width: 15%;">J/N <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Hat der Patient eine Hyperlipidämie?</td> <td>J/N/Unbekannt <input type="checkbox"/></td> <td>Einnahme von Lipidsenkern</td> <td>J/N <input type="checkbox"/></td> </tr> </table> <p>Pos. Familienanamnese <input type="checkbox"/> Männer vor 55 J. mit cerebrovask. Erkr. (HI, Stroke, TIA) <input type="checkbox"/> Frauen vor 65 J. mit cerebrovask. Erkr. (HI, Stroke, TIA)</p> <p>Rauchen <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ex Rauchen bis vor weniger als 12 Monaten ist nicht Ex</p> <p>Anzahl der Tage pro Woche mit frischem Obst oder Gemüse? <input type="text"/> 0-7 <input type="checkbox"/> Regelmäßig Sterole J/N</p> <p>Alkohol: Nie <input type="checkbox"/> <3x/Woche <input type="checkbox"/> >3x/Woche <input type="checkbox"/> Täglich <input type="checkbox"/></p> <p>Gewichtsveränderung letzte 12 Monate <input type="checkbox"/> Zunahme oder <input type="checkbox"/> Abnahme in Kg <input type="text"/></p> <p>Immobilisierung ? J/N <input type="checkbox"/> vorbestehend ? J/N <input type="checkbox"/> seit wann? <input type="text"/></p> <p>Fieberhafter Infekt <input type="checkbox"/> (wenn ja, seit wieviel Tagen?) <input type="text"/></p> <p>Ursache: Harnwegsinf. <input type="checkbox"/> unbekannt <input type="checkbox"/> Pneumonie <input type="checkbox"/> ander (Freitext): <input type="text"/></p>		Hat der Patient einen Hypertonus?	J/N/Unbekannt <input type="checkbox"/>	Einnahme von Antihypertonika	J/N <input type="checkbox"/>	Hat der Patient eine Hyperlipidämie?	J/N/Unbekannt <input type="checkbox"/>	Einnahme von Lipidsenkern	J/N <input type="checkbox"/>				
Hat der Patient einen Hypertonus?	J/N/Unbekannt <input type="checkbox"/>	Einnahme von Antihypertonika	J/N <input type="checkbox"/>										
Hat der Patient eine Hyperlipidämie?	J/N/Unbekannt <input type="checkbox"/>	Einnahme von Lipidsenkern	J/N <input type="checkbox"/>										
<p>Dok.-Bez.: SOP_C1_A1 Version 23.02.2012 Seite 1 von 6</p>													

CSB Trial Team Befragung nach Herzerkrankungen:	J= ja, N=nein, U=unbekannt	Worksheet CreamSugar
Hatten Sie eine Herzkatheteruntersuchung? <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Falls Ja, wurde dabei eine Ballondilatation durchgeführt? <input type="checkbox"/>
Hatten Sie schon eine Herzechuntersuchung? <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hatten Sie eine Bypass- Op am Herzen? <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Haben Sie gefäßverkalkte Beine <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Leiden Sie unter einer KHK(koronare Herzkrankheit), falls ja welcher Grad der Erkrankung 1-3 ? <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Hatten Sie schon einen Herzinfarkt? <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Falls ja, wann: <input type="text"/>
Wurde jemals eine Koronarangiografie durchgeführt oder ist eine geplant? <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Wurde bei Ihnen ein Stent implantiert? <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Untersuchungsparameter:		
Größe <input type="text"/> cm	BMI (FORMEL)	
Gewicht <input type="text"/> kg	Waist-to-Hip-Ratio (FORMEL)	
Taillenumfang: <input type="text"/> cm	sitzend gemessen <input type="checkbox"/> liegend gemessen <input type="checkbox"/>	
Hüftumfang: <input type="text"/> cm	sitzend gemessen <input type="checkbox"/> liegend gemessen <input type="checkbox"/>	
Blutdruck <input type="text"/> mmHg		
Puls <input type="text"/> bpm		
Vorhofflimmern <input type="checkbox"/> J/N (EKG)	Intima Media Dicke (mm) <input type="text"/> re <input type="text"/> li	
Medikamente am Testtag: (Freitext)		
Labor		
Baseline:	Datum: <input type="text"/>	Uhrzeit: <input type="text"/>
Hb <input type="text"/> g/dl	Triglyzeride <input type="text"/> mg/dl	
Insulin <input type="text"/> mU/l	Kreatinin <input type="text"/> mg/dl	
Glukose <input type="text"/> mg/dl	GOT (ASAT) <input type="text"/> U/l	
HbA1c <input type="text"/> %	GPT (ALAT) <input type="text"/> U/l	
Gesamt-Cholesterin <input type="text"/> mg/dl	CRP <input type="text"/> mg/dl	
LDL-Cholesterin <input type="text"/> mg/dl	TSH <input type="text"/> µIU/ml	
HDL- Cholesterin <input type="text"/> mg/dl		
oTTT (Stunde 0):		
250 ml Sahne	Datum: <input type="text"/>	Uhrzeit: <input type="text"/>
Labor		
Stunde 3:	Datum: <input type="text"/>	Uhrzeit: <input type="text"/>
Glukose, Sticks <input type="text"/> mg/dl	Insulin <input type="text"/> mU/l	
Glukose, venös <input type="text"/> mg/dl	Triglyzeride <input type="text"/> mg/dl	
oGTT (Stunde3):		
75g Dextrose in 300 ml Wasser	Datum: <input type="text"/>	Uhrzeit: <input type="text"/>
Labor		
Stunde 4:	Datum: <input type="text"/>	Uhrzeit: <input type="text"/>
Glukose, Sticks <input type="text"/> mg/dl	Insulin <input type="text"/> mU/l	
Glukose, venös <input type="text"/> mg/dl	Triglyzeride <input type="text"/> mg/dl	
Dok.-Bez.: SOP_C2_A1 Version 23.02.2012 Seite 2 von 6		

Labor

Stunde 5:

Datum:

Uhrzeit:

Glukose, Sticks

Insulin mU/l

Glukose, venös mg/dl

Triglyzeride mg/dl

Adverse Events:

Datum mit Uhrzeit:

Meteorismus nach oTTT	von/ bis	CTCAE Grad	<input type="text"/>
Diarrhoen nach oTTT	von/ bis:	CTCAE Grad	<input type="text"/>
Übelkeit nach oTTT	von/ bis:	CTCAE Grad	<input type="text"/>
Völlegefühl nach oTTT	von/ bis:	CTCAE Grad	<input type="text"/>
andere	von/ bis:	CTCAE Grad	<input type="text"/>

keine AE's

Datum u. Unterschrift Arzt: _____

Datum u. Unterschrift Arzt: _____

NIHSS

(aktuell am Testtag)

1a

Bewusstseinszustand

- 0 Wach unmittelbar antwortend
- 1 benommen aber durch geringe Simulation zum Befolgen von Aufforderungen, Antworten oder Reaktionen zu bewegen
- 2 Stuporös, bedarf wiederholter Stimulation um aufmerksam zu sein, oder ist somnolent und bedarf starker oder schmerzhafter Stimuli zum Erzielen von Bewegungen (keine Stereotypien)
- 3 Koma, antwortet nur mit motorischen oder vegetativen Reflexen oder reagiert gar nicht, ist schlaff und ohne Reflexe

1b

Fragen zum Bewusstseinszustand (Monat, Alter des Patienten)

- 0 Beantwortet beide Fragen richtig
- 1 Beantwortet eine Frage richtig
- 2 Beantwortet keine Frage richtig

1c

Aufforderungen zur Ermittlung des Bewusstseinszustandes (Augen öffnen und schließen, Faust machen und öffnen (nicht paretische Hand), ggf. Pantomime)

- 0 Führt beide Aufgaben richtig aus
- 1 Führt eine Aufgabe richtig aus
- 2 Führt keine Aufgabe richtig aus

2

Blickbewegungen (Blick folgt dem Finger des Untersuchers)

- 0 Normal
- 1 Partielle Blickparese
- 2 Forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese

3

Gesichtsfelder (Visuelle Gesten oder Finger zählen)

- 0 Keine Gesichtsfeldeinschränkung
- 1 Partielle Hemianopsie
- 2 Komplette Hemianopsie
- 3 Bilaterale Hemianopsie (Blindheit inkl. Kortikaler Blindheit)

4

Facialisparese (Zähne zeigen, Stirn runzeln, Augen schließen)

- 0 Normale symmetrische Bewegungen
- 1 Geringe Parese (abgeflachte Nasolabialfalte, Asymmetrie beim Lächeln)
- 2 Partielle Parese (vollständige oder fast vollständige Parese des unteres Gesichts)
- 3 Vollständige Parese von ein oder zwei Seiten (Fehlen von Bewegungen im oberen und unteren Teil des Gesichts)

5 Motorik Arme (Arme in 90° Position bringen)

0 links	0 rechts	Kein Absinken, die Extremität wird über 10 Sekunden in der 90° (oder 45°) Position gehalten
1 links	1 rechts	Absinken, Extremität sinkt vor Ablauf von 10 Sek ab
2 links	2 rechts	Anheben gegen Schwerkraft möglich
3 links	3 rechts	Kein (aktives) Anheben gegen Schwerkraft, Extremität fällt
4 links	4 rechts	Keine Bewegung
9 links	9 rechts	Amputation, Gelenkversteifung

Bewertung mit 9="Amputation" bitte als 0 zählen

6 Motorik Beine (Beine in 45° Position bringen)

0 links	0 rechts	Kein Absinken, Bein bleibt über 5 Sekunden in der 30° Position
1 links	1 rechts	Absinken, Bein sinkt am Ende der 5 Sekundenperiode, berührt das Bett jedoch nicht
2 links	2 rechts	Aktive Bewegung gegen Schwerkraft, das Bein sinkt binnen 5 Sekunden auf das Bett ab
3 links	3 rechts	Kein Anheben gegen Schwerkraft, Bein fällt sofort auf das Bett
4 links	4 rechts	Keine Bewegung
9 links	9 rechts	Amputation, Gelenkversteifung

Bewertung mit 9="Amputation" bitte als 0 zählen

7 Extremitäten Ataxie (Finger-Nase-Finger bzw. Ferse-Hacke-Versuch)

0	Fehlend
1	In einer Extremität vorhanden
2	In zwei Extremitäten vorhanden

Nur das erste Item "Extremitätenataxie" zählen, die Unterpunkte re/li Arm bzw. re/li Bein dienen nur der Information.

Ataxie besteht in:	Rechtem Arm	Nein	1
		Ja	2
	Linkem Arm	Amputation, Gelenkversteifung	9
		Nein	1
		Ja	2
	Rechtem Bein	Amputation, Gelenkversteifung	9
		Nein	1
		Ja	2
	Linkem Bein	Amputation, Gelenkversteifung	9
		Nein	1
		Ja	2
		Amputation, Gelenkversteifung	9

8 Sensibilität (Nadel-, Schmerzreize bei Armen, Beinen, Körper, Gesicht)

0	Normal; kein Sensibilitätsverlust
1	Leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust
2	Schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust

9 Sprache (Benennen von Gegenständen, Beschreiben des Bildes, Lesen der Satzliste)

0	Keine Aphasie; normal
1	Leichte bis mittelschwere Aphasie
2	Schwere Aphasie
3	Stumm, globale Aphasie, keine verwendbare Sprachproduktion oder kein Sprachverständnis

10 Dysarthrie (Vorlesen der Wortliste)

0	Normal
1	Leicht bis mittelschwer; der Patient spricht zumindest einige Wörter verwaschen
2	Schwer, die verwaschene Sprache des Patienten ist unverständlich
9	Intubation oder andere mechanische Behinderungen

Bewertung mit 9="Intubation oder andere mechanische Behinderungen" bitte als 0 zählen

11	CSB Trial Team Auslöschung und Nichtbeachtung, früher Neglect (Verwendung der vorangegangenen Untersuchungen)	Worksheet CreamSugar
	<input type="checkbox"/> 0 Keine Abnormalität <input type="checkbox"/> 1 Visuelle, taktile, auditive, räumliche oder personenbezogene Unaufmerksamkeit oder Auslöschung bei der Überprüfung von gleichzeitiger bilateraler Stimulation in einer der sensiblen Qualitäten <input type="checkbox"/> 2 Schwere halbseitige Unaufmerksamkeit oder halbseitige Unaufmerksamkeit in mehr als einer Qualität. Kein Erkennen der eigenen Hand oder Orientierung nur zu einer Seite des Raumes	
	Gesamtpunkte 1-11:	<input style="width: 80px; height: 20px;" type="text"/>
Barthel Index (BI) (am Testtag)		
Essen		
	<input type="checkbox"/> 10 Unabhängig <input type="checkbox"/> 5 Braucht etwas Hilfe, z.B. Fleisch oder Brot schneiden <input type="checkbox"/> 0 Nicht selbständig, auch wenn o.g. Hilfe gewährt wird	
Bett/(Roll-)Stuhltransfer		
	<input type="checkbox"/> 15 Unabhängig <input type="checkbox"/> 10 Geringe Hilfe oder Beaufsichtigung notwendig <input type="checkbox"/> 5 Erhebliche Hilfe beim Transfer, Lagewechsel, Liegen/Sitz selbständig <input type="checkbox"/> 0 Nicht selbständig, auch wenn o.g. Hilfe gewährt wird	
Waschen		
	<input type="checkbox"/> 5 Unabhängig <input type="checkbox"/> 0 Nicht selbständig	
Toilettenbenutzung		
	<input type="checkbox"/> 10 Unabhängig <input type="checkbox"/> 5 benötigt Hilfe, z.B. wg. Unzureich. Gleichgewichtes od. bei Kleidung/Reinigung <input type="checkbox"/> 0 Nicht selbständig, auch wenn o.g. Hilfe gewährt wird	
Baden		
	<input type="checkbox"/> 5 Unabhängig <input type="checkbox"/> 0 Nicht selbständig	
Gehen auf Flurebene bzw. Rollstuhlfahren		
	<input type="checkbox"/> 15 Unabhängig beim Gehen über 50m, Hilfsmittel erlaubt, nicht Gehwagen <input type="checkbox"/> 10 Geringe Hilfe oder Überwachung erforderlich, kann m. Hilfsm. 50m gehen <input type="checkbox"/> 5 Nicht selbständig beim Gehen aber Rollstuhl selbständig, auch um Ecken und an Tisch, Strecke min 50m <input type="checkbox"/> 0 Nicht selbständig	
Treppensteigen		
	<input type="checkbox"/> 10 Unabhängig <input type="checkbox"/> 5 benötigt Hilfe oder Überwachung beim Treppensteigen <input type="checkbox"/> 0 Nicht selbständig	
An- und Auskleiden		
	<input type="checkbox"/> 10 Unabhängig <input type="checkbox"/> 5 Benötigt Hilfe, kann aber 50% der Tätigkeit selbständig durchführen <input type="checkbox"/> 0 Nicht selbständig, auch wenn o.g. Hilfe gewährt wird	
Stuhlkontrolle		
	<input type="checkbox"/> 10 Ständig kontinent <input type="checkbox"/> 5 Gelegentlich inkontinent, maximal einmal/Woche <input type="checkbox"/> 0 Häufiger/ständig inkontinent	
Urinkontrolle		
	<input type="checkbox"/> 10 Ständig kontinent, ggf.unabhängig bei Versorgung eines DK/Cystofix <input type="checkbox"/> 5 Gelegentlich inkontinent, max. einmal/Tag, Hilfe bei externer Harnableitung <input type="checkbox"/> 0 Häufiger/ständig inkontinent	
	Gesamtpunkte:	<input style="width: 80px; height: 20px;" type="text"/>
Dok.-Bez.: SOP_C5_A1		
Version 23.02.2012		
Seite 5 von 6		

Modified Rankin Scale

(am Testtag)

- 0 Keine Symptome
- 1 Keine wesentliche Funktionseinschränkung trotz Symptomen;
kann alle gewohnten Aufgaben und Aktivitäten verrichten
- 2 Geringgradige Funktionseinschränkung; unfähig alle früheren Aktivitäten
zu verrichten, ist aber in der Lage, die eigenen Angelegenheiten ohne Hilfe zu erledigen
- 3 Mäßiggradige Funktionseinschränkung;
bedarf einiger Unterstützung, ist aber in der Lage, ohne Hilfe zu gehen
- 4 Mittelschwere Funktionseinschränkung; unfähig ohne Hilfe zu gehen und unfähig,
ohne Hilfe für die eigenen körperlichen Bedürfnisse zu sorgen
- 5 schwere Funktionseinschränkung;
bettlägerig, inkontinent, bedarf ständiger Pflege und Aufmerksamkeit

Gesamtpunkte:**TOAST Kriterien**

Datum vom Arztbrief:

Ätiologischer Subtyp:

- Makroangiopathie/Atherosklerose
- Kardioembolisch
- Mikroangiopathie
- Andere Ursachen
- Undefinierter Typ (keine Ursache eruierbar)

Weitere Fragen durch Informationen aus Quelldaten, wie z.Bsp. Arztbrief:

(Nicht durch Befragung der Patienten)

LVEF(Bestimmung c durch Herzchouuntersuchung) :

pe (postextrasystolisch- Bestimmung durch Koronarangiographie) :

Stentart: BMS(nicht beschichteter Metalstent)

DES(Drug -Elutig- Stent) Medikamentenbeschichteter Stent

11. Eidesstaatliche Versicherung

„Ich, Jana Batluk, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Intima-Media-Dicke und Triglyzeride bei Patienten nach einem akuten ischämischen Schlaganfall“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den 25.02.2013

Unterschrift

12. Danksagung

Mein Dank gilt in erster Linie meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Dr. phil. Martin Ebinger für die Überlassung dieses Themas, seinen fachlichen Rat, seine Geduld und Unterstützung, ständige Diskussionsbereitschaft und Beratung. Einen besseren Doktorvater hätte ich mir nicht wünschen können.

Ein besonderer Dank gilt dem Prof. Dr. med. Karl Max Einhüpl und dem Prof. Dr. med. Matthias Endres für die wundervollen Neurologie-Vorlesungen, die meine Faszination für das Fach Neurologie geweckt haben und als Inspiration für die Aufnahme einer Promotion in der Neurologie dienten.

Ich bedanke mich zudem ganz herzlich bei allen ehemaligen und derzeitigen Mitarbeitern des Zentrum für Schlaganfallforschung Berlin (CSB), insbesondere bei Herrn Dr. Gerhard Jan Jüngehüsing, Alexa Ziegeler, Christopher Leonards und Nils Ipsen für die wertvolle Zusammenarbeit und Unterstützung.

Ich danke allen Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben. Durch ihre freiwillige Teilnahme ist diese Promotion erst möglich geworden.

Herrn Dr. med. Christian Nolte und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Stephan Schreiber danke ich für die Überlassung der Sonographiebilder.

Ohne die Motivation und Unterstützung meiner Freunde wäre diese Arbeit ebenfalls nicht möglich gewesen. Vielen Dank für euer Verständnis und eure Geduld. Besonders bedanke ich mich bei Evelyn Adov, Silke Graser und Antje Hammitsch, die mir eine große Hilfe waren und meine Arbeit fleißig korrekturgelesen haben.

Ganz herzlich danke ich meinem Freund und meinen Eltern für die großartige Unterstützung und den bedingungslosen Rückhalt während meiner Studien- und Promotionszeit.

13. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht