

Aus dem  
CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften (CC1)  
Institut für Public Health  
Direktor: Prof. Dr. Dr. Tobias Kurth

## **Habilitationsschrift**

**Epidemiologie und Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen:  
Untersuchung neuer Ansätze, Determinanten und Zusammenhänge  
in der Allgemeinbevölkerung und in Patientenkollektiven**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Public Health / Epidemiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité–Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Christof Prugger**

**Eingereicht: Juli 2016**  
**Dekan: Prof. Dr. Axel R. Pries**  
**1. Gutachterin: Prof. Dr. Annette Peters**  
**2. Gutachter/in: Prof. Dr. Dr. Michael Leitzmann**

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungen</b> .....	<b>2</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>3</b>
1.1    Kardiovaskuläre Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung .....	4
1.1.1    Gesamtmortalität nach KHK- und ISA-Ereignissen.....	4
1.2    Schätzung des kardiovaskulären Risikos in der Primärprävention .....	5
1.2.1    Neue Biomarker zur Verbesserung der Risikoprädiktion .....	5
1.3    Kontrolle kardiovaskulärer Risikofaktoren in Patientenkollektiven .....	7
1.3.1    Rauchabstinenz und Passivrauchen.....	7
1.4    Kardiovaskuläre und depressive Erkrankungen .....	8
1.4.1    Subklinische Gefäßveränderungen und Depression im Alter.....	9
<b>2. Eigene Arbeiten</b> .....	<b>10</b>
2.1    Untersuchung der Gesamtmortalität vor und nach KHK und ISA .....	10
2.2    Untersuchung neuer Biomarker für die Prädiktion des ISA-Risikos.....	14
2.2.1    Prädiktivwert von Adipozytokinen für das ISA-Risiko.....	14
2.2.2    Prädiktivwert multipler Biomarker für das ISA-Risiko .....	24
2.3    Untersuchung zu Passivrauchen und Rauchstopp bei KHK-Patienten.....	33
2.4    Untersuchung der Bereitschaft zum Rauchstopp bei KHK-Patienten .....	43
2.5    Untersuchung der vaskulären Depressionshypothese .....	52
<b>3. Diskussion</b> .....	<b>62</b>
3.1    Ansatz zur Untersuchung der Gesamtmortalität nach KHK und ISA .....	62
3.2    Neue Biomarker als Determinanten des kardiovaskulären Risikos .....	63
3.3    Zusammenhänge bei der Kontrolle des Risikofaktors Rauchen .....	65
3.4    Zusammenhang von Gefäßerkrankung und Depression im Alter.....	66
3.5    Fazit.....	68
<b>4. Zusammenfassung</b> .....	<b>69</b>
<b>Literaturangaben</b> .....	<b>71</b>
<b>Danksagung</b> .....	<b>81</b>
<b>Erklärung</b> .....	<b>82</b>

## Abkürzungen

3C	Three-City
CES-D	Center for Epidemiological Studies Depression
CRP	C-reaktives Protein
EUROASPIRE	EUROpean Action on Secondary and Primary Prevention through Intervention to Reduce Events
ISA	Ischämischer Schlaganfall
HR	Hazard Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
MONICA	MONitoring trends and determinants In CARDiovascular disease
NRI	Net Reclassification Improvement
OR	Odds Ratio
PRIME	Etude PRospective de l'Infarctus du Myocarde
ROC	Receiver-Operating Characteristic

## 1. Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind weltweit die häufigste Ursache für verlorene gesunde Lebensjahre aufgrund von Krankheit und Tod.<sup>1,2</sup> Im Jahr 2010 waren kardiovaskuläre Erkrankungen für rund die Hälfte der frühzeitigen Todesfälle aufgrund nicht übertragbarer Krankheiten verantwortlich.<sup>3</sup> Die koronare Herzkrankheit (KHK) und der ischämische Schlaganfall (ISA) verursachen den Großteil der Krankheitslast kardiovaskulärer Erkrankungen.<sup>4</sup> Deshalb ist die Prävention der KHK und des ISA von herausragender Bedeutung für Public Health.

Bevölkerungsbasierte Studien haben wichtige Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen identifiziert und effektive Maßnahmen zu deren Kontrolle und Prävention aufgezeigt.<sup>5</sup> Zu den konventionellen oder klassischen Risikofaktoren, die bei einem Großteil der Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen anzutreffen sind, zählen Rauchen, erhöhter Blutdruck, erhöhter Cholesterinspiegel und Diabetes mellitus.<sup>6</sup> Neben der Populationsstrategie mit dem Ziel, das Niveau der Risikofaktoren in der gesamten Bevölkerung zu senken, werden in der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen traditionell zwei Hochrisikostراتيجien unterschieden: neuen Erkrankungsfällen bei asymptomatischen Personen mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko vorzubeugen (Primärprävention) und wiederholte kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit bereits bestehender Erkrankung zu verhindern (Sekundärprävention).<sup>7</sup> In der Primärprävention orientieren sich therapeutische Maßnahmen am geschätzten individuellen Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen; in der Sekundärprävention erfolgt eine intensivierete Behandlung und Kontrolle der kardiovaskulären Risiko- und Lebensstilfaktoren.

Die Krankheitslast kardiovaskulärer Erkrankungen entsteht häufig auf der Basis subklinischer Gefäßveränderungen, die aufgrund atherothrombotischer Prozesse zu KHK oder ISA führen und in der Folge die kardiovaskuläre und Gesamtsterblichkeit erhöhen. Entlang dieser Entwicklung beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit der Epidemiologie und Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen und untersucht neue Ansätze, Determinanten und Zusammenhänge in der Allgemeinbevölkerung und in Patientenkollektiven. Anhand der Daten großer Kohorten- und Querschnittsstudien wird ermittelt (1) inwieweit KHK- und ISA-Ereignisse langfristig die Gesamtsterblichkeit von Personen der Allgemeinbevölkerung beeinflussen, (2) ob die Schätzung des Risikos für ISA bei asymptomatischen Personen der Allgemeinbevölkerung mit Hilfe neuer Biomarker verbessert werden kann, (3) wovon die Kontrolle des wichtigen

Risikofaktors Rauchen bei Patienten mit bestehender KHK abhängt und (4) ob subklinische arterielle Gefäßveränderungen die Entwicklung depressiver Symptome im Alter beeinflussen.

Im Folgenden wird die aktuelle Datenlage zu den angeführten Fragestellungen dargestellt und es werden neue Ansätze, Determinanten und Zusammenhänge aufgezeigt. Es folgt eine kurze Beschreibung der eigenen Arbeiten in diesem Bereich. Anschließend werden die Ergebnisse dieser Arbeiten im Kontext der aktuellen wissenschaftlichen Evidenz diskutiert und im Hinblick auf deren Bedeutung für die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen sowie die zukünftige epidemiologische Forschung interpretiert.

## **1.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung**

Während die Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung der meisten westlichen Länder seit Jahrzehnten zurückgeht,<sup>8,9</sup> steigt deren Prävalenz derzeit weiter an.<sup>10</sup> Zukünftig werden mehr Menschen länger mit kardiovaskulären Erkrankungen leben müssen.<sup>11</sup> Diese Entwicklung führt zu steigenden Kosten für das Gesundheitssystem und Einbußen bei der Lebensqualität.<sup>12</sup> Darüber hinaus ist die ungünstige Entwicklung einer Reihe kardiovaskulärer Risikofaktoren auf Bevölkerungsebene zu beobachten: die Adipositas- und Diabetesepidemie und die weite Verbreitung des Rauchens.<sup>13-15</sup> Aktuelle Hochrechnungen zufolge könnten durch eine verstärkte Kontrolle der Risikofaktoren Rauchen, Blutdruck, Diabetes mellitus und Adipositas bei Männern 1,5 Millionen und bei Frauen 0,6 Millionen frühzeitige Todesfälle weltweit bis 2025 verhindert werden.<sup>16</sup> Trotz der großen Erfolge im Bereich der kardiovaskulären Erkrankungen in den letzten Jahrzehnten bedarf es deshalb einer Stärkung der Argumente für den hohen Stellenwert der Prävention, die Notwendigkeit deren stetiger Evaluation und eine adäquate Bereitstellung von Ressourcen. Als Forschungsdisziplin mit unmittelbarer Gesellschaftsrelevanz sollte die Epidemiologie hierzu mittels neuer Ansätze einen Beitrag leisten.

### **1.1.1 Gesamtmortalität nach KHK- und ISA-Ereignissen**

Patienten nach KHK oder ISA haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtsterblichkeit; dies geht aus Langzeitstudien bei Patienten nach solchen kardiovaskulären Ereignissen hervor.<sup>17,18</sup> Fachgesellschaften wie die

Europäische Gesellschaft für Kardiologie und die American Heart Association publizieren regelmäßig aktuelle Zahlen zur kardiovaskulären Mortalität und Gesamtsterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung und bei Patienten nach kardiovaskulären Ereignissen.<sup>9,19</sup> Die Gesamtsterblichkeit vor und nach KHK- oder ISA-Ereignissen wurde jedoch selten direkt miteinander verglichen. Für einen derartigen Vergleich bedarf es der Erfassung inzidenter KHK- und ISA-Fälle und der Gesamtmortalität innerhalb derselben Studienpopulation. Anhand derartiger Längsschnittdaten lässt sich Gesamtsterblichkeit nach KHK- und ISA-Ereignissen mit einem Baseline-Risiko vor diesen Ereignissen vergleichen.<sup>20</sup> In der PRIME Studie (Etude PRospective de l'Infarctus du Myocarde) wurde dieser einheitliche Ansatz zum Vergleich der Gesamtmortalität vor und nach dem Auftreten einer KHK und eines ISA erstmals verwendet (Arbeit 1).

## **1.2 Schätzung des kardiovaskulären Risikos in der Primärprävention**

Die Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen basiert auf der Identifikation asymptomatischer Personen mit einem erhöhten Risiko. In der klinischen Praxis kommen hierfür spezielle Risikotabellen zur Schätzung des kardiovaskulären Risikos (Risikoprädiktion) zum Einsatz: anhand des persönlichen Risikofaktorenprofils wird das individuelle Risiko geschätzt, in den nächsten 10 Jahren eine kardiovaskuläre Erkrankung zu erleiden oder an einer solchen zu versterben.<sup>21,22</sup> Für Deutschland liegen bevölkerungsbasierte Risikotabellen, die SCORE-Deutschland-Tabellen, zur Schätzung des 10-Jahres-Risikos für tödliche kardiovaskuläre Erkrankungen vor.<sup>23</sup> Die Europäischen Leitlinien zu Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen empfehlen bei Personen mit einem 10-Jahres-Risiko  $\geq 5\%$  Maßnahmen zur Veränderung des Lebensstils zu ergreifen und den Einsatz kardioprotektiver Medikamente zu erwägen.<sup>24</sup> Die Schätzung des individuellen kardiovaskulären Risikos ist somit integraler Bestandteil der klinischen Entscheidungsfindung in der Primärprävention, um den rationalen Einsatz therapeutischer Maßnahmen zu gewährleisten.

### **1.2.1 Neue Biomarker zur Verbesserung der Risikoprädiktion**

Eine aktuelle Herausforderung der kardiovaskulären Forschung ist es, neue Biomarker zur Verbesserung der Risikoprädiktion und letztlich des klinischen Managements zu identifizieren.<sup>25</sup> Dieses Bestreben wird unterstützt durch neue Einblicke in die Pathophysiologie kardiovaskulärer Erkrankungen: das Wissen über

etliche Prozesse, die bei der Atherothrombose eine Rolle spielen - einschließlich der Inflammation und Endotheldysfunktion - hat sich in den vergangenen Jahren deutlich verbreitert.<sup>26</sup> Zudem ist es nunmehr möglich, eine Vielzahl neuer Biomarker bei Teilnehmern großer epidemiologischer Studien anhand eingefrorener Blutproben zuverlässig zu bestimmen.<sup>27</sup>

Im Rahmen prospektiver Kohortenstudien wurden wiederholt Assoziationen neuer Biomarker mit kardiovaskulären Erkrankungen beobachtet und zum Teil bereits durch Metaanalysen mit Individualdaten bestätigt.<sup>28,29</sup> Für die Untersuchung des prädiktiven Werts eines neuen Biomarkers müssen jedoch zusätzliche Eigenschaften statistisch erfasst werden. Diese umfassen die Fähigkeit, zwischen Personen mit und ohne kardiovaskuläre Ereignisse zu unterscheiden (Diskrimination) und Personen in adäquate Risikokategorien umzuordnen (Neuklassifizierung).<sup>30</sup> Studiendesigns wie Fall-Kohorten-Studien und eingebettete Fall-Kontroll-Studien erlauben eine effiziente statistische Erfassung des Prädiktivwerts neuer Biomarker in Subgruppen von Studienpopulationen.<sup>31</sup>

Die simultane Messung multipler Biomarker unterschiedlicher biologischer Signalwege, ein sogenannter Multimarker-Ansatz, könnte gemäß einer gegenwärtigen Hypothese die Prädiktion des kardiovaskulären Risikos klinisch relevant verbessern.<sup>32</sup> Diese Theorie wird gestützt von Simulationen, die darauf hinweisen, dass die Anzahl benötigter Biomarker zur Verbesserung der Risikoprädiktion mit dem Grad der Marker-Marker Korrelation abnimmt.<sup>25</sup> Biomarker unterschiedlicher Signalwege korrelieren häufig weniger stark als Biomarker derselben Systeme und dürften deshalb eher einen prädiktiven Nutzen einbringen.

In bevölkerungsbasierten Studien wurde mehrfach untersucht, inwieweit die Berücksichtigung neuer Biomarker die Prädiktion des KHK- und seltener auch des ISA-Risikos verbessert. Dabei haben einzelne Studien verschiedene Biomarker derselben biologischen Signalwege berücksichtigt, aber nur weniger Studien haben multiple Biomarker unterschiedlicher Systeme gemeinsam ausgewertet.<sup>27,32,33</sup>

In der PRIME Studie wurde über einen Zeitraum von 10 Jahren der prädiktive Wert verschiedener neuer Biomarker der Adipositas, sogenannter Adipozytokine, für das ISA-Risiko untersucht (Arbeit 2). Zudem wurden neue Biomarker der Hämostase, Inflammation und Endothelaktivierung mit Chemokinen und Adipozytokinen für die Prädiktion des ISA-Risikos in einem Multimarker-Ansatz zusammengefasst (Arbeit 3).

### **1.3 Kontrolle kardiovaskulärer Risikofaktoren in Patientenkollektiven**

In der Sekundärprävention hat die Veränderung des Lebensstils und die verstärkte Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren höchste Priorität. Auf dem Hintergrund aktueller wissenschaftlicher Evidenz empfehlen die Europäischen Leitlinien zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen eine Rauchabstinenz, gesunde Ernährung und regelmäßige körperliche Bewegung sowie die Einhaltung von Zielwerten für Blutdruck und Cholesterin.<sup>24</sup> Aus einer Serie von Querschnittsstudien in Europa, den EUROASPIRE Surveys (EUROpean Action on Secondary and Primary Prevention through Intervention to Reduce Events), geht hervor, dass diese Empfehlungen bei KHK- und ISA-Patienten in der klinischen Praxis häufig nicht erreicht werden.<sup>34-36</sup> Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der Studienregion Münster, die zwischen 1994 und 2007 an insgesamt drei Datenerhebungen von EUROASPIRE beteiligt war.<sup>37</sup> Im Rahmen der EUROASPIRE Surveys wurden deshalb mögliche Einflussfaktoren der Risikofaktorenkontrolle untersucht.<sup>38-40</sup>

#### **1.3.1 Rauchabstinenz und Passivrauchen**

Eine wichtige Rolle in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen spielt die Rauchabstinenz: KHK-Patienten, die das Rauchen aufgeben, senken ihr Mortalitätsrisiko um 29-36% im Vergleich zu Patienten, die weiterrauen.<sup>41</sup> Eine Analyse von Querschnittsdaten aus drei EUROASPIRE Surveys in 15 europäischen Ländern hat jedoch gezeigt, dass die Prävalenz des Rauchens zwischen 1994 und 2009 nahezu unverändert geblieben ist: fast jeder fünfte Patient, der zuvor aufgrund einer KHK im Krankenhaus aufgenommen war, hat geraucht.<sup>42</sup> In einer Auswertung von EUROASPIRE in acht europäischen Ländern lag der Anteil der KHK-Patienten, die nach Aufnahme ins Krankenhaus mit dem Rauchen aufgehört haben, in drei Surveys zwischen 1999 und 2013 jeweils unter 50%.<sup>43</sup>

Die Inhalation von Tabakrauch aus der Umgebungsluft, auch Passivrauchen genannt, ist ein anerkannter kardiovaskulärer Risikofaktor: Passivrauch exponierte Nichtraucher haben ein um 25-31% erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen.<sup>44,45</sup> Schon geringe Dosen einer Passivrauchexposition steigern das KHK-Risiko deutlich.<sup>46</sup> Auch die Prognose von Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom kann durch Passivrauch beeinträchtigt werden.<sup>47</sup> Die Europäischen Leitlinien zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen empfehlen deshalb, Passivrauch sowohl bei asymptomatischen Personen als auch bei KHK-Patienten zu

vermeiden.<sup>24</sup> Daten zur Prävalenz der Passivrauchexposition lagen bisher nur für die europäische Allgemeinbevölkerung, nicht aber für KHK-Patienten vor. Passivrauch dürfte auch die Raucherentwöhnung negativ beeinflussen: Studien haben gezeigt, dass Personen, die zu Hause oder am Arbeitsplatz Passivrauch exponiert sind, seltener mit dem Rauchen aufhören.<sup>48</sup> Rauchverbote an diesen Orten haben hingegen die Abstinenzrate erhöht.<sup>49</sup> Bei KHK-Patienten war der Einfluss des Passivrauchens auf den Rauchstopp bisher nicht untersucht worden.

Die persönliche Bereitschaft, mit dem Rauchen aufzuhören, ist ein entscheidender Faktor bei der Raucherentwöhnung; dementsprechend empfehlen aktuelle Leitlinien zur Behandlung der Tabakabhängigkeit medikamentöse und verhaltenstherapeutische Maßnahmen bei Patienten, die mit dem Rauchen aufhören möchten, zunächst aber eine persönliche Beratung zur Steigerung der Motivation bei Patienten, die nicht bereit sind, ihr Rauchverhalten zu ändern.<sup>50</sup> Ein weit verbreitetes Instrument, um die Bereitschaft für einen Rauchstopp zu erheben, ist das Transtheoretische Model von Prochaska und DiClemente, das folgende Stadien der Verhaltensänderung unterscheidet: Absichtslosigkeit, Absichtsbildung, Vorbereitung, Handlung und Aufrechterhaltung.<sup>51</sup> Bei KHK-Patienten sind diese Stadien der Verhaltensänderung für den Rauchstopp validiert,<sup>52</sup> bisher jedoch in keiner multizentrischen Studie verwendet worden. Neben der Prävalenz einzelner Stadien der Verhaltensänderung sind besonders Patientengruppen von Interesse, die eine geringe Bereitschaft für einen Rauchstopp aufweisen und deshalb gezielt in der Raucherentwöhnung gefördert werden sollten.

Im Rahmen des EUROASPIRE III Surveys in 22 europäischen Ländern wurden Passivrauchen und Rauchstopp (Arbeit 4) sowie die Bereitschaft zur Veränderung des Rauchverhaltens bei KHK-Patienten eingehend untersucht (Arbeit 5).

#### **1.4 Kardiovaskuläre und depressive Erkrankungen**

Depressive Erkrankungen sind weltweit eine führende Ursache für mit Behinderung gelebte Lebensjahre.<sup>2</sup> Eine Metaanalyse prospektiver Kohortenstudien hat gezeigt, dass die Depression ein ätiologischer und prognostischer Faktor für kardiovaskuläre Erkrankungen ist: depressive Symptome und Erkrankungen erhöhten das kardiovaskuläre Risiko in der Primär- und Sekundärprävention.<sup>53</sup> Zugrunde liegen dürfte dieser Beziehung unter anderem ein ungünstiges Profil der Lebensstilfaktoren, besonders der körperlichen Aktivität; biologische Mechanismen sind jedoch bisher

weitgehend ungeklärt.<sup>54,55</sup> Die Prävalenz der Depression steigt ähnlich wie jene kardiovaskulärer Erkrankungen mit dem Alter deutlich an.<sup>56</sup> Eine Reihe biologischer Prozesse, die mit dem Alter einhergehen, dürfte die Entwicklung depressiver Erkrankungen begünstigen.<sup>57</sup> Bei älteren Menschen könnte deshalb auch eine umgekehrte Assoziation bestehen, nämlich zwischen Gefäßerkrankung und dem Risiko für inzidente Depression.

#### **1.4.1 Subklinische Gefäßveränderungen und Depression im Alter**

Die vaskuläre Depressionshypothese, die 1997 von Alexopoulos et al. formuliert wurde, postuliert einen kausalen Zusammenhang zwischen Gefäßerkrankung und Depression im Alter.<sup>58</sup> Unterstützung für diese Hypothese stammt aus prospektiven Beobachtungsstudien, die einen Zusammenhang zwischen Läsionen in der weißen Hirnsubstanz und depressiven Erkrankungen und Symptomen aufgezeigt haben.<sup>59,60</sup> Diese zerebralen Läsionen sind mit dem Schlaganfallrisiko assoziiert,<sup>61</sup> können aber neben vaskulären auch andere Ursachen haben und sind nicht auf die vaskuläre Depression beschränkt.<sup>62</sup> Der Nachweis einer prospektiven Beziehung spezifischer Marker subklinischer Gefäßveränderung mit der Depression im Alter würde deshalb die vaskuläre Depressionshypothese stärken.

Arteriosklerotische Plaques und die Intima-Media-Dicke der Halsschlagader (auch Karotis genannt) sind subklinische Marker mit einer hohen Spezifität für pathologische Veränderungen im gesamten arteriellen Gefäßsystem.<sup>63</sup> Sie können einfach, kostengünstig und nicht-invasiv mittels Ultraschall erfasst und gemessen werden. Kohortenstudien haben gezeigt, dass diese Marker unabhängig von klassischen Risikofaktoren mit dem KHK- und ISA-Risiko assoziiert sind.<sup>64,65</sup> Die Intima-Media-Dicke wird langfristig durch das Alter und den systolischen Blutdruck beeinflusst, das Vorhandensein von Plaques durch die Gesamtheit klassischer Risikofaktoren; diese beiden Marker stehen somit für unterschiedliche Prozesse subklinischer arterieller Gefäßveränderungen.<sup>66</sup>

Im Rahmen der Three-City (3C) Studie wurde über einen Zeitraum von 10 Jahren mit insgesamt fünf wiederholten Messungen untersucht, inwieweit Plaques und Intima-Media-Dicke der Karotis depressive Symptome bei Personen im Alter ab 65 Jahren beeinflussen (Arbeit 6).

## 2. Eigene Arbeiten

### 2.1 Untersuchung der Gesamtmortalität vor und nach KHK und ISA

Majed B, Montaye M, Wagner A, Arveiler D, Ducimetiere P, Tafflet M, Ferrieres J, Ruidavets JB, Kee F, Evans A, Amouyel P, Prugger C\*, Empana JP\*. All-cause mortality up to and after coronary heart disease and stroke events in European middle-aged men. The PRIME Study. Stroke 2015;46:1371-73 (\*contributed equally)

DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.008903>

Ziel der Arbeit 1 war die Untersuchung der Gesamtmortalität vor und nach dem Auftreten einer KHK und eines ISA in der PRIME Studie. PRIME ist eine prospektive Kohortenstudie bei Männern im Alter von 50 bis 59 Jahren. Sie wurde an vier Studienzentren des MONICA Projekts (MONitoring trends and determinants In Cardiovascular disease) in Nordirland (Belfast) und Frankreich (Lille, Straßburg, Toulouse) durchgeführt. Die Studienteilnehmer wurden aus unterschiedlichen Berufsgruppen und Einrichtungen rekrutiert, um die Hintergrundbevölkerung weitestgehend abzubilden. Insgesamt nahmen 10.424 Männer an der PRIME Studie teil. Zu Beginn der Studie (1991-1994) erfolgte eine umfassende körperliche Untersuchung unter Anwendung von MONICA Methoden. Über einen Zeitraum von 10 Jahren wurden der Vitalstatus und inzidente Fälle der KHK und des ISA registriert. Raten der Gesamtmortalität wurden separat für die Perioden vor (bei allen Studienteilnehmern) und nach KHK und ISA (bei Überlebenden dieser Ereignisse) berechnet. Hazard Ratios (HRs) für Gesamtsterblichkeit wurden in Cox-Modellen mit KHK- und ISA-Ereignissen als zeitabhängige Einflussvariablen geschätzt. Insgesamt traten 569 Todesfälle vor und 66 Todesfälle nach KHK und ISA auf. Die Mortalitätsrate stieg nach Auftreten einer KHK und eines ISA deutlich an. In einem einfachen Modell adjustiert für KHK- und ISA-Ereignisse betrug die HR für Gesamtmortalität nach KHK 2,03 (95% Konfidenzintervall (KI) 1,52–2,71) und nach ISA 4,98 (95% KI 3,18–7,80). Bei einer weiteren Adjustierung für klassische Risikofaktoren sank die HR nach KHK auf 1,58 (95% KI 1,18–2,12) und nach ISA auf 3,13 (95% KI 1,98–4,92). Somit hat sich nach Auftreten einer KHK bzw. eines ISA das Risiko für Gesamtmortalität um 60% erhöht bzw. verdreifacht.<sup>20</sup>

## 2.2 Untersuchung neuer Biomarker für die Prädiktion des ISA-Risikos

### 2.2.1 Prädiktivwert von Adipozytokinen für das ISA-Risiko

Prugger C, Luc G, Haas B, Arveiler D, Machez E, Ferrieres J, Ruidavets JB, Bingham A, Montaye M, Amouyel P, Yarnell J, Kee F, Ducimetier P, Empana JP; PRIME Study Group. Adipocytokines and the risk of ischaemic stroke: the PRIME Study. *Ann Neurol* 2012;71:478-86

DOI: <https://doi.org/10.1002/ana.22669>

In Arbeit 2 wurden Adipozytokine, Biomarker der Adipositas, hinsichtlich deren Assoziation mit und Prädiktivwert für das ISA-Risiko untersucht. Eine Fall-Kontroll-Studie wurde zur Evaluation neuer Biomarker in die Studienkohorte eingebettet: 95 ISA-Fälle, die über einen Zeitraum von 10 Jahren auftraten, wurden 190 Kontrollen nach Alter, Studienzentrum und Datum der Basisuntersuchung zugeordnet. Die Konzentration der Adipozytokine Resistin, Adipsin, Gesamtadiponektin und Leptin wurde im Blutplasma gemessen. Mittels bedingter logistischer Regression wurden Odds Ratios (ORs) für ISA geschätzt. Statistische Maßzahlen der Diskrimination (C-Index) und Neuklassifizierung (Net Reclassification Improvement, NRI) wurden berechnet, um den Prädiktivwert der Adipozytokine zu evaluieren. Ein Anstieg der Plasmakonzentration von Resistin (OR 1,88, 95% KI 1,16–3,03), Adipsin (OR 2,01, 95% KI 1,33–3,04) und Gesamtadiponektin (OR 1,53, 95% KI 1,01–2,34) um eine Standardabweichung erhöhte das ISA-Risiko signifikant. Zwischen der Plasmakonzentration von Leptin und dem ISA-Risiko zeigte sich keine signifikante Assoziation. Die gemeinsame Berücksichtigung von Resistin, Adipsin und Gesamtadiponektin in einem statistischen Modell mit klassischen Risikofaktoren verbesserte den C-Index signifikant von 0,673 (95% KI 0,631–0,766) auf 0,826 (95% KI 0,792–0,892) und führte zu einem kategorialen NRI von 38,1% (p-Wert >0,001). Somit waren Resistin, Adipsin und Gesamtadiponektin mit dem 10-Jahres Risiko für ISA assoziiert und diese neuen Biomarker verbesserten die Prädiktion des ISA-Risikos mittels klassischer Risikofaktoren.<sup>67</sup>

## 2.2.2 Prädiktivwert multipler Biomarker für das ISA-Risiko

Prugger C, Luc G, Haas B, Morange PM, Ferrieres J, Amouyel P, Kee F, Ducimetiere P, Empana JP; PRIME Study Group. Multiple biomarkers for the prediction of ischemic stroke: the PRIME Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:659-66  
DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.300109>

Ziel der Arbeit 3 war es, mit einem Multimarker-Ansatz insgesamt 14 neue Biomarker unterschiedlicher biologischer Signalwege für die Risikoprädiktion des ISA zu evaluieren. In einer Fall-Kontroll-Studie innerhalb der PRIME Kohorte wurden 95 ISA-Fällen, die über einen Zeitraum von 10 Jahren auftraten, 190 Kontrollen nach Alter, Studienzentrum und Untersuchungsdatum zugeordnet. Die Konzentration neuer Biomarker der Hämostase, Inflammation und Endothelaktivierung sowie von Chemokinen und Adipozytokinen wurde im Blutplasma gemessen. Assoziationen der Biomarker mit ISA wurden mittels bedingter logistischer Regression geschätzt, der Prädiktivwert der Biomarker durch statistische Kenngrößen der Diskrimination (Receiver-Operating Characteristic (ROC) -Kurve) und Neuklassifikation (kategorialer und stetiger NRI) berechnet. In einem bedingten logistischen Regressionsmodell adjustiert für klassische Risikofaktoren war ein Anstieg der Plasmakonzentration von Fibrinogen (OR 1,53, 95% KI 1,03–2,28), E-Selectin (OR 1,76, 95% KI 1,06–2,93), Interferon-gamma-inducible Protein 10 (OR 1,72, 95% KI 1,06–2,78), Resistin (OR 2,86, 95% KI 1,30–6,27) und Gesamtadiponektin (OR 1,82, 95% KI 1,04–3,19) um eine Standardabweichung signifikant mit ISA assoziiert. E-Selektin und Resistin vergrößerten die ROC-Kurve eines Modells mit klassischen Risikofaktoren signifikant von 0,679 (95% KI 0,612–0,745) auf 0,785 und 0,788. Gemeinsam steigerten E-Selektin und Resistin die ROC-Kurve auf 0,824 (95% KI 0,770–0,877) und erzielten einen kategorialen NRI von 41,4% (p-Wert >0,001). Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich bei Berechnung des stetigen NRI. Von 14 neuen Biomarkern unterschiedlicher biologischer Signalwege hatten somit ein Biomarker der Endothelaktivierung (E-Selektin) und ein Adipozytokin (Resistin) zusätzlich zu klassischen Risikofaktoren einen Prädiktivwert für das ISA-Risiko über 10 Jahre.<sup>68</sup>

## 2.3 Untersuchung zu Passivrauchen und Rauchstopp bei KHK-Patienten

Prugger C, Wellmann J, Heidrich J, De Bacquer D, Périer MC, Empana JP, Reiner Z, Fras Z, Jennings C, Kotseva K, Wood D, Keil U; EUROASPIRE Study Group. Passive smoking and smoking cessation among patients with coronary heart disease across Europe: results from the EUROASPIRE III survey. *Eur Heart J* 2014;35:590-8  
DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf538>

Im Rahmen des EUROASPIRE III Surveys wurde in Arbeit 4 untersucht, wie häufig KHK-Patienten Passivrauch exponiert sind und inwieweit Passivrauchen den Rauchstopp bei KHK-Patienten beeinflusst. EUROASPIRE III ist eine multizentrische Querschnittsstudie bei KHK-Patienten aus 22 europäischen Ländern. In den Jahren 2006-2007 wurden Patienten, die 6 Monate bis 3 Jahre zuvor aufgrund einer KHK in ein Krankenhaus aufgenommen worden waren, mittels standardisierter Methoden befragt und untersucht. Dabei wurde der Rauchstatus vor Krankenhausaufnahme und zum Zeitpunkt des Interviews ermittelt. Die Selbstangabe zum aktuellen Rauchstatus wurde durch eine Messung der Konzentration des Kohlenmonoxyds in der Ausatemluft validiert. Zudem wurde erfragt, ob sich die Patienten zu Hause, am Arbeitsplatz oder an anderen Orten häufig in Räumen aufhalten, in denen geraucht wird. In der statistischen Auswertung wurden die Häufigkeit des Passivrauchens und die Wahrscheinlichkeit für einen Rauchstopp in logistischen Regressionsanalysen modelliert. Von 6.060 Patienten, die vor Aufnahme ins Krankenhaus nicht geraucht haben, waren 10,3%, 7,2% und 13,8% häufig zu Hause, am Arbeitsplatz und an anderen Orten Passivrauch exponiert; 24,2% der Patienten waren zumindest an einem dieser Orte häufig Passivrauch ausgesetzt. Bei 2.669 Patienten, die vor Krankenhausaufnahme geraucht haben, hatten Patienten mit einer Exposition gegenüber Passivrauch zu Hause (OR 0,26, 95% KI 0,20–0,33), am Arbeitsplatz (OR 0,56, 95% KI 0,42–0,76) und an anderen Orten (OR 0,63, 95% KI 0,48–0,84) eine geringere Wahrscheinlichkeit, mit dem Rauchen aufzuhören als Patienten, die nicht Passivrauch exponiert waren. Passivrauch trat somit bei Nichtrauchern mit einer KHK häufig auf und senkte die Wahrscheinlichkeit für einen Rauchstopp bei KHK-Patienten, die rauchten.<sup>69</sup>

## 2.4 Untersuchung der Bereitschaft zum Rauchstopp bei KHK-Patienten

Prugger C, Wellmann J, Heidrich J, De Bacquer D, De Backer G, Périer MC, Empana JP, Reiner Ž, Fras Z, Jennings C, Kotseva K, Wood D, Keil U on behalf of the EUROASPIRE Study Group. Readiness for smoking cessation in coronary heart disease patients across Europe: results from the EUROASPIRE III survey. Eur J Prev Cardiol 2015;22:1212-9

DOI: <https://doi.org/10.1177/2047487314564728>

Ziel der Arbeit 5 war es zu untersuchen, inwieweit KHK-Patienten bereit sind, mit dem Rauchen aufzuhören und welche Patientengruppen eine geringe Bereitschaft für den Rauchstopp haben. KHK-Patienten aus 22 Ländern in Europa, die am EUROASPIRE III Survey teilgenommen und vor Aufnahme ins Krankenhaus geraucht haben, wurden in die Studie eingeschlossen. Zum Zeitpunkt des Interviews im Mittel 15 Monate nach der Krankenhausaufnahme wurde die Bereitschaft, mit dem Rauchen aufzuhören, anhand des Fragebogens zu den Stadien der Verhaltensänderung von Prochaska und DiClemente erfasst. Stadien, die einen Rauchstopp voraussetzen, wurden mit einer Messung des Kohlenmonoxyd-Gehalts in der Ausatemluft validiert. Von 2.585 Rauchern vor der Aufnahme ins Krankenhaus waren 25,6%, 16,8%, 8,1%, 5,6% und 44,0% im Stadium der Absichtslosigkeit, Absichtsbildung, Vorbereitung, Handlung und Aufrechterhaltung. Mit einem Continuation Ratio Modell wurde die Wahrscheinlichkeit der Patienten geschätzt, in den Stadien der Verhaltensänderung vorangeschritten zu sein. Ältere Patienten und Teilnehmer an einem Rehabilitationsprogramm hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit, Patienten mit ausgeprägten depressiven Symptomen und Patienten, die länger geraucht haben und Passivrauch exponiert waren, hatten eine geringere Wahrscheinlichkeit, höhere Stadien der Verhaltensänderung zu erreichen. Somit hatte jeder vierte KHK-Patient keine Absicht mit dem Rauchen aufzuhören und jeder sechste Patient überlegte, ob er aufhören sollte. Patienten, die jünger waren, keine Rehabilitationsangebote wahrnahmen, hohe depressive Symptome aufwiesen, länger geraucht haben und Passivrauch exponiert waren hatten eine geringere Bereitschaft, mit dem Rauchen aufzuhören.<sup>70</sup>

## 2.5 Untersuchung der vaskulären Depressionshypothese

Prugger C, Godin O, Perier MC, Ritchie K, Helmer C, Empana JP, Tzourio C, Dufouil C. Longitudinal association of carotid plaque presence and intima media thickness with depressive symptoms in the elderly: The Three-City Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:1279-83

DOI: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.305061>

Ziel der Arbeit 6 war es, in der 3C Studie den Zusammenhang zwischen subklinischen arteriellen Gefäßveränderungen und depressiven Symptomen im Alter prospektiv zu untersuchen.<sup>66</sup> Die 3C Studie ist eine bevölkerungsbasierte prospektive Kohortenstudie bei älteren Personen aus Bordeaux, Dijon und Montpellier. Eine repräsentative Stichprobe der Allgemeinbevölkerung im Alter ab 65 Jahren wurde in den Jahren 1999-2001 rekrutiert. Bei Personen im Alter bis 85 Jahre wurde zu Beginn der Studie eine Ultraschalluntersuchung der Karotis durchgeführt, um das Vorhandensein von Plaques zu erfassen und die Intima-Media-Dicke zu bestimmen. Depressive Symptome wurden bei dieser Basisuntersuchung und nach zwei, vier, acht und 10 Jahren im Rahmen von Nachfolgeuntersuchungen mit der Center for Epidemiological Studies Depression (CES-D) -Skala erhoben. Hohe depressive Symptome waren bei Männern bzw. Frauen als >16 bzw. >22 Punkte auf der CES-D-Skala definiert. Assoziationen von Plaques und Intima-Media-Dicke mit Veränderungen auf der CES-D-Skala und dem Auftreten hoher depressiver Symptome wurden statistisch mittels gemischter Modelle und verallgemeinerter Schätzungsgleichungen analysiert. Die Intima-Media-Dicke bei der Basisuntersuchung war bei beiden Geschlechtern mit einer signifikant höheren Punktezahl auf der CES-D-Skala bei der 10-Jahres Nachfolgeuntersuchung assoziiert. Das Vorhandensein von Plaques bei der Basisuntersuchung steigerte die Wahrscheinlichkeit für hohe depressive Symptome bei den Nachfolgeuntersuchungen bei Männern, aber nicht bei Frauen. Somit waren subklinische arterielle Gefäßveränderungen über einen Zeitraum von 10 Jahren mit der Progression depressiver Symptome bei älteren Männern und Frauen und mit dem Auftreten hoher depressiver Symptome bei älteren Männern assoziiert.

### **3. Diskussion**

Die dargestellten eigenen Arbeiten umfassen epidemiologische Untersuchungen der Gesamtsterblichkeit vor und nach KHK und ISA, der Prädiktion des ISA-Risikos mittels neuer Biomarker, des Passivrauchens und der Rauchabstinenz, der Bereitschaft für den Rauchstopp sowie subklinischer Gefäßveränderungen und depressiver Symptome. In Rahmen dieser Arbeiten an Stichproben der Allgemeinbevölkerung und Patientenkollektiven wurden neue Ansätze, Determinanten und Zusammenhänge im Kontext der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen untersucht.

#### **3.1 Ansatz zur Untersuchung der Gesamtmortalität nach KHK und ISA**

Im Rahmen epidemiologischer Studien wurde bisher vornehmlich die Mortalität unmittelbar nach KHK- und ISA-Ereignissen<sup>71,72</sup> oder die Langzeitprognose von Patienten nach KHK und ISA untersucht.<sup>17,18,73</sup> Arbeit 1 zur Gesamtmortalität in der PRIME Studie erweitert die Ergebnisse dieser vorangegangenen Studien durch eine Unterscheidung zwischen den Perioden vor und nach kardiovaskulären Ereignissen innerhalb derselben Studienpopulation über einen Zeitraum von 10 Jahren.<sup>20</sup> Aufgrund der homogenen Studienbevölkerung und Definition der Studienendpunkte erlaubt dieser einheitliche Ansatz, Gesamtsterblichkeit nach KHK und ISA mit einem Baseline-Risiko vor diesen Ereignissen zu vergleichen.

Die Ergebnisse der Arbeit 1 bieten wichtige Argumente für die Stärkung der kardiovaskulären Prävention: sie bekräftigen die vorrangige Bedeutung der Primärprävention und sie betonen den wichtigen Auftrag der Sekundärprävention. Die höhere Gesamtsterblichkeit nach ISA als nach KHK dürfte - unter anderem - auf Unterschiede bei der medizinischen Versorgung und körperlichen Behinderung der Patienten zurückzuführen sein.<sup>20</sup> Verringern dürften diese Versorgungslücke bevölkerungsbasierte Maßnahmen zur Steigerung des Wissens über ISA-Symptome, welche die prä-hospitale Phase verkürzen,<sup>74</sup> und eine verstärkte Bereitstellung von Stroke Units, die klinische Behandlungsergebnisse verbessern.<sup>75,76</sup>

Der gewählte Ansatz zur Untersuchung der Gesamtmortalität nach KHK und ISA in der PRIME Studie dürfte auch im Rahmen großer Langzeitstudien wie der deutschen Nationalen Kohorte interessante Einblicke in die kardiovaskuläre Krankheitslast auf Bevölkerungsebene ermöglichen.<sup>77</sup> Anhand umfangreicher Daten

mit wiederholten Risikofaktorenmessungen und zur ursachenspezifischen Mortalität in Kombination mit Sekundärdaten aus der klinischen Versorgung dürfte sich die in der PRIME Studie durchgeführte Analyse wesentlich vertiefen lassen.

### **3.2 Neue Biomarker als Determinanten des kardiovaskulären Risikos**

Erste Untersuchungen neuer Biomarker des kardiovaskulären Risikos stammen aus den 90er Jahren. Sie wurden in wichtigen US-amerikanischen Kohortenstudien durchgeführt. Die Ergebnisse haben gezeigt, dass besonders Biomarker der Inflammation, Hämostase und Endothelaktivierung das Potential zur Verbesserung der Risikoprädiktion auf der Basis klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren haben.<sup>78-80</sup> Viele Studien haben aber lediglich eine Assoziation neuer Biomarker mit kardiovaskulären Endpunkten nachgewiesen, nicht jedoch eine verbesserte Risikoprädiktion. Ein systematischer Review von Studien zwischen 1998 und 2009 hat zudem gezeigt, dass der Prädiktivwert neuer Biomarker für kardiovaskuläre Endpunkte häufig nicht mittels adäquater statistischer Methoden evaluiert wurde.<sup>81</sup> Hierzu sollte zunächst anhand von Maßzahlen der Diskrimination (C-Index, ROC-Kurve) die Fähigkeit eines statistischen Modells ermittelt werden, zwischen Personen mit und ohne den untersuchten Endpunkt zu unterscheiden.<sup>82</sup> Tatsächlich konnten kardiovaskuläre Prädiktionsstudien zumeist keine wesentliche Verbesserung der Diskrimination statistischer Modelle mit klassischen Risikofaktoren bei zusätzlicher Berücksichtigung eines neuen Biomarkers aufzeigen.<sup>83</sup>

Bisher ist lediglich ein neuer Biomarker im peripheren Blut in wichtige Leitlinien für die Schätzung des kardiovaskulären Risikos eingegangen: die American College of Cardiology Foundation und die American Heart Association empfehlen die Bestimmung des C-reaktiven Proteins (CRP) bei Patienten mit einem intermediären 10-Jahres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen.<sup>84</sup> Auch der in US-amerikanischen Kohortenstudien entwickelte Reynolds-Score zur Prädiktion des kardiovaskulären 10-Jahres Risikos berücksichtigt neben den klassischen Risikofaktoren und der familiären Vorbelastung zusätzlich das CRP.<sup>85,86</sup> Die Europäischen Leitlinien zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen empfehlen derzeit nicht die Bestimmung dieses neuen Biomarkes entzündlicher Prozesse für die Risikoprädiktion.<sup>24</sup>

Ein klinisch relevanter Biomarker sollte neben einem zusätzlichen prädiktiven Nutzen weitere Eigenschaften haben: er sollte mittels standardisierter Methoden bestimmbar sein, Aussagen über die gesamte Bevölkerung ermöglichen, für das

klinische Management von Bedeutung sein und ein günstiges Kosten-Nutzen Profil aufweisen.<sup>87</sup> Als wichtiges Kriterium für die klinische Anwendbarkeit wird erachtet, dass eine therapeutische Strategie, die an einem neuen Biomarker ausgerichtet ist, das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse reduziert. Für das CRP wurde dieser Nachweis im JUPITER Trial erbracht.<sup>88,89</sup>

Adipozytokine sind von Zellen des Fettgewebes sezernierte Biomarker der Adipositas.<sup>90</sup> Mit dem Niveau der Fettleibigkeit steigt das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen an.<sup>91</sup> Deshalb könnten Adipozytokine ein Bindeglied zwischen der Adipositas und dem kardiovaskulären Risiko darstellen.<sup>67</sup> Adipozytokine sind in mehrere pathophysiologische Signalwege der Atherothrombose involviert; nach aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen wirken Resistin, Adipsin und Leptin förderlich, Adiponektin protektiv für atherothrombotische Prozesse. Prospektive Daten zur Assoziation dieser Biomarker mit dem Risiko für ISA sind im Gegensatz zur KHK nur begrenzt verfügbar. Vor der Arbeit in PRIME hatte nur eine Studie, die Women's Health Initiative, mehrere Adipozytokine gemeinsam hinsichtlich deren Assoziation mit dem ISA-Risiko evaluiert.<sup>92</sup> Keine der vorangegangenen Studien hat jedoch den Nutzen von Adipozytokinen für die Risikoprädiktion des ISA untersucht. Auch ein Multimarker-Ansatz war zuvor noch nicht für die Prädiktion des ISA-Risikos angewendet worden.

Die Ergebnisse der Arbeit 2 und der Arbeit 3 zu Adipozytokinen und multiplen Biomarkern in der PRIME Studie weisen darauf hin, dass besonders Resistin und E-Selectin, ein Adipozytokin und ein Biomarker der Endothelaktivierung, die Schätzung des 10-Jahres Risikos für ISA bei Männern im mittleren Lebensalter verbessern. Ob die Bestimmung dieser beiden Biomarker auch einen klinischen Nutzen einbringt ist damit jedoch nicht geklärt. Zunächst müssen diese Ergebnisse in anderen Studien bestätigt werden. Zudem stellt sich die Frage nach der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Frauen und nicht-kaukasische Ethnien und damit nach der Möglichkeit, mittels Resistin und E-Selectin Aussagen über die gesamte Bevölkerung zu treffen.<sup>67</sup> Auch muss untersucht werden, ob eine therapeutische Strategie, die sich an Resistin und E-Selectin orientiert, das Risiko für den ISA senkt und ob eine derartige Strategie auch kosteneffizient ist.

Studien zu einem Multimarker-Ansatz für die Prädiktion des kardiovaskulären Risikos haben bisher nur wenige Biomarker identifiziert, die gemeinsam einen zusätzlichen Prädiktivwert haben; und diese Studien haben zumeist nur eine geringe

Verbesserung der Risikoprädiktion auf der Basis klassischer Risikofaktoren gezeigt.<sup>32</sup> Neben neuen Biomarkern im peripheren Blut sind auch genetische Biomarker und Biomarker für bildgebende Verfahren von Interesse für die Risikoprädiktion.<sup>25</sup> Ob eine Kombination dieser Biomarker die Identifikation von Personen mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen im Sinne einer personalisierten Prävention verbessern kann, wird die kardiovaskuläre Forschung der kommenden Jahre zeigen.

### **3.3 Zusammenhänge bei der Kontrolle des Risikofaktors Rauchen**

Mit dem Rauchen aufzuhören und Passivrauch zu vermeiden dürfte in der Sekundärprävention der KHK mindestens ebenso effektiv sein wie jede medikamentöse Therapie.<sup>93</sup> Arbeit 4 zu Passivrauchen und Rauchstopp in EUROASPIRE hat jedoch gezeigt, dass fast jeder vierte Nichtraucher mit einer KHK häufig Passivrauch ausgesetzt ist. Eine häufige Exposition gegenüber Passivrauch zu Hause, am Arbeitsplatz und an anderen Orten war mit einer um 74%, 44% und 37% geringeren Wahrscheinlichkeit für den Rauchstopp assoziiert.

In der Allgemeinbevölkerung hat der European Community Respiratory Health Survey im Jahr 2002 die Häufigkeit des Passivrauchens und den Zusammenhang zwischen Passivrauchen und Rauchstopp untersucht. Durchschnittlich waren in 14 europäischen Ländern, den USA und Australien 25% der Nichtraucher Passivrauch exponiert. Raucher, die zu Hause Passivrauch ausgesetzt waren, hatten eine 55% geringere Wahrscheinlichkeit, mit dem Rauchen aufzuhören; Passivrauch am Arbeitsplatz senkte die Wahrscheinlichkeit für einen Rauchstopp um 31%.<sup>48</sup> Demgegenüber zeigte eine gemeinsame Auswertung von 26 Studien in den USA, Australien, Kanada und Deutschland, dass die Einführung von Rauchverboten am Arbeitsplatz mit einer deutlichen Reduktion der Raucherprävalenz assoziiert war.<sup>94</sup>

Die Ergebnisse der Arbeit in EUROASPIRE bestätigen somit die Erkenntnisse bevölkerungsbasierter Untersuchungen für die Gruppe der Patienten mit KHK.<sup>69</sup> Aufgrund des erhöhten kardiovaskulären Risikos von KHK-Patienten ist die Prävention der Passivrauchexposition in dieser Gruppe besonders wichtig. Neben gesetzlichen Rauchverboten, die sich bei der Schaffung einer rauchfreien Umgebung in öffentlichen Räumen und am Arbeitsplatz als effektiv erwiesen haben,<sup>95</sup> sollten deshalb spezielle Ansätze zur Senkung der Passivrauchexposition von KHK-Patienten zu Hause untersucht werden. Besonders die Einbindung des familiären Umfelds in Maßnahmen

zur Veränderung des Lebensstils dürfte dabei helfen, rauchfreie Räume zu Hause einzuführen und so einen Rauchstopp zu begünstigen.<sup>96</sup>

Aus der Arbeit 5 zur Bereitschaft, mit dem Rauchen aufzuhören, geht hervor, dass ein Viertel der KHK-Patienten in EUROASPIRE, die vor Krankenhausaufnahme geraucht haben, keine Absicht hat, mit dem Rauchen aufzuhören; ein weiteres Sechstel der Patienten überlegt, dies zu tun. DiClemente, Prochaska und Kollegen haben prospektiv gezeigt, dass aktive Raucher in den Stadien der Absichtslosigkeit und Absichtsbildung es seltener versuchen und schaffen, mit dem Rauchen aufzuhören.<sup>97</sup> Das Transtheoretische Modell der Autoren befürwortet therapeutische Maßnahmen, die an den Stadien der Verhaltensänderung ausgerichtet sind; in einer Metaanalyse randomisierter klinischer Studien hat sich jedoch kein Vorteil dieses Therapiemodells gegenüber Standardtherapien gezeigt.<sup>98</sup> Noch nicht berücksichtigt war in dieser Auswertung eine cluster-randomisierte Studie in Zentren für primäre Gesundheitsversorgung, die mit abgestuften Therapiemaßnahmen 50% höhere Abstinenzraten über einen Zeitraum von zwei Jahren erzielt hat.<sup>99</sup> Ob derartige Interventionen bei KHK-Patienten einen Vorteil gegenüber einer herkömmlichen Therapie der Tabakabhängigkeit haben muss noch untersucht werden.

Vorangegangene Studien haben gezeigt, dass Alter, Sozialstatus, Rauchverhalten, gesundheitliche Probleme und Krankheitssymptome mit Stadien der Verhaltensänderung des Rauchens assoziiert sind.<sup>100-103</sup> Die Arbeit in EUROASPIRE ist jedoch die erste multizentrische Studie zur Assoziation sozio-demographischer und klinischer Charakteristika mit der Bereitschaft zum Rauchstopp bei KHK-Patienten. Das Continuation Ratio Model hat dabei eine Modellierung des Voranschreitens in den Stadien der Verhaltensänderung ermöglicht. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass jüngere Patienten, Nichtteilnehmer an Rehabilitationsprogrammen, Patienten mit hohen depressiven Symptomen, Langzeitraucher und Patienten, die Passivrauch exponiert sind, häufiger in niedrigen Stadien der Verhaltensänderung verharren. Klinische Studien zur Untersuchung stadienbasierter Therapiemaßnahmen für den Rauchstopp nach KHK sollten diese Ergebnisse beim Design ihrer Studieninterventionen berücksichtigen.<sup>70</sup>

### **3.4 Zusammenhang von Gefäßerkrankung und Depression im Alter**

Wenige Studien haben bisher den Zusammenhang von Gefäßerkrankung und Depression im Alter prospektiv mittels subklinischer Marker arterieller

Gefäßveränderungen untersucht. Eine Querschnittsstudie in der Rotterdam Study hat gezeigt, dass atherosklerotische Veränderungen im peripheren Gefäßsystem mit einer höheren Prävalenz depressiver Erkrankungen assoziiert sind.<sup>104</sup> Im Längsschnitt konnten diese Ergebnisse jedoch nicht bestätigt werden: über einen Follow-up Zeitraum von sechs Jahren mit einer Zwischenuntersuchung fand sich in der Rotterdam Study kein Zusammenhang zwischen arteriellen Gefäßveränderungen, einschließlich Plaques und Intima-Media-Dicke der Karotis, und dem Risiko für depressive Erkrankungen und Symptome.<sup>105</sup>

Arbeit 6 zu subklinischen arteriellen Gefäßveränderungen und depressiven Symptomen in der 3C Studie vertieft diese vorangegangenen Untersuchungen anhand prospektiver Daten mit insgesamt fünf Untersuchungen über einen Zeitraum von 10 Jahren.<sup>66</sup> Beobachtungsstudien haben wiederholt gezeigt, dass die Höhe depressiver Symptome besonders bei älteren Menschen zeitlich variiert; deshalb ist in dieser Personengruppe eine wiederholte Messung depressiver Symptome über einen längeren Studienzeitraum besonders wichtig.<sup>106,107</sup> Die Intima-Media-Dicke der Karotis war mit einer Progression depressiver Symptome bei beiden Geschlechtern assoziiert, das Vorhandensein von Plaques hat hingegen nur bei Männern das Risiko für hohe depressive Symptome gesteigert. Dies sind erste Studienergebnisse, die die vaskuläre Depressionshypothese mittels Marker subklinischer Gefäßveränderungen bestätigen. Ob der beobachtete Unterschied zwischen Männern und Frauen spezifisch für die untersuchte Studienbevölkerung, auf das Studiendesign zurückzuführen, biologisch bedingt oder ein Zufallsbefund ist sollten zukünftige Studien klären; zudem bleibt zu untersuchen, inwieweit quantitative Maße von Plaques wie deren Oberfläche und Volumen, die diese subklinischen Gefäßveränderungen besser abbilden, prospektiv mit depressiven Symptomen assoziiert sind.<sup>66</sup> In der 3C Studie wurden Episoden einer klinischen Depression bei der Basisuntersuchung zu Beginn der Studie erfasst und in Arbeit 6 ausgeschlossen, während des Beobachtungszeitraums wurden jedoch nur depressive Symptome erhoben; zukünftige Untersuchungen sollten deshalb die beobachteten Studienergebnisse für die klinische Depression verifizieren.

Sollte sich der Zusammenhang zwischen subklinischen Gefäßveränderungen und dem Risiko für depressive Erkrankungen im Alter bestätigen, hätte dies wichtige Implikationen für die kardiovaskuläre Forschung: es würde sich die Frage stellen, ob eine frühe diagnostische Erfassung und therapeutische Behandlung subklinischer Gefäßveränderungen das Risiko für eine vaskuläre Depression senkt. Dies würde

bedeuten, dass ein gemeinsamer Ansatz zur Prävention kardiovaskulärer und depressiver Erkrankungen möglich wäre.<sup>66</sup> So könnten Ressourcen in der klinischen Praxis gebündelt werden, um diesen beiden wichtigen Erkrankungen im Alter wirksam vorzubeugen.<sup>108</sup>

### **3.5 Fazit**

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden neue Ansätze, Determinanten und Zusammenhänge in der Epidemiologie und Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen untersucht. In einer Kohorte von Männern aus der französischen und nord-irischen Allgemeinbevölkerung wurden (1) die Gesamtsterblichkeit vor und nach KHK- und ISA-Ereignissen mit einem einheitlichen Ansatz untersucht und (2) neue Biomarker im peripheren Blut als mögliche Determinanten des ISA-Risikos evaluiert. In einer Stichprobe von KHK-Patienten in Europa wurde der Zusammenhang (3) zwischen Passivrauchen und Rauchstopp und (4) zwischen Patientencharakteristika und der Bereitschaft zum Rauchstopp analysiert. In einer Kohorte älterer Menschen aus der französischen Allgemeinbevölkerung wurde (4) der Zusammenhang zwischen subklinischen Gefäßveränderungen und depressiven Symptomen untersucht. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass (1) die Gesamtsterblichkeit nach Auftreten einer KHK und noch stärker nach ISA deutlich ansteigt, dass (2) neue Biomarker der Adipositas und der Endothelaktivierung die Prädiktion des ISA-Risikos verbessern, dass (3) eine Exposition gegenüber Passivrauch die Wahrscheinlichkeit für den Rauchstopp bei KHK-Patienten herabsetzt, dass (4) sozio-demographische und klinische Charakteristika von KHK-Patienten mit der Bereitschaft zum Rauchstopp assoziiert sind und dass (5) subklinische Gefäßveränderungen bei älteren Personen die Progression depressiver Symptome und das Auftreten ausgeprägter depressiver Symptome begünstigen. Diese Studienergebnisse (1) liefern Argumente für eine Stärkung der Primär- und Sekundärprävention der KHK und des ISA, (2) verwiesen auf die Möglichkeit einer verbesserten Identifikation von Personen mit einem erhöhten ISA-Risiko in der Primärprävention, (3) zeigen mögliche Ansätze auf für eine intensiviertere Kontrolle des Risikofaktors Rauchen in der Sekundärprävention der KHK und (4) bieten weitere Hinweise für einen Zusammenhang zwischen kardiovaskulären und depressiven Erkrankungen im Alter. Somit können die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit neue Ansatzpunkte für die zukünftige Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen bieten und die weitere epidemiologische Forschung stimulieren.

#### 4. Zusammenfassung

Kardiovaskuläre Erkrankungen entstehen häufig auf der Basis subklinischer arterieller Gefäßveränderungen, die aufgrund atherothrombotischer Prozesse zu einer koronaren Herzkrankheit (KHK) oder einem ischämischen Schlaganfall (ISA) führen und in der Folge die kardiovaskuläre und Gesamtsterblichkeit langfristig erhöhen. Entsprechend dieser Entwicklung der Krankheitslast beschäftigt sich diese Arbeit mit der Epidemiologie und Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen und untersucht neue Ansätze, Determinanten und Zusammenhänge in der Allgemeinbevölkerung und in Patientenkollektiven.

In der PRIME Studie (Etude Prospective de l'Infarctus du Myocarde) wurde die Gesamtsterblichkeit vor und nach dem Auftreten einer KHK und eines ISA über einen Zeitraum von 10 Jahren untersucht. Der gewählte einheitliche Ansatz basiert auf einer Unterscheidung zwischen Perioden vor und nach kardiovaskulären Ereignissen innerhalb derselben Studienbevölkerung. Die Ergebnisse zeigen, dass das Auftreten von KHK bzw. ISA das Risiko für Gesamtsterblichkeit in der PRIME Studie um 60% erhöht bzw. verdreifacht.

Im Rahmen der PRIME Studie wurde in einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie der Prädiktwert neuer Biomarker der Hämostase, Inflammation und Endothelaktivierung sowie von Chemokinen und Adipozytokinen für das 10-Jahres Risiko für ISA untersucht. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass von insgesamt 14 neuen Biomarkern, die mögliche Determinanten des kardiovaskulären Risikos sind, ein Biomarker der Endothelaktivierung (E-Selectin) und ein Adipozytokin (Resistin) die Prädiktion des ISA-Risikos verbessern.

Anhand von Daten des EUROASPIRE III Surveys (EUROpean Action on Secondary and Primary Prevention through Intervention to Reduce Events) wurden neue Zusammenhänge bei der Kontrolle des Risikofaktors Rauchen bei KHK-Patienten untersucht. Es zeigte sich, dass Passivrauch exponierte Patienten eine wesentlich geringere Wahrscheinlichkeit haben, mit dem Rauchen aufzuhören. Zudem wurden Patientengruppen identifiziert, deren Bereitschaft zum Rauchstopp besonders eingeschränkt ist.

In der Three-City (3C) Studie wurde die vaskuläre Depressionshypothese getestet, indem der Zusammenhang zwischen subklinischen Gefäßveränderungen und depressiven Symptomen im Alter untersucht wurde. Über einen Zeitraum von 10

Jahren waren Plaques und Intima-Media-Dicke der Halsschlagader mit einer Progression depressiver Symptome bei Männern und Frauen und mit dem Auftreten hoher depressiver Symptome bei Männern assoziiert.

Die Ergebnisse dieser Arbeit liefern Argumente für die Stärkung der Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen, verweisen auf die Möglichkeit einer verbesserten Identifikation von Personen mit einem erhöhten ISA-Risiko in der Primärprävention, zeigen mögliche Ansätze auf für eine intensivierete Kontrolle des Risikofaktors Rauchen in der Sekundärprävention der KHK und bieten Hinweise für einen Zusammenhang zwischen kardiovaskulären und depressiven Erkrankungen im Alter.

## Literaturangaben

1. World Health Organisation. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva: World Health Organisation, 2014.
2. GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators, Murray CJ, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet* 2015; **386**: 2145-91.
3. Kontis V, Mathers CD, Rehm J, et al. Contribution of six risk factors to achieving the 25x25 non-communicable disease mortality reduction target: a modelling study. *Lancet* 2014; **384**: 427-37.
4. Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; **380**: 2197-223.
5. Lenfant C. Shattuck lecture--clinical research to clinical practice--lost in translation? *N Engl J Med* 2003; **349**: 868-74.
6. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003; **290**: 898-904.
7. Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; **282**: 1847-51.
8. Roth GA, Huffman MD, Moran AE, et al. Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. *Circulation* 2015; **132**: 1667-78.
9. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe--epidemiological update 2015. *Eur Heart J* 2015; **36**: 2696-705.
10. Scarborough P, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Rayner M. Trends in coronary heart disease, 1961-2011. London: British Heart Foundation, 2011.
11. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; **123**: 933-44.
12. Pandya A, Gaziano TA, Weinstein MC, Cutler D. More americans living longer with cardiovascular disease will increase costs while lowering quality of life. *Health Aff (Millwood)* 2013; **32**: 1706-14.

13. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 2016; **387**: 1377-96.
14. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011; **378**: 31-40.
15. World Health Organisation. WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2015. Geneva, 2015.
16. Sacco RL, Roth GA, Reddy KS, et al. The Heart of 25 by 25: Achieving the Goal of Reducing Global and Regional Premature Deaths From Cardiovascular Diseases and Stroke: A Modeling Study From the American Heart Association and World Heart Federation. *Circulation* 2016; **130**: e674-90.
17. Prugger C, Wellmann J, Heidrich J, Brand-Herrmann SM, Keil U. Cardiovascular risk factors and mortality in patients with coronary heart disease. *Eur J Epidemiol* 2008; **23**: 731-7.
18. De Bacquer D, Dallongeville J, Kotseva K, et al. Residual risk of cardiovascular mortality in patients with coronary heart disease: the EUROASPIRE risk categories. *Int J Cardiol* 2013; **168**: 910-4.
19. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2016; **133**: e38-e360.
20. Majed B, Montaye M, Wagner A, et al. All-Cause Mortality up to and After Coronary Heart Disease and Stroke Events in European Middle-Aged Men: The PRIME Study. *Stroke* 2015; **46**: 1371-3.
21. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; **24**: 987-1003.
22. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; **117**: 743-53.
23. Keil U, Fitzgerald AP, Gohlke H, Wellmann J, Hense HW. Risikoabschätzung tödlicher Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Die neuen SCORE-Deutschland-Tabellen für die Primärprävention. *Dtsch Arztebl* 2005; **102**: A 1808-12.

24. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; **33**: 1635-701.
25. Wang TJ. Assessing the role of circulating, genetic, and imaging biomarkers in cardiovascular risk prediction. *Circulation* 2011; **123**: 551-65.
26. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011; **473**: 317-25.
27. Blankenberg S, Zeller T, Saarela O, et al. Contribution of 30 biomarkers to 10-year cardiovascular risk estimation in 2 population cohorts: the MONICA, risk, genetics, archiving, and monograph (MORGAM) biomarker project. *Circulation* 2010; **121**: 2388-97.
28. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010; **375**: 132-40.
29. Fibrinogen Studies Collaboration, Danesh J, Lewington S, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA* 2005; **294**: 1799-809.
30. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., D'Agostino RB, Jr., Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008; **27**: 157-72.
31. Ganna A, Reilly M, de Faire U, Pedersen N, Magnusson P, Ingelsson E. Risk prediction measures for case-cohort and nested case-control designs: an application to cardiovascular disease. *Am J Epidemiol* 2012; **175**: 715-24.
32. Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006; **355**: 2631-9.
33. Zethelius B, Berglund L, Sundstrom J, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2107-16.
34. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; **17**: 530-40.

35. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2016; **23**: 636-48.
36. Heuschmann PU, Kircher J, Nowe T, et al. Control of main risk factors after ischaemic stroke across Europe: data from the stroke-specific module of the EUROASPIRE III survey. *Eur J Prev Cardiol* 2015; **22**: 1354-62.
37. Prugger C, Heidrich J, Wellmann J, et al. Trends in cardiovascular risk factors among patients with coronary heart disease: results from the EUROASPIRE I, II, and III surveys in the Münster region. *Dtsch Arztebl Int* 2012; **109**: 303-10.
38. Prugger C, Keil U, Wellmann J, et al. Blood pressure control and knowledge of target blood pressure in coronary patients across Europe: results from the EUROASPIRE III survey. *J Hypertens* 2011; **29**: 1641-8.
39. Bruthans J, Mayer O Jr, De Bacquer D, et al. Educational level and risk profile and risk control in patients with coronary heart disease. *Eur J Prev Cardiol* 2015; **23**: 881-90.
40. Cooney MT, Kotseva K, Dudina A, De Backer G, Wood D, Graham I. Determinants of risk factor control in subjects with coronary heart disease: a report from the EUROASPIRE III investigators. *Eur J Prev Cardiol* 2013; **20**: 686-91.
41. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; **4**: CD003041.
42. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009; **373**: 929-40.
43. Kotseva K, De Bacquer D, Jennings C, et al. Adverse Lifestyle Trends Counter Improvements in Cardiovascular Risk Factor Management in Coronary Patients. *J Am Coll Cardiol* 2015; **66**: 1634-6.
44. Barnoya J, Glantz SA. Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking. *Circulation* 2005; **111**: 2684-98.
45. Heidrich J, Prugger C, Keil U. Passivrauchen. In: Singer M, Batra A, Mann K, eds. *Alkohol und Tabak Grundlagen und Folgeerkrankungen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2011: 51-7.

46. Law MR, Wald NJ. Environmental tobacco smoke and ischemic heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; **46**: 31-8.
47. Raupach T, Schafer K, Konstantinides S, Andreas S. Secondhand smoke as an acute threat for the cardiovascular system: a change in paradigm. *Eur Heart J* 2006; **27**: 386-92.
48. Janson C, Kunzli N, de Marco R, et al. Changes in active and passive smoking in the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 2006; **27**: 517-24.
49. Farkas AJ, Gilpin EA, Distefan JM, Pierce JP. The effects of household and workplace smoking restrictions on quitting behaviours. *Tob Control* 1999; **8**: 261-5.
50. Clinical Practice Guideline Treating Tobacco Use and Dependence 2008 Update Panel Liaisons, and Staff. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *Am J Prev Med* 2008; **35**: 158-76.
51. Prochaska JO, DiClemente CC. Stages and processes of self-change of smoking: toward an integrative model of change. *J Consult Clin Psychol* 1983; **51**: 390-5.
52. Kristeller JL, Rossi JS, Ockene JK, Goldberg R, Prochaska JO. Processes of change in smoking cessation: a cross-validation study in cardiac patients. *J Subst Abuse* 1992; **4**: 263-76.
53. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J* 2006; **27**: 2763-74.
54. Whooley MA, de Jonge P, Vittinghoff E, et al. Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2008; **300**: 2379-88.
55. Gaye B, Prugger C, Perier MC, et al. High level of depressive symptoms as a barrier to reach an ideal cardiovascular health. The Paris Prospective Study III. *Sci Rep* 2016; **6**: 18951.
56. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, et al. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Med* 2013; **10**: e1001547.

57. Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *Lancet* 2005; **365**: 1961-70.
58. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1997; **54**: 915-22.
59. Steffens DC, Krishnan KR, Crump C, Burke GL. Cerebrovascular disease and evolution of depressive symptoms in the cardiovascular health study. *Stroke* 2002; **33**: 1636-44.
60. Godin O, Dufouil C, Maillard P, et al. White matter lesions as a predictor of depression in the elderly: the 3C-Dijon study. *Biol Psychiatry* 2008; **63**: 663-9.
61. Buyck JF, Dufouil C, Mazoyer B, et al. Cerebral white matter lesions are associated with the risk of stroke but not with other vascular events: the 3-City Dijon Study. *Stroke* 2009; **40**: 2327-31.
62. Baldwin RC, O'Brien J. Vascular basis of late-onset depressive disorder. *Br J Psychiatry* 2002; **180**: 157-60.
63. Spence JD. Carotid plaque measurement is superior to IMT Invited editorial comment on: carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis- Yoichi Inaba, M.D., Jennifer A. Chen M.D., Steven R. Bergmann M.D., Ph.D. *Atherosclerosis* 2012; **220**: 34-5.
64. van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DA, Witteman JC. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 2004; **109**: 1089-94.
65. Hollander M, Hak AE, Koudstaal PJ, et al. Comparison between measures of atherosclerosis and risk of stroke: the Rotterdam Study. *Stroke* 2003; **34**: 2367-72.
66. Prugger C, Godin O, Perier MC, et al. Longitudinal association of carotid plaque presence and intima-media thickness with depressive symptoms in the elderly: the three-city study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; **35**: 1279-83.
67. Prugger C, Luc G, Haas B, et al. Adipocytokines and the risk of ischemic stroke: the PRIME Study. *Ann Neurol* 2012; **71**: 478-86.
68. Prugger C, Luc G, Haas B, et al. Multiple biomarkers for the prediction of ischemic stroke: the PRIME study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; **33**: 659-66.

69. Prugger C, Wellmann J, Heidrich J, et al. Passive smoking and smoking cessation among patients with coronary heart disease across Europe: results from the EUROASPIRE III survey. *Eur Heart J* 2014; **35**: 590-8.
70. Prugger C, Wellmann J, Heidrich J, et al. Readiness for smoking cessation in coronary heart disease patients across Europe: Results from the EUROASPIRE III survey. *Eur J Prev Cardiol* 2015; **22**: 1212-9.
71. Chambless L, Keil U, Dobson A, et al. Population versus clinical view of case fatality from acute coronary heart disease: results from the WHO MONICA Project 1985-1990. Multinational MONItoring of Trends and Determinants in CARdiovascular Disease. *Circulation* 1997; **96**: 3849-59.
72. Sivenius J, Tuomilehto J, Immonen-Raiha P, et al. Continuous 15-year decrease in incidence and mortality of stroke in Finland: the FINSTROKE study. *Stroke* 2004; **35**: 420-5.
73. Chen R, McKeivitt C, Rudd AG, Wolfe CD. Socioeconomic deprivation and survival after stroke: findings from the prospective South London Stroke Register of 1995 to 2011. *Stroke* 2014; **45**: 217-23.
74. Muller-Nordhorn J, Wegscheider K, Nolte CH, et al. Population-based intervention to reduce prehospital delays in patients with cerebrovascular events. *Arch Intern Med* 2009; **169**: 1484-90.
75. Stroke Unit Trialists C. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **9**: CD000197.
76. Kurth T, Elkind MS. Comparing hospitals on stroke care: the need to account for stroke severity. *JAMA* 2012; **308**: 292-4.
77. German National Cohort (GNC) Consortium. The German National Cohort: aims, study design and organization. *Eur J Epidemiol* 2014; **29**: 371-82.
78. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; **336**: 973-9.
79. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; **98**: 731-3.

80. Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation* 1997; **96**: 4219-25.
81. Tzoulaki I, Liberopoulos G, Ioannidis JP. Assessment of claims of improved prediction beyond the Framingham risk score. *JAMA* 2009; **302**: 2345-52.
82. Steyerberg EW, Harrell FE, Jr. Prediction models need appropriate internal, internal-external, and external validation. *J Clin Epidemiol* 2016; **69**: 245-7.
83. Emerging Risk Factors C, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N Engl J Med* 2012; **367**: 1310-20.
84. Goff DC, Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; **129**: S49-73.
85. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 2007; **297**: 611-9.
86. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, Gaziano JM, Cook NR. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation* 2008; **118**: 2243-51.
87. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation* 2006; **113**: 2335-62.
88. Ridker PM, Daniel. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. 2008; **359**: 2195-207.
89. de Lorgeril M, Salen P, Abramson J, et al. Cholesterol lowering, cardiovascular diseases, and the rosuvastatin-JUPITER controversy: a critical reappraisal. *Arch Intern Med* 2010; **170**: 1032-6.
90. Pischon T. Use of obesity biomarkers in cardiovascular epidemiology. *Dis Markers* 2009; **26**: 247-63.
91. Gelber RP, Gaziano JM, Orav EJ, Manson JE, Buring JE, Kurth T. Measures of obesity and cardiovascular risk among men and women. *J Am Coll Cardiol* 2008; **52**: 605-15.

92. Rajpathak SN, Kaplan RC, Wassertheil-Smoller S, et al. Resistin, but not adiponectin and leptin, is associated with the risk of ischemic stroke among postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Stroke* 2011; **42**: 1813-20.
93. Mearns BM. Are you a regular passive smoker? *Nat Rev Cardiol* 2010; **7**: 413.
94. Fichtenberg CM, Glantz SA. Effect of smoke-free workplaces on smoking behaviour: systematic review. *BMJ* 2002; **325**: 188.
95. Callinan JE, Clarke A, Doherty K, Kelleher C. Legislative smoking bans for reducing secondhand smoke exposure, smoking prevalence and tobacco consumption. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; **4**: CD005992.
96. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, et al. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008; **371**: 1999-2012.
97. DiClemente CC, Prochaska JO, Fairhurst SK, Velicer WF, Velasquez MM, Rossi JS. The process of smoking cessation: an analysis of precontemplation, contemplation, and preparation stages of change. *J Consult Clin Psychol* 1991; **59**: 295-304.
98. Cahill K, Lancaster T, Green N. Stage-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; **11**: CD004492.
99. Cabezas C, Advani M, Puente D, Rodriguez-Blanco T, Martin C, Group IS. Effectiveness of a stepped primary care smoking cessation intervention: cluster randomized clinical trial (ISTAPS study). *Addiction* 2011; **106**: 1696-706.
100. Wilcox NS, Prochaska JO, Velicer WF, DiClemente CC. Subject characteristics as predictors of self-change in smoking. *Addict Behav* 1985; **10**: 407-12.
101. Clark MA, Hogan JW, Kviz FJ, Prohaska TR. Age and the role of symptomatology in readiness to quit smoking. *Addict Behav* 1999; **24**: 1-16.
102. Dotinga A, Schrijvers CT, Voorham AJ, Mackenbach JP. Correlates of stages of change of smoking among inhabitants of deprived neighbourhoods. *Eur J Public Health* 2005; **15**: 152-9.
103. Boudreaux ED, Hunter GC, Bos K, Clark S, Camargo CA, Jr. Predicting smoking stage of change among emergency department patients and visitors. *Acad Emerg Med* 2006; **13**: 39-47.

104. Tiemeier H, van Dijck W, Hofman A, Witteman JC, Stijnen T, Breteler MM. Relationship between atherosclerosis and late-life depression: the Rotterdam Study. *Arch Gen Psychiatry* 2004; **61**: 369-76.
105. Newson RS, Hek K, Lujendijk HJ, Hofman A, Witteman JC, Tiemeier H. Atherosclerosis and incident depression in late life. *Arch Gen Psychiatry* 2010; **67**: 1144-51.
106. Jorm AF. The epidemiology of depressive states in the elderly: implications for recognition, intervention and prevention. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1995; **30**: 53-9.
107. Pequignot R, Dufouil C, Prugger C, et al. High Level of Depressive Symptoms at Repeated Study Visits and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke over 10 Years in Older Adults: The Three-City Study. *J Am Geriatr Soc* 2016; **64**: 118-25.
108. Thombs BD, de Jonge P, Coyne JC, et al. Depression screening and patient outcomes in cardiovascular care: a systematic review. *JAMA* 2008; **300**: 2161-71.

## Danksagung

Ganz besonders danken möchte ich Prof. Dr. Dr. Tobias Kurth, Institut für Public Health der Charité–Universitätsmedizin Berlin, für die Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit und für wertvolle Anmerkungen und Kommentare.

Ganz herzlich danken möchte ich Prof. Dr. Ulrich Keil, Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin der Universität Münster, für intensive Beratung und stetige Förderung in den vergangenen Jahren.

Besonders danken möchte ich Prof. Dr. Xavier Jouven, Inserm Centre de Recherche U970 und Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, für Unterstützung und Förderung in seiner Forschungsgruppe.

Besonders danken möchte ich PD Dr. Jürgen Wellmann, Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin der Universität Münster, für intensive Beratung und Unterstützung bei statistischen Auswertungen in EUROASPIRE.

Besonders danken möchte ich Dr. Jean-Philippe Empana, Inserm Centre de Recherche U970 und Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, für intensive Betreuung und Unterstützung bei den Arbeiten in der PRIME Studie und der 3C Studie.

Danken möchte Prof. Dr. David Wood und Prof. Dr. Kornelia Kotseva, Imperial College London, und Prof. Dr. Dirk De Bacquer und Prof. Dr. Guy De Baquer, Universität Gent, für Unterstützung in EUROASPIRE.

Danken möchte ich Prof. Dr. Pierre Ducimetière, Université de Paris Sud-XI, und Prof. Dr. Philippe Amouyel, Inserm Centre de Recherche U744, Institute Pasteur de Lille und Université Lille Nord de France, für Unterstützung in der PRIME Studie.

Danken möchte ich Prof. Dr. Christophe Tzourio und Dr. Carole Dufouil, Inserm Centre de Recherche U897 und Université de Bordeaux, für Unterstützung in der 3C Studie.

## Erklärung

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

Hiermit erkläre ich, dass

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

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Unterschrift