

Aus dem Zentrum für Kardiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Zusammenhang zwischen C-reaktivem Protein und der Prävalenz
des kardiovaskulären asymptomatischen Endorganschadens
Ergebnisse der populationsbasierten Gutenberg-Gesundheitsstudie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Jana Aline Blecker
aus Köln

Mainz, 2019

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

08. Dezember 2020

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	- 6 -
Abbildungsverzeichnis	- 7 -
Anhangsverzeichnis.....	- 7 -
Abkürzungsverzeichnis	- 8 -
1. Einleitung und Ziel der Dissertation	- 10 -
2. Literaturdiskussion.....	- 12 -
2.1 Risikofaktoren und Folgen kardiovaskulärer Erkrankungen.....	- 12 -
2.2 Pathogenese der Atherosklerose und Einfluss von Inflammation	- 13 -
2.3 Definition und Bedeutung des asymptomatischen Endorganschadens	- 17 -
2.3.1 Ankle-Brachial-Index.....	- 19 -
2.3.2 Veränderungen an der Arteria carotis	- 20 -
2.3.3 Mikroalbuminurie.....	- 20 -
2.3.4 Linksventrikuläre Hypertrophie	- 21 -
2.4 C-reaktives Protein und asymptomatischer Endorganschaden	- 23 -
2.4.1 C-reaktives Protein und Veränderung des Ankle-brachial Index.....	- 24 -
2.4.2 C-reaktives Protein und Veränderungen an der Arteria carotis.....	- 26 -
2.4.3 C-reaktives Protein und Mikroalbuminurie	- 27 -
2.4.4 C-reaktives Protein und linksventrikuläre Hypertrophie	- 29 -
3. Material und Methoden	- 30 -
3.1 Studiendesign der Gutenberg-Gesundheitsstudie	- 30 -
3.1.1 Studienziele	- 30 -
3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien	- 30 -
3.1.3 Studienpopulation	- 31 -
3.1.4 Rekrutierung der Studienteilnehmer	- 31 -
3.1.5 Ethische Aspekte und Datenschutz.....	- 32 -
3.1.6 Einwilligung zur Studienteilnahme.....	- 32 -
3.1.7 Studienablauf und Durchführung der Untersuchungen.....	- 33 -

3.2 Klinische, apparative und labordiagnostische Methoden	34 -
3.2.1 Allgemeine Vorbereitung der Teilnehmer	34 -
3.2.2 Messung des Blutdrucks	34 -
3.2.3 Echokardiographie	35 -
3.2.4 Sonographie der Karotiden	35 -
3.2.5 Bestimmung des Ankle-brachial Index	36 -
3.2.6 Anthropometrie	37 -
3.2.7 Blutentnahme.....	37 -
3.2.8 Urinprobe	38 -
3.2.9 Laborchemie	38 -
3.3 Statistische Analysen	39 -
3.3.1 Definition des analysierten Kollektivs	39 -
3.3.2 Definition der kardiovaskulären Risikofaktoren.....	39 -
3.3.3 Definition des asymptomatischen Endorganschadens	40 -
3.4 Statistische Methoden.....	41 -
4. Ergebnisse	43 -
4.1 Studienstichprobe	43 -
4.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und asymptomatischer Endorganschaden.-	46 -
4.3 Charakteristika des Studienkollektivs nach Quartilen des C-reaktiven Proteins.....	47 -
4.4 Korrelationen von C-reaktivem Protein und verschiedenen Ausprägungsformen des asymptomatischen Endorganschadens	49 -
4.5 Assoziationen von C-reaktivem Protein und dem asymptomatischen Endorganschaden.....	50 -
4.6 Assoziationen von C-reaktivem Protein und dem asymptomatischen Endorganschaden in Subgruppen.....	52 -
4.7 Receiver-Operating-Characteristics-Analyse: C-reaktives Protein und asymptomatischer Endorganschaden	55 -
4.7.1 C-reaktives Protein als Prä-Screening-Parameter – Youden-Index.....	57 -

4.7.2 C-reaktives Protein als Prä-Screening-Parameter – Literatur-	
Schwellenwert.....	- 58 -
4.7.3 Vier-Felder-Tafeln	- 59 -
5. Diskussion.....	- 61 -
6. Zusammenfassung	- 77 -
7. Literaturverzeichnis	- 79 -
8. Anhang	- 98 -
Danksagung	- 101 -
Lebenslauf	- 102 -

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika der Bevölkerungsstichprobe, geschlechtsspezifisch	- 44 -
Tabelle 2: Charakteristika der Studienstichprobe je nach Vorliegen von asymptomatischem Endorganschaden.....	- 46 -
Tabelle 3: Verteilung der verschiedenen Ausprägungsformen des asymptomatischen Endorganschadens (AOD) bei Personen mit ≥ 1 AOD.....	- 47 -
Tabelle 4: Charakteristika der Studienstichprobe nach Quartilen des C-reaktiven Proteins.....	- 48 -
Tabelle 5: Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten von C-reaktivem Protein und asymptomatischem Endorganschaden in der Studienstichprobe.....	- 50 -
Tabelle 6: Assoziation von C-reaktivem Protein zum asymptomatischen Endorganschaden im logistischen Regressionsmodell.....	- 51 -
Tabelle 7: Logistisches Regressionsmodell: Vergleich von Personen mit und ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	- 53 -
Tabelle 8: Logistische Regressionsmodelle: Subgruppen je nach Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren im Vergleich.....	- 54 -
Tabelle 9: Fläche unter der ROC-Kurve mit 95 %-Konfidenzintervall – Asymptomatischer Endorganschaden und C-reaktives Protein.....	- 55 -
Tabelle 10: Schwellenwert für C-reaktives Protein nach optimalem Sensitivität-Spezifität-Wert (Youden-Index)	- 57 -
Tabelle 11: Standard-Schwellenwert: C-reaktives Protein > 3 mg/l.....	- 59 -
Tabelle 12: Vier-Felder-Tafel für asymptomatischen Endorganschaden mit optimalem Schwellenwert für C-reaktives Protein anhand des Youden-Index.....	- 59 -
Tabelle 13: Vier-Felder-Tafel für Literatur-Schwellenwert für C-reaktives Protein und asymptomatischen Endorganschaden.....	- 60 -
Tabelle 14: Vier-Felder-Tafel für linksventrikuläre Hypertrophie mit optimalem Schwellenwert für C-reaktives Protein anhand des Youden-Index.....	- 60 -

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Deutschlandkarte, Landkreis Mainz-Bingen.....	- 31 -
Abbildung 2: Stad Mainz und Landkreis Mainz-Bingen.....	- 31 -
Abbildung 3: Ausschlusskriterien für die Fragestellung.....	- 43 -
Abbildung 4: C-reaktives Protein in der Studienstichprobe.....	- 45 -
Abbildung 5: ROC Kurven: C-reaktives Protein und asymptomatischer End- organschaden.....	- 56 -

Anhangsverzeichnis

Anhang 1: Spearman-Rangkorrelationen in der Studienstichprobe.....	- 98 -
Anhang 2: Multiple lineare Regression: logarithmiertes C-reaktives Protein..	- 99 -
Anhang 3: Fehlende Werte.....	- 100 -

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria (Arterie)
ABI	Ankle-brachial Index (Knöchel-Arm-Index)
ACR	albumin/creatinine ratio (Albumin-Kreatinin-Quotient)
AGEs	advanced glycation end products
AOD	asymptomatischer Endorganschaden
AUC	area under the curve (Fläche unter der Kurve)
BMI	Body Mass Index
BSA	body surface area (Körperoberfläche)
CAC	coronary artery calcium (Koronarkalk)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
°C	Grad Celsius
cm	Zentimeter
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CVRF	cardiovascular risk factors (kardiovaskuläre Risikofaktoren)
eGFR	estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
g	Gramm
GHS	Gutenberg-Gesundheitsstudie
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDL	High-density-Lipoprotein
IL-6	Interleukin-6
IL-1 β	Interleukin-1-beta
IMT	Intima-media thickness (Intima-Media-Dicke)
IVSd	intraventricular septum in diastole
KI	Konfidenzintervall
kg	Kilogramm
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL	Low-density-Lipoprotein

log	logarithmiert
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
LVIDd	left ventricular inner diameter in diastole
LVM	linksventrikuläre Masse
LVMI	left ventricular mass index
LVPWd	left ventricular end-diastolic posterior wall diameter
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
mg/l	Milligramm pro Liter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
n	Anzahl von Personen
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NPW	negativer prädiktiver Wert
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PPW	positiver prädiktiver Wert
PWV	pulse wave velocity (Pulswellengeschwindigkeit)
RNA	Ribonukleinsäure
ROC	Receiver-Operating-Characteristics
SCORE	Systematic COronary Risk Evaluation
SOP	standard operating procedure (Standardarbeitsanweisung)
WHtR	Waist-to-Height-Ratio (Taille-zu-Größe-Verhältnis)

1. Einleitung und Ziel der Dissertation

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind die häufigste Todesursache in Deutschland.(1) Traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Rauchen, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, arterielle Hypertonie, Adipositas, höheres Alter und eine positive Familienanamnese für Herzinfarkt können allein jedoch nicht vollständig das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses bei einer Person vorhersagen.(2) C-reaktives Protein (CRP) als inflammatorischer Marker wird als möglicher weiterer Risikofaktor diskutiert.(3, 4) Die individuelle Empfindlichkeit für Effekte dieser Risikofaktoren könnte sich widerspiegeln in subklinischer Atherosklerose, und damit eine verbesserte Risikoeinschätzung mit entsprechender Beratung oder Therapie ermöglichen.(5) Zu dieser präklinischen Gefäßschädigung gehören unter anderem Veränderungen an den Halsschlagadern wie Plaques oder eine Vergrößerung der Intima-Media-Dicke, eine Mikroalbuminurie als Zeichen der Nierenschädigung, eine Verringerung des Knöchel-Arm-Index als Zeichen einer Beeinträchtigung der peripheren Arterien sowie eine linksventrikuläre Hypertrophie als Adaptationsmechanismus des Herzens.(6, 7) Diese Formen des asymptomatischen Endorganschadens sind nicht-invasiv messbar und mit dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen assoziiert.(5, 8) In der klinischen Routine erfolgt das Screening auf bereits eingetretenen asymptomatischen Endorganschaden jedoch recht selten, möglicherweise, weil dies für den oft primär dafür zuständigen Hausarzt mit weiterem Aufwand und nicht unerheblichen Kosten verbunden ist.(9, 10)

Ziel dieser Arbeit war deshalb, zu untersuchen, ob ein erhöhtes CRP mit dem Vorliegen des asymptomatischen Endorganschadens in der Bevölkerung zusammenhing und in diesem Sinne als Prädiktor genutzt werden könnte. Da die Gutenberg-Gesundheitsstudie repräsentative Daten für die Bevölkerung in Mainz und der Umgebung Mainz-Bingen liefert, bot sie optimale Voraussetzungen hierfür.

Die CRP-Konzentration sollte in einer kardiovaskulär gesunden Stichprobe der Bevölkerung beschrieben sowie die Assoziation zwischen CRP und den verschiedenen Formen des Endorganschadens bestimmt werden. Die Ergebnisse weiterer Analysen sollten zeigen, ob CRP als effizienter Prädiktor für asymptomatischen Endorganschaden dienen könnte. Die Analysen sollten jeweils zusätzlich in Subgruppen mit und ohne Vorhandensein der traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren erfolgen. Es wurde der Literatur-Schwellenwert für CRP für erhöhtes kardiovaskuläres Risiko verwendet

sowie zum Vergleich ein weiterer Wert, der anhand der vorliegenden Daten die optimale Sensitivität und Spezifität zur Detektion eines asymptomatischen Endorganschadens ermöglichte.

Zum Zeitpunkt der Erstellung der Promotion lag in der Literatur keine repräsentative Studie vor, die den Zusammenhang zwischen CRP und den verschiedenen Formen des asymptomatischen Endorganschadens in der Bevölkerung untersuchte.

Die Daten aus der populationsbasierten Gutenberg-Gesundheitsstudie mit 15 000 Teilnehmern könnten weitere Erkenntnisse zu einem möglichen Zusammenhang zwischen CRP und dem Vorliegen einer oder mehrerer Ausprägungsformen des asymptomatischen Endorganschadens in der Bevölkerung liefern und klären, ob dieser unabhängig von kardiovaskulären Risikofaktoren ist.

2. Literaturdiskussion

2.1 Risikofaktoren und Folgen kardiovaskulärer Erkrankungen

Kardiovaskuläre Erkrankungen spielen seit langem eine große Rolle für Gesundheit und Krankheit in Deutschland und in anderen Industrienationen.(11) Im Jahr 2014 war die häufigste Todesursache mit 38,9 % der Todesfälle in Deutschland auf Erkrankungen des Kreislaufsystems zurückzuführen.(1) Der zugrundeliegende Prozess der meisten kardiovaskulären Erkrankungen, die Atherosklerose, kann zum ischämischen Schlaganfall und über die koronare Herzkrankheit (KHK) zum Myokardinfarkt, zur Herzinsuffizienz und zum plötzlichen Herztod führen.(12, 13) Zahlreiche Risikofaktoren für die Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind bekannt. Die klassischen Risikofaktoren sind arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Nikotinabusus, Diabetes mellitus und Adipositas.(14) Auch Alter und Geschlecht sowie eine positive Familienanamnese für kardiovaskuläre Erkrankungen beeinflussen das kardiovaskuläre Risiko.(15-17) Mit diesen Risikofaktoren werden Risikomodelle errechnet, die zur risikoadaptierten Beratung und gegebenenfalls Therapie eines Patienten dienen.(6) Bekannte „Risk Scores“ sind der Framingham Risk Score für KHK(18), die aktualisierte Version Framingham General Risk Score für kardiovaskuläre Erkrankungen(19), der SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) der European Society of Cardiology (ESC) für das Risiko eines kardiovaskulären Todes(20), der Reynolds Risk Score für kardiovaskuläre Erkrankungen mit Verwendung auch von CRP (21, 22) und speziell für Deutschland der PROCAM-Risk-Score(23) und der SCORE-Deutschland(24).

Sollte das kardiovaskuläre Risiko bei einem Patienten erhöht sein, kann eine individualisierte Beratung zu nichtmedikamentösen protektiven Maßnahmen und gegebenenfalls eine Therapie erfolgen. Die Indikation zur medikamentösen Therapie der arteriellen Hypertonie wird beispielsweise nicht allein anhand der Höhe des Blutdrucks gestellt, sondern es fließen weitere, patientenbezogenen Risikofaktoren mit ein.(7)

2.2 Pathogenese der Atherosklerose und Einfluss von Inflammation

Atherosklerotische Erkrankungen können eine Vielzahl von Organsystemen betreffen: Koronare, zerebrale und periphere Arterien sowie die Aorta sind mögliche Manifestationsorte, an denen es unter anderem zu koronarer Herzerkrankung, Schlaganfall, peripherer arterieller Verschlusskrankheit oder Aortenaneurysmen kommen kann. Es gibt bereits einige identifizierte Ursachen und Risikofaktoren, die die Entstehung und den Progress der Atherosklerose fördern, jedoch finden Studien immer wieder neue, bis dahin unbekannte Pathomechanismen, die diese vielfältigen Erscheinungen beeinflussen.(25)

Bereits in der Jugend können sich in der Intima der Gefäßwände sogenannte *fatty streaks* (Fettstreifen) bilden.(26, 27) Diese entstehen durch Einwanderung und Akkumulation von lipidbeladenen Makrophagen (Schaumzellen). Der Prozess schreitet sukzessive, mit individuell unterschiedlicher Geschwindigkeit, in höherem Alter fort. Mit Fortschreiten der Erkrankung lassen sich glatte Muskelzellen und fibröses Bindegewebe in den Läsionen finden; und sie können kalzifizieren.(27) Die so entstandenen Läsionen werden als atherosklerotische Plaques bezeichnet. Plaques können durch verschiedene Mechanismen klinisch symptomatisch werden. Es gibt stabile Plaques, die durch langsam kontinuierliches Wachstum in fortgeschrittenem Stadium den Blutstrom in das nachfolgende Versorgungsgebiet vermindern. Klinisches Korrelat kann beispielsweise die Karotisstenose sein.(28) Bei instabilen (vulnerablen) Plaques kommt es zur Ruptur der Plaque und Thrombosierung des freiliegenden Materials mit plötzlicher Verminderung der Perfusion des zugehörigen Organs. Instabile Plaques sind häufige Mechanismen der Entstehung von Herzinfarkt oder Schlaganfall.(12, 13) Als weitere pathogenetische Einflüsse bei der Entstehung von Atherosklerose, neben den traditionellen Risikofaktoren Dyslipidämie, arterielle Hypertonie, Rauchen und Diabetes mellitus, werden unter anderem endotheliale Dysfunktion(29), Infektionen(30), immunologische Faktoren und Inflammation(31-34) diskutiert. Die eingewanderten Makrophagen werden durch oxidiertes Low-density-Lipoprotein (LDL) Cholesterin modifiziert und initiieren so zahlreiche inflammatorische Prozesse.(35) Es kommt zur Freisetzung von Zytokinen, Wachstumsfaktoren und vielen weiteren pro-inflammatorischen Substanzen.(36, 37)

Der wohl am meisten untersuchte dieser Entzündungsmarker ist das Akute-Phase-Protein CRP. CRP wird in Hepatozyten gebildet und auf den Stimulus von Interleukin-6

(IL-6) freigesetzt.(38) CRP reagiert mit einer Erhöhung im Serum auf akute und chronische Entzündung.(39) CRP kann Pathogene erkennen und ist an der Beseitigung von abgestorbenen Zellen beteiligt. Dies funktioniert, da CRP an Phosphocholin bindet, das auf nekrotischen oder apoptotischen Zellen und auf manchen Pathogenen zu finden ist. Als Folge aktiviert CRP das Komplementsystem und bindet an Phagozyten, die die beschädigten Zellen beseitigen können.(40)

CRP stellt einen unspezifischen Inflammationsmarker dar, der jedoch sensitiv reagiert.(41) Als Normwerte werden Konzentration von weniger als zehn Milligramm pro Liter (mg/l) angesehen, wobei auch bei einem CRP von weniger als 10 mg/l das metabolische und kardiovaskuläre Risiko erhöht sein kann.(42, 43) Die Verteilung der Werte in der Bevölkerung ist rechtsschief.(44) Im Alter steigt CRP an; bei Frauen ist es im Durchschnitt höher als bei Männern.(45) Unter Kenntnis der Verteilung der Werte innerhalb der Bevölkerung wurde vorgeschlagen, sie anhand des kardiovaskulären Risikos in die Kategorien < 1 mg/l (niedriges Risiko), 1 bis 3 mg/l (durchschnittliches Risiko) und > 3 mg/l (hohes Risiko) einzuteilen.(46) In einer populationsbasierten Studie in den USA lagen etwa 60 % der Werte unter der Grenze von 3 mg/l, 30 % wurden der „Hochrisiko“-Gruppe zwischen 3 und 10 mg/l zugeordnet.(45) Bei einer Konzentration von $\text{CRP} \geq 10$ mg/l geht man von einer relevanten, abklärungsbedürftigen klinischen Entzündung, bei starkem Anstieg am ehesten bakteriell verursacht, aus.(39, 47) Erhöhungen von CRP innerhalb des Normbereichs können durch verschiedene, zum Teil auch nicht klassischerweise „entzündliche“ Zustände bedingt sein, wie unter anderem Rauchen, Adipositas, Insulinresistenz, Periodontitis oder Bluthochdruck.(48) Um die Nuancen von CRP innerhalb des Normbereichs ausreichend genau zu erfassen, wird ein Immunassay benötigt, auf das man sich lange Zeit mit „hochsensitives CRP“ bezog. Dieser Test, der sich anderen, älteren Testverfahren gegenüber durch eine niedrigere Nachweisgrenze unterscheidet, ist heutzutage jedoch Standard und weiträumig verfügbar, sodass der Zusatz „hochsensitiv“ entfallen kann.(49)

Zahlreiche Studien zeigen ein vergrößertes kardiovaskuläres Risiko bei erhöhtem CRP auf.(3, 4) Dies hat auch die ESC in ihren Leitlinien zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen anerkannt. Sie empfiehlt jedoch keine standardmäßige Bestimmung, da Studien keinen ausreichend großen Nutzen zusätzlich zur Bestimmung des kardiovaskulären Risikos mit traditionellen Risikofaktoren feststellen konnten.(6)

Um die These zu testen, dass Inflammation kausal an der Entstehung von Atherosklerose beteiligt ist, wurde untersucht, ob die therapeutische Reduktion von CRP mit einem verbesserten kardiovaskulären Outcome zusammenhängt.

Hierzu wurde in der Cantos-Studie (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study) der Effekt von Canakinumab, einem monoklonalen Antikörper gegen das proinflammatorische Zytokin Interleukin-1 β (IL-1 β), bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse untersucht.(50) In der randomisierten, doppelblinden Studie wurden 10 061 Patienten mit vorangegangenen Herzinfarkt und einer CRP-Konzentration ≥ 2 mg/l im Hinblick auf kardiovaskulären Tod, überlebten Herzinfarkt oder Schlaganfall als Endpunkt untersucht. Dazu wurden die Teilnehmer in vier Arme randomisiert: Sie erhielten Canakinumab alle drei Monate subkutan entweder in einer Dosierung von 50 mg, 150 mg oder 300 mg oder als Placebo. Nach 48 Monaten zeigte sich eine dosisabhängige CRP-Reduktion unter Canakinumab im Vergleich zu Placebo, während die Lipidkonzentration nicht verändert war. Nach einem mittleren Follow-up von 3,7 Jahren trat der primäre Endpunkt der kardiovaskulären Ereignisse mit steigender Canakinumab-Dosis seltener auf. Die Inzidenz von letalen Infektionen war unter Canakinumab jedoch erhöht. In der Gesamtsterblichkeit konnte kein Unterschied festgestellt werden.(50)

Weitere Analysen ergaben, dass ein unter Therapie auf < 2 mg/l reduziertes CRP in der Cantos-Studie mit einer geringeren Gesamtsterblichkeit, weniger kardiovaskulären letalen und nicht letalen Ereignissen einherging als Placebo. Es zeigte sich kein signifikanter Effekt, wenn das CRP unter Therapie ≥ 2 mg/l betrug.(51)

Die Cantos-Studie unterstützt die Inflammationshypothese von kardiovaskulären Erkrankungen durch eine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen nach anti-inflammatorischer Therapie, unabhängig von einer Lipidsenkung.

In einer anderen Studie, der randomisierten, doppelblinden CIRT-Studie (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial) kam niedrig dosiertes Methotrexat als antiinflammatorisches Medikament zum Einsatz.(52) Getestet wurde Methotrexat mit einer Zieldosis von 15-20 mg pro Woche im Vergleich zu Placebo. Eingeschlossen wurden 4738 Patienten mit stattgehabtem Herzinfarkt oder mit einer Mehrgefäß-KHK mit zusätzlich Diabetes mellitus oder metabolischem Syndrom. Alle Teilnehmer erhielten 1 mg Folsäure täglich. Als Endpunkt wurde primär kardiovaskulärer Tod, überlebter Herzinfarkt oder Schlaganfall gewählt und später zusätzlich Hospitalisierung aufgrund eines akuten Koronarsyndroms mit folgender Herzkatheteruntersuchung zur Revaskularisation ergänzt. Nach einem mittleren Follow-up von 2,3 Jahren wurde die Studie abgebrochen: es zeigte sich keine Reduktion von CRP, IL-6 oder IL-1 β oder von kardiovaskulären Ereignissen im Vergleich zu Placebo. Unter Methotrexat kam es jedoch

zu Leberwerterhöhungen, Reduktion der Leukozyten und des Hämatokrits und zu mehr Hautkrebs (ohne Basaliome) als bei Placebo.(52)

Um den therapeutischen Effekt einer Senkung des CRP bezüglich eines therapeutischen oder präventiven Nutzens bei kardiovaskulären Erkrankungen zu begutachten, sind aufgrund der differenten Ergebnisse bei Einsatz von Canakinumab und Methotrexat weitere Studien nötig. Auch kann die Gabe von Canakinumab zur Prävention des Fortschreitens von kardiovaskulären Erkrankungen aufgrund des erhöhten Infektionsrisikos noch nicht empfohlen werden.

2.3 Definition und Bedeutung des asymptomatischen Endorganschadens

Trotz der bekannten und oft beeinflussbaren Risikofaktoren liegt die Lebenszeitprävalenz der KHK in Deutschland bei 40- bis 79-Jährigen immer noch bei 9,3 %.(53) Die Erstmanifestation einer kardiovaskulären Erkrankung ist in nicht wenigen Fällen sowohl bei Frauen als auch bei Männern der plötzliche Herztod.(54, 55) Umso sinnvoller erscheint es, Patienten, die gefährdet sind, ein kardiovaskuläres Ereignis zu entwickeln, früh zu selektieren und ihnen geeignete Präventionsmaßnahmen zukommen zu lassen. In Deutschland gibt es groß angelegte Screening-Programme zur Prävention maligner Erkrankungen wie beispielsweise dem kolorektalem Karzinom oder dem Mamma-Karzinom; die einzige atherosklerotische Erkrankung jedoch, für die derzeit eine Früherkennungsuntersuchung bei asymptomatischen Personen von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen wird, ist eine Ultraschalluntersuchung bei über 65-jährigen Männern zur Früherkennung eines Bauchaortenaneurysmas.(56)

Was neben den traditionellen Risikofaktoren deutlich auf eine kardiovaskuläre Gefährdung hinweist, ist eine bereits messbare subklinische Atherosklerose.(5) Diese ist oft weder Patient noch Arzt bewusst. Das kardiovaskuläre Risiko eines scheinbar kardiovaskulär gesunden Patienten wird von Ärzten oft unterschätzt und dementsprechend keine adäquate Beratung oder Therapie eingeleitet.(57) Jedoch könnte ein Wahrnehmen der beginnenden Atherosklerose zum Umdenken bei Arzt und Patient führen.(58) Heutzutage ist es mit einfachen, nicht invasiven Methoden möglich, atherosklerotische Prozesse bereits in frühen Stadien zu erkennen.(59)

Bei bis zu 84 % der 40-79-jährigen Menschen in Deutschland liegen ein oder mehrere beeinflussbare Risikofaktoren vor, aber längst nicht alle entwickeln einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall.(2) Es muss also außer diesen bekannten Faktoren weitere Mechanismen geben, die die Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung beeinflussen. Die mit großer Erwartung durchgeführte genetische Forschung konnte diese Frage nicht ausreichend beantworten, sodass genetische Tests nicht empfohlen werden.(6) Die subklinische Atherosklerose könnte einen Hinweis auf die individuelle Empfindlichkeit gegenüber den Risikofaktoren geben. So ist, als Ergänzung zur Bestimmung der weit verbreiteten Risikofaktoren, auch ihr tatsächlicher Effekt im Körper darstellbar. Unter Einbeziehung der subklinischen Atherosklerose lässt sich die Risikobestimmung besser an den individuellen gesundheitlichen Zustand eines Menschen

anpassen.(59) Deswegen kann bei bestimmten Patienten, bei denen das kardiovaskuläre Risiko festgestellt werden soll, laut Leitlinien zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen der ESC auch die Suche nach asymptomatischem Endorganschaden (AOD) in Betracht gezogen werden.(6)

Die Indikation für die Bestimmung des kardiovaskulären Risikos ist nach den ESC-Leitlinien gegeben bei Vorliegen eines oder mehrerer der Risikofaktoren Rauchen, hoher Blutdruck, Diabetes mellitus oder Hyperlipidämie, bei positiver Familienanamnese für eine vorzeitige kardiovaskuläre Erkrankung oder für Hyperlipidämie, oder bei weiteren Begleiterkrankungen, die das kardiovaskuläre Risiko erhöhen. Selbst wenn keine bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren vorliegen, kann erwogen werden, bei Männern über 40 Jahren und bei Frauen über 50 Jahren oder bei Eintritt in die Post-Menopause das kardiovaskuläre Risiko zu bestimmen.(6)

Unter dem Begriff asymptomatischer Endorganschaden werden Veränderungen im Körper zusammengefasst, die sich, oft unter Einwirkung der traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren, an Herz, Niere und Blutgefäßen entwickeln und als Zwischenstufe auf dem Weg der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen angesehen werden können.(7, 59) Dazu zählen je nach Definition die linksventrikuläre Hypertrophie (LVH), Mikroalbuminurie, ein verringerter Knöchel-Arm-Index (ABI, *ankle-brachial index*), eine erhöhte Pulswellengeschwindigkeit (PWV, *pulse wave velocity*) und atherosklerotische Befunde in der Bildgebung wie Plaques in der Karotis oder eine vergrößerte Intima-Media-Dicke (IMT, *intima-media thickness*) und der Nachweis von Koronarkalk (CAC, *coronary artery calcium*) in der Computertomographie (CT).(6, 7) Auch wenn noch kein akutes kardiovaskuläres Ereignis stattgefunden hat, geben diese Veränderungen geben Hinweise darauf, dass bereits atherosklerotische Umbauvorgänge im Körper stattgefunden haben.(59)

Bei Vorhandensein von AOD ist das kardiovaskuläre Risiko erhöht, was viele Studien belegen.(5, 60) Auch deswegen erfährt die Suche nach präklinischer Atherosklerose bereits teilweise Anerkennung in den Leitlinien der ESC. Laut Leitlinien zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen aus dem Jahr 2016 können ein Ultraschall der Halsschlagadern zur Detektion von Karotis-Plaques und die Bestimmung des ABI erwogen werden, wenn die bis dahin erhobenen Befunde nah an einer therapeutischen Entscheidungsgrenze liegen. Dies gilt ebenso für die Messung der arteriellen Steifigkeit anhand der PWV und für die Bestimmung von CAC im CT. Nicht empfohlen werden eine Echokardiographie zum Screening auf LVH und die Bestimmung der IMT, da hierfür keine Evidenz für eine verbesserte Risikoklassifikation besteht und Ersteres einen

hohen logistischen Aufwand bedeutet. Ein Test auf Mikroalbuminurie wird nur bei Diabetikern und Hypertonikern empfohlen.(6) Bei letzteren sollte auch ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG), in dem neben Hinweisen auf eine LVH auch weitere Pathologien entdeckt werden können, zur Routinediagnostik gehören. Je nach Befunden kann laut ESC bei arterieller Hypertonie dann auch ein Ultraschall der Karotiden und des Herzens und eine Bestimmung des ABI indiziert sein.(7)

2.3.1 Ankle-brachial Index

Die Risikofaktoren für eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) und damit einen verminderten ABI sind vergleichbar mit denen für andere kardiovaskuläre Erkrankungen und auch die Pathogenese ist ähnlich. Rauchen und Diabetes mellitus sind besonders deutlich mit der pAVK assoziiert.(61, 62) Auch eine arterielle Hypertonie, hohes LDL-Cholesterin und niedriges High-Density Lipoprotein (HDL) Cholesterin gelten als Risikofaktoren.(63, 64) Durch atherothrombotische Gefäßplaques und Stenose der peripheren Arterien wird der Blutfluss zur Peripherie vermindert.(65) Auch eine Vaskulitis oder eine Thrombose aufgrund einer Hyperkoagulabilität können eine pAVK begünstigen.(66) Durch den verminderten Blutfluss kann es zur Ischämie mit konsekutivem Sauerstoffmangel kommen, was typische Symptome wie die Claudicatio verursacht. Aufgrund des höheren Sauerstoffverbrauchs machen sich die Symptome zuerst bei Belastung bemerkbar; in Ruhe ist der Sauerstoffverbrauch geringer und die Symptome klingen ab.(67) Sehr häufig ist eine pAVK jedoch auch asymptomatisch.(68)

Der ABI wird in Ruhe mit Doppler-Ultraschall und einer Blutdruckmanschette gemessen. Der systolische Blutdruckwert des Beins wird geteilt durch den systolischen Wert des Arms. Ergebnisse von $\leq 0,9$ gelten als pathologisch und hinweisend für eine pAVK.(69) Ergebnisse von $> 1,3$ weisen auf schlecht komprimierbare Arterien hin, zum Beispiel verursacht durch Kalzifikation. Dies findet sich häufiger bei Diabetikern. Somit kann ein hoher ABI eine vorliegende pAVK verschleiern.(70)

Unabhängig von Symptomen ist ein ABI von $\leq 0,9$ assoziiert mit einer erhöhten kardiovaskulären und Gesamtmortalität.(71, 72) Studien weisen darauf hin, dass bei ABI-Werten $> 1,3$ das kardiovaskuläre Risiko ebenfalls erhöht ist.(73)

2.3.2 Veränderungen an der Arteria carotis

Traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Rauchen, arterielle Hypertonie, niedriges HDL-Cholesterin, hohes LDL-Cholesterin und Diabetes mellitus sind auch mit der Entstehung einer pathologischen IMT und Plaques in der Karotis assoziiert.(74-77) Die Bildung von Plaques ist ein typischer atherosklerotischer Prozess, mit der Einwanderung von Makrophagen in die Intima, Einlagerung von Lipiden und, mit der Zeit, Bildung einer atherosklerotischen Läsion mit einer fibrösen Kappe und einem lipidhaltigen Kern.(78)

Mit einer Ultraschalluntersuchung der Karotiden lassen sich atherosklerotische Plaques erkennen und die IMT beurteilen. Die IMT kann an der Arteria carotis communis und an der Karotisbifurkation gemessen werden. Als Grenze für den Beginn einer Pathologie gilt eine Dicke von $> 0,9$ mm. Plaques sind definiert als Verdickung der IMT von insgesamt $\geq 1,5$ mm oder als Vorsprung aus der Umgebung von $\geq 0,5$ mm oder > 50 % der danebenliegenden IMT.(7)

Metaanalysen konnten zeigen, dass eine Vergrößerung der IMT mit erhöhtem Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall einhergeht.(79, 80) Auch weisen populationsbasierte Studien darauf hin, dass Karotis-Plaques das Risiko für Schlaganfall und kardiovaskulären Tod erhöhen.(5, 81)

2.3.3 Mikroalbuminurie

Mikroalbuminurie bezeichnet eine vermehrte Ausscheidung von Albumin im Urin. Wenn sich die Permeabilität der glomerulären Membran erhöht, kann Albumin, das normalerweise größtenteils zurückgehalten wird, passieren und wird ausgeschieden und somit im Urin messbar. Hoher Blutdruck und eine hohe Proteinzufuhr können den intraglomerulären Druck erhöhen und über eine verstärkte glomeruläre Permeabilität und Hyperfiltration zu Mikroalbuminurie führen.(82, 83) Bei hohem Blutdruck ist das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System aktiviert, in welchem die Niere eine beträchtliche Rolle spielt. Wird es medikamentös inhibiert, senkt sich nicht nur der Blutdruck, sondern auch die Niere kann sich erholen und die Mikroalbuminurie zurückgehen.(84) Mikroalbuminurie, betrachtet als Zeichen der systemischen Gefäßschädigung, ist auch assoziiert mit einer Endotheldysfunktion, gemessen an verschiedenen Gefäßen des Körpers.(83, 85)

Die Pathogenese der Mikroalbuminurie bei Diabetikern ist besser untersucht als die bei Nicht-Diabetikern. Bei Diabetikern kann, neben anderen mikrovaskulären Komplikationen, eine Mikroalbuminurie durch verschiedene Wechselwirkungen zwischen glykierten Proteinen und Gefäßen entstehen. Die bei der chronischen Hyperglykämie überschüssige Glucose bindet an freie oder Gewebsproteine und kann ihre Funktionen verändern. Es bilden sich sogenannte advanced glycation end products (AGEs), die zu einer Entstehung von Mikroalbuminurie beitragen.(86) Die Hyperglykämie selbst kann Veränderungen an Mesangiumzellen, die wichtig für die Funktion der Niere sind, hervorrufen.(87)

Um die Abhängigkeit der Albuminkonzentration im Urin vom Volumen des Urins bei der Berechnung der Mikroalbuminurie zu umgehen, wird der Quotient von Albumin zu Kreatinin (ACR, *albumin/creatinine ratio*) gebildet. Die Bestimmung von Albumin im 24-Stunden-Urin, was als Goldstandard-Methode beschrieben wurde, ist durch Bildung des Quotienten umgänglich und die ACR aus einer einmaligen Urinprobe als Screening-Methode auch deutlich praktikabler. Die ACR von einmaligen Urinproben zeigen gute Übereinstimmung mit den 24-Stunden-Werten und auch in den Leitlinien der European Society of Hypertension (ESH)/ESC wird diese Vorgehensweise empfohlen.(7, 88) Eine Mikroalbuminurie liegt vor bei einer ACR von 30 – 300 Milligramm pro Gramm (mg/g). Bei Werten > 300 mg/g spricht man von Proteinurie, die bei Vorliegen weiter abgeklärt werden sollte.(89)

Metaanalysen konnten zeigen, dass das Vorliegen einer Mikroalbuminurie mit Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod assoziiert ist.(90, 91)

2.3.4 Linksventrikuläre Hypertrophie

Eine LVH entsteht häufig als Adaptation auf chronisch erhöhten Druck, zum Beispiel bei arterieller Hypertonie. Dabei ist die Nachlast erhöht, woraufhin sich reaktiv die Wanddicke erhöht, um mehr Kraft ausüben zu können. Zusätzlich kann sich die Herzkammer vergrößern.(92) Jedoch wurde auch diskutiert, dass die LVH zuerst bestehen könnte und dann sekundär zu Hypertonie führt.(93, 94) Weiterhin werden das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System sowie genetische Faktoren in Zusammenhang mit LVH gebracht.(95, 96) Bei Herzklappenfehlern wie der Aortenklappenstenose kann sich der Druck im Herzen erhöhen und zu einer LVH führen.(97) Bei der hypertrophen Kardiomyopathie ist das linke Herz ebenfalls vergrößert.(98) Seltene Ursachen für eine

LVH sind eine kardiale Amyloidose, mitochondriale Myopathien und Speichererkrankungen wie Morbus Fabry und Mukopolysaccharidose.(94)

Eine LVH kann mittels EKG oder, sensitiver, mit einem Echokardiogramm erkannt werden. Ein Sokolow-Lyon-Index (S in $V1$ plus R in $V5$) $> 3,5$ mV im EKG beispielsweise weist auf LVH hin.(99) Mit Hilfe der Echokardiographie kann eine genauere Untersuchung des Herzens vorgenommen werden. Sie wird daher auch in den Leitlinien der ESH/ESC beispielsweise als Untersuchung für alle Hypertoniker bei Erstdiagnose der arteriellen Hypertonie empfohlen.(7) Verschiedene Parameter zur differenzierteren Beurteilung des Herzens lassen sich mit der Echokardiographie erfassen, unter anderem auch die linksventrikuläre Masse (LVM). Als LVMI (*left ventricular mass index*), bezogen auf die Körperoberfläche, zeigt sie eine LVH an bei Werten > 95 Gramm/Meter² (g/m^2) bei Frauen beziehungsweise > 115 g/m^2 bei Männern.(100)

LVH stellt einen Risikofaktor für kardiovaskulären Tod dar, was unter anderem die Framingham Heart Study zeigen konnte.(101)

2.4 C-reaktives Protein und asymptomatischer Endorganschaden

Trotz der auch von internationalen Leitlinien anerkannten Wichtigkeit fällt die Suche nach asymptomatischem Endorganschaden in der Praxis oft gering aus.(102) Der Hausarzt, der oft der Verantwortliche für die Bestimmung des kardiovaskulären Risikos ist, muss seinen Patienten zur gründlichen Evaluation der subklinischen Atherosklerose an einen Facharzt überweisen, da in den wenigsten Hausarztpraxen alle dafür notwendigen Untersuchungen möglich sind. Facharzttermine sind jedoch in Deutschland nicht beliebig verfügbar und die komplette Evaluation des Endorganschadens mit weiteren, nicht unerheblichen Kosten für das Gesundheitssystem verbunden.(9, 10) Auch mag die Motivation eines manchen Patienten, zusätzlich zum Besuch beim Hausarzt einen weiteren Termin bei einem spezialisierten Kollegen wahrzunehmen, gering sein. So erscheint es hilfreich, wenn die Patienten bereits im Voraus unterteilt werden könnten nach wahrscheinlichem oder unwahrscheinlichem Vorhandensein von subklinischer Atherosklerose, um so gezielt nur besonders gefährdete Patienten weiter untersuchen zu lassen. CRP könnte dafür ein geeigneter Marker sein, da seine Bestimmung durch in Standard-Labors zur Verfügung stehende Technik schnell, einfach und kostengünstig möglich ist.(103) CRP ist ein Routineparameter bei Verdacht auf Inflammation und somit Ärzten in der Praxis bereits geläufig.

Zahlreiche Studien weisen darauf hin, dass die einzelnen Formen des Endorganschadens jeweils eine Assoziation zu CRP haben. Jedoch gibt es kaum Studien, die CRP und die Gesamtheit des Endorganschadens betrachten und als bevölkerungsbasierte Studien mit großer Teilnehmerzahl angelegt sind.

Die Rotterdam-Studie, eine populationsbasierte Studie mit 7983 Teilnehmern ≥ 55 Jahren, zeigte Assoziationen zwischen der Höhe des CRP und der Anzahl der Plaques in der Karotis sowie dem ABI und der IMT. Auch fanden sich Zusammenhänge zwischen CRP und dem Voranschreiten der subklinischen Atherosklerose mit der Zeit. Das heißt in der Folgeuntersuchung, nach 6,4 Jahren, war bei initial erhöhtem CRP die Anzahl von karotischen Plaques größer als bei initial niedrigem CRP und der ABI niedriger; die Veränderungen der IMT waren jedoch nicht signifikant.(104)

In einer bevölkerungsbasierten Studie (MONICA 10) in Kopenhagen mit 2273 Personen ohne kardiovaskuläre Erkrankungen hatte CRP jedoch weder einen signifikanten Zusammenhang mit der ACR noch mit Karotis-Plaques.(105)

In der Folgeuntersuchung einer dänischen populationsbasierten Studie mit 2028 Teilnehmern ohne vorangegangenen Herzinfarkt oder Schlaganfall und ohne kardiovaskuläre, lipidsenkende oder antidiabetische Behandlung war logarithmiertes (log) CRP assoziiert zu log LVMI und zu log ACR. Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und systolischen Blutdruck blieb die Assoziation zu LVMI erhalten. Die Assoziation von log CRP zu log ACR war schwächer bei 41- bis 51-Jährigen als bei 61- bis 71-Jährigen, von log CRP zu log LVMI jedoch stärker bei den jüngeren. Je mehr atherosklerotische Plaques in der Karotis vorhanden waren, desto höher war auch das CRP.(106)

Eine Familien-basierte Studie mit 1823 Personen in den USA erbrachte keine eindeutigen Ergebnisse für den Zusammenhang von CRP und asymptomatischem Endorganschaden. CRP hatte keine Assoziation zu Plaques in der Karotis, eine negative Assoziation zum ABI nur bei Männern und die Assoziation zur IMT, adjustiert für Alter, verschwand nach Adjustierung für weitere Risikofaktoren.(107)

Eine lineare Regressionsanalyse ergab in einer populationsbasierten Studie mit 1255 Bewohnern der Seychellen, dass CRP zu Mikroalbuminurie assoziiert ist, aber in univariaten und multivariaten Analysen nicht zur IMT, sondern zu kardiovaskulären Risikofaktoren.(108)

In einer Studie mit 1082 Patienten aus China, die unter dem metabolischen Syndrom litten, aber keine kardiovaskulären Erkrankungen hatten, zeigten multiple schrittweise Regressionsanalysen, dass sowohl IMT als auch ACR und LVM signifikant mit CRP korrelierten.(109)

2.4.1 C-reaktives Protein und Veränderung des Ankle-Brachial-Index

Der Einfluss von CRP auf den ABI wurde in zahlreichen Studien untersucht, da ein erniedrigter ABI, als Indikator für eine pAVK, häufig nicht diagnostiziert wird und somit eine andere Methode, die Hinweise auf einen erniedrigten ABI beziehungsweise eine pAVK geben könnte, zur adäquaten Diagnostik der pAVK und daraus folgenden Konsequenzen beitragen könnte.

In der Framingham-Offspring-Kohorte, bei 2800 Personen ohne Claudicatio intermittens oder Gefäßinterventionen, war CRP signifikant zum ABI assoziiert, in einer für kardiovaskuläre Risikofaktoren und -erkrankung sowie der Medikation adjustierten Regressionsanalyse.(110)

Die Analyse der Daten von 6653 Personen ohne klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankung einer multiethnischen Studie in den USA zeigte eine signifikante Assoziation zwischen CRP und einem $ABI \leq 0,9$, adjustiert für demographische und kardiovaskuläre Variablen.(111)

Eine populationsbasierte Studie in Finnland untersuchte 1496 Personen ohne bekannten Diabetes mellitus und ohne kardiovaskuläre Erkrankung, aber mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor. In einer Korrelationsanalyse nach Pearson hatte der ABI eine negative Korrelation zu CRP, bei der die Signifikanz allerdings verschwand, wenn Personen mit einem $CRP > 10 \text{ mg/l}$ aus der Analyse ausgeschlossen wurden.(112)

Eine repräsentative Studie für die US-amerikanische Bevölkerung (National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2002) mit 1161 Teilnehmern ohne Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie oder vorangegangene KHK, Angina pectoris, Herzinfarkt oder Schlaganfall verdeutlichte einen signifikanten umgekehrten Zusammenhang zwischen der Höhe des $\log CRP$ und $\log ABI$ in einer linearen Regressionsanalyse, adjustiert für demographische Variablen und kardiovaskuläre Risikofaktoren.(113)

In einer Studie an 1592 Personen der schottischen Allgemeinbevölkerung, zufällig von elf Hausarztpraxen ausgewählt, war CRP ein Prädiktor für die Veränderung des ABI fünf und zwölf Jahre nach Einschluss in die Studie, adjustiert für Alter und die Höhe des in der ersten Untersuchung gemessenen CRP. Nach weiterer Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren war CRP nur noch für Veränderungen nach zwölf Jahren signifikant.(114)

In Groningen (Niederlande) wurde eine populationsbasierte Studie an 6669 Personen ohne Diabetes, ohne Nierenerkrankungen oder mit Gefäßschädigungen in mehr als einem Organsystem durchgeführt. Erhöhtes CRP ($> 3 \text{ mg/l}$) war assoziiert mit einem $ABI < 0,9$. Auch nach Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren hatte ein erhöhtes CRP ein relatives Risiko von 1,38 für einen pathologischen ABI. Außerdem wurde eine positive Interaktion zwischen CRP, dem Alter und dem Risiko für eine pAVK festgestellt.(115)

Bei einer deutschen Studie mit 3851 älteren Patienten aus dem Landkreis Ebersberg mit einem mittleren Alter von 70,1 Jahren stellte sich CRP als Prädiktor für einen $ABI < 0,9$ heraus, nach Adjustieren für kardiovaskuläre Risikofaktoren und KHK. Auch für die neue Entwicklung eines ABI von $< 0,9$ bei der Verlaufsuntersuchung nach zwei Jahren war CRP prädiktiv.(116)

2.4.2 C-reaktives Protein und Veränderungen an der Arteria carotis

Die Frage nach einem Zusammenhang zwischen CRP und der IMT wurde in zahlreichen Studien untersucht, die auch in Metaanalysen zusammengefasst wurden.

Eine Metaanalyse von populationsbasierten Studien aus dem Jahr 2016 an Personen ohne kardiovaskuläre Erkrankungen zeigte eine Assoziation zwischen höherem log CRP und größerer IMT nach Adjustierung für traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren. Im Längsschnitt war das CRP bei Studienbeginn kein eindeutiger Prädiktor für die Progression der subklinischen Atherosklerose, gemessen an der jährlichen Zunahme der IMT.(117)

Auch eine ältere Metaanalyse aus dem Jahr 2008 hatte schon einen Zusammenhang zwischen CRP und der IMT beschrieben.(118)

In der Framingham-Offspring-Kohorte hatte CRP im höchsten Quartil altersadjustiert eine signifikante Assoziation zu einer höheren IMT.(119) In einer Kohorte ohne vorliegende kardiovaskuläre Erkrankung war log CRP assoziiert zu der maximalen IMT in der Arteria (A.) carotis interna in einem für kardiovaskuläre Risikofaktoren adjustierten Modell, nicht jedoch für die mittlere IMT der A. carotis communis. In diesem Modell war CRP jedoch ein signifikanter Prädiktor für das Vorhandensein von Plaques in der Karotis.(120)

Eine populationsbasierte Studie in den USA an 839 jungen Probanden zwischen 24 und 46 Jahren untersuchte, ob erhöhtes CRP (> 2 mg/l) zu Beginn der Studie einen Zusammenhang hatte mit einer Vergrößerung der IMT bei der Folgeuntersuchung nach durchschnittlich 2,4 Jahren. Die Assoziation von CRP zur Zunahme der IMT war signifikant.(121)

Bei 1111 gesunden Teilnehmern einer australischen populationsbasierten Studie zeigte CRP eine Korrelation sowohl zur IMT als auch zu karotischen Plaques. In einer logistischen Regressionsanalyse, adjustiert für kardiovaskuläre Risikofaktoren, war die Assoziation von CRP zu Plaques jedoch nicht signifikant. CRP hatte auch keine Assoziation zur IMT in der für kardiovaskuläre Risikofaktoren adjustierten linearen Regression.(122)

CRP von > 3 mg/l im Vergleich zu < 1 mg/l hatte eine Assoziation zu karotischen Plaques nur bei Männern in einer Studie in Taiwan, für die bei Hausbesuchen 810 Teilnehmer ohne KHK und Schlaganfall rekrutiert worden waren. Bei Frauen konnte auch bei Verwendung von geschlechtsspezifischen Quartilen keine signifikante Assoziation zu Plaques gefunden werden.(123)

Auch zur Situation in Deutschland gibt es Studien, die zum Teil ebenfalls in die erwähnten Metaanalysen mit eingeflossen sind.

In einer populationsbasierten Studie in Ebersberg mit 2346 Menschen, die 55 Jahre alt oder älter waren, korrelierte CRP mit der IMT zu Beginn der Studie. Die Assoziation von CRP zur IMT war, auch nach dem Adjustieren für weitere Risikofaktoren, signifikant. Das Voranschreiten der subklinischen Atherosklerose, gemessen an der IMT, bis zur Folgeuntersuchung nach etwa zwei Jahren, war mit CRP nur bei Frauen assoziiert. Bei Frauen blieb die Assoziation auch nach Adjustieren für kardiovaskuläre Risikofaktoren und Medikation signifikant.(124) In einer anderen Analyse von Daten dieser Studie war CRP für die Subgruppe von Nicht-Diabetikern nach Adjustierung kein signifikanter Prädiktor für eine Vergrößerung der IMT.(125)

Eine andere deutsche Studie bei 3122 Teilnehmern in Frankfurt fand einen Zusammenhang zwischen höherem CRP und größerer IMT. Dieser verschwand jedoch, wenn die Analyse für kardiovaskuläre Risikofaktoren kontrolliert durchgeführt wurde. Auch konnte keine Korrelation zwischen der Höhe des CRP zu Studienbeginn und der IMT-Veränderung in einer zweiten Untersuchung nach etwa drei Jahren festgestellt werden.(126)

2.4.3 C-reaktives Protein und Mikroalbuminurie

Der Zusammenhang zwischen CRP und der ACR wurde mehrfach bei Patienten mit Diabetes mellitus untersucht, da diese oft eine Mikroalbuminurie und weitere Nierenfunktionsstörungen aufweisen.(127) Einige Studien zeigen jedoch auch die Situation in der allgemeinen Bevölkerung in verschiedenen Teilen der Welt.

Im NHANES 1999-2004, einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe in den USA mit 12 831 Teilnehmern, war CRP in einer logistischen Regression mit Mikroalbuminurie assoziiert.(128) Auch in den Daten von NHANES 2007-2008 korreliert CRP signifikant mit Mikroalbuminurie.(129)

In einer großen chinesischen populationsbasierten Studie mit Daten von 10 313 Personen gab es eine Assoziation zwischen Mikroalbuminurie und höheren Quartilen von CRP. Nach Geschlecht analysiert, war dieser Zusammenhang jedoch nur bei Frauen und nicht bei Männern signifikant ausgeprägt.(130)

In einer populationsbasierten Studie in Japan mit 6453 Teilnehmern ohne Makro- oder Hämaturie, Herzinfarkt oder Schlaganfall erwies sich das CRP-Level als Prädiktor für

Mikroalbuminurie, auch unter Ausschluss von Diabetikern oder Patienten mit antihypertensiver oder lipidsenkender Medikation. Wurden sowohl Patienten mit Diabetes mellitus, als auch solche mit Adipositas ausgeschlossen, war der Zusammenhang zwischen CRP und Mikroalbuminurie nur noch bei Männern signifikant.(131)

Populationsbasierte Daten von 5127 Teilnehmern einer chinesischen, einer indischen und einer malaysischen Kohorte zeigten, dass CRP als dichotome und auch als kontinuierliche Variable mit Mikroalbuminurie assoziiert war, auch nach mehrfachem Adjustieren. In Subgruppenanalysen unter Ausschluss von kardiovaskulär oder anderweitig Erkrankten fand sich die Assoziation ebenfalls.(132)

Verschiedene Ethnien wurden in einer Studie an 6675 kardiovaskulär gesunden Teilnehmern betrachtet. In einer für Geschlecht und Ethnie stratifizierten Analyse besteht eine Assoziation zwischen CRP und der ACR nach multiplen Adjustieren bei afrikanischen Frauen und Männern aller untersuchten Ethnien außer Weißen, nicht jedoch bei weißen Männern und bei weißen, hispanischen und chinesischen Frauen.(133)

In einer Studie mit 598 australischen Aborigines korrelierte Mikroalbuminurie (17 - 249 mg/g für Männer und 25 - 354 mg/g für Frauen) in einem logistischen Regressionsmodell mit CRP.(134)

Die Analyse von Daten der jährlichen Gesundheits-Check-ups von 444 Bewohnern einer Insel in Japan zeigte eine signifikante Korrelation zwischen CRP und Mikroalbuminurie.(135)

In einer populationsbasierten Studie in den Niederlanden, stratifiziert für Alter, Geschlecht und Glukosetoleranzstatus, wurde untersucht, ob erhöhte CRP-Konzentrationen bei 607 Teilnehmern zu höheren ACR-Werten (> 2 mg/mmol) in der Folgeuntersuchung (nach im Durchschnitt 6,1 Jahren) führten. Diese Vermutung wurde durch eine logistische Regression bestätigt. Der Zusammenhang konnte auch für andere Definitionen von Mikroalbuminurie und unter zusätzlichem Ausschluss bestimmter Personengruppen, wie zum Beispiel Menschen mit erhöhter Glukosetoleranz, gezeigt werden.(136)

In einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe mit 6184 Personen aus Lausanne (Schweiz) war log CRP in einer logistischen Regression assoziiert zu Mikroalbuminurie (≥ 2.5 mg/mmol für Männer und ≥ 3.5 mg/mmol für Frauen), auch nach Adjustierung für alle Confounder. Auch mit der ACR als kontinuierliche Variable bestand eine Assoziation zwischen CRP und ACR.(137)

2.4.4 C-reaktives Protein und linksventrikuläre Hypertrophie

CRP korreliert in einigen Studien gut mit meist echokardiographisch bestimmter LVH, jedoch ist die Datenlage nicht eindeutig.

Eine bevölkerungsbasierte Kohortenstudie mit 1564 Patienten, die keine kardiovaskulären oder inflammatorischen Erkrankungen hatten und von sechs Hausärzten stammten, zeigte in einer multiplen Regressionsanalyse, dass CRP signifikant mit LVH (bestimmt durch EKG) assoziiert war. Dies galt sowohl für die gesamte Kohorte, als auch für eine Subgruppe ohne Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom und ohne jegliche Medikation und auch nach Adjustierung für verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren.(138)

In der Framingham-Offspring-Kohorte, bei 2119 Personen ohne kardiovaskuläre Erkrankungen, war CRP nach Adjustierung für Alter und Geschlecht assoziiert zu einer pathologischen Geometrie des linken Ventrikels (konzentrisches Remodeling, exzentrische oder konzentrische Hypertrophie).(139)

In einer populationsbasierten Kohortenstudie mit multiethnischer städtischer Bevölkerung mit 660 Teilnehmern, die keinen Schlaganfall gehabt hatten und mindestens 40 Jahre alt waren, zeigte eine einfache lineare Regressionsanalyse eine signifikante Assoziation zwischen CRP und LVM, auch nach Adjustierung für demographische Faktoren. Mit der weiteren Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren ging die Signifikanz jedoch verloren.(140)

Bei 629 konsekutiven Patienten mit arterieller Hypertonie einer Klinik in Japan, die keine kardiovaskulären Erkrankungen oder chronische Infektionen hatten, war CRP (< 1 mg/l, 1-2 mg/l, > 2 mg/l) in Regressionsmodellen mit Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren beziehungsweise für lipidsenkende Medikation mit LVMI assoziiert.(141)

In einer deutschen populationsbasierten Studie mit 1370 kardiovaskulär offenbar gesunden Personen war CRP bei weiblichen Teilnehmern zu LVM assoziiert, nicht jedoch bei männlichen. Die Assoziation blieb bei Frauen auch nach Adjustierung für Körperoberfläche, Medikation und weitere kardiometabolische Faktoren statistisch signifikant.(142)

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign der Gutenberg-Gesundheitsstudie

3.1.1 Studienziele

Die Gutenberg-Gesundheitsstudie (GHS) ist eine prospektive, observierende, populationsbasierte Studie im Rhein-Main-Gebiet in Deutschland. Sie ist angelegt als monozentrische Kohortenstudie. Das primäre Studienziel betrifft die Forschung an kardiovaskulären Erkrankungen und ihren Risikofaktoren. Auch immunologische, metabolische, pulmologische, psychische, psychosomatische, ophthalmologische und onkologische Fragestellungen sind bei dieser interdisziplinären Studie von Interesse. Mit Hilfe der gewonnenen Erkenntnisse soll die individuelle Risikoabschätzung insbesondere für kardiovaskuläre Erkrankungen verbessert werden. Dazu werden, neben der Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen in der Bevölkerung, auch intermediäre Phänotypen sowie subklinische Ausprägungen untersucht. Es werden Risikofaktoren beispielsweise genetischer, umweltbedingter und psychosozialer Art analysiert und eine Biomaterialbank für molekularbiologische Untersuchungen erstellt.

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Zielpopulation war die Bevölkerung der Stadt Mainz und des Landkreises Mainz-Bingen. Personen im Alter zwischen 35 und 74 Jahren wurden eingeschlossen.

Ausschlusskriterien waren Einschränkungen körperlicher oder psychischer Art, die eine Teilnahme an den Untersuchungen der Studie in Mainz unmöglich machten sowie unzureichende Deutschkenntnisse, da mit diesen Faktoren die Organisation sowie die komplikationslose Durchführung der Studie nicht möglich gewesen wäre.

3.1.3 Studienpopulation

Mithilfe des Einwohnermeldeamtes wurde eine repräsentative Bevölkerungsstichprobe aus der Stadt Mainz und des Landkreises Mainz-Bingen zufällig ausgewählt. Diese Region befindet sich im Rhein-Main-Gebiet im westlichen Deutschland (**Abbildung 1**) (143).

Anfang 2007 waren 397 796 Personen im ausgewählten Studiengebiet beim Einwohnermeldeamt gemeldet. Davon fielen 210 867 Personen in den definierten Altersbereich (35-74 Jahre).(144) Durch Ziehung mehrerer Teilstichproben mit gleichen Ziehungskriterien wurde eine für die Fragestellungen ausreichend große Stichprobe mit 15 000 Personen gebildet.

Es wurde zu gleichen Teilen stratifiziert für Geschlecht (männlich und weiblich), Altersdekaden (35-44 Jahre, 45-54 Jahre, 55-64 Jahre und 65-74 Jahre) und Region (städtische und ländliche Bevölkerung, entsprechend Stadt Mainz und Landkreis Mainz-Bingen) (**Abbildung 2**) (145).



Abbildung 1: Deutschlandkarte, Landkreis Mainz-Bingen rot markiert (143)

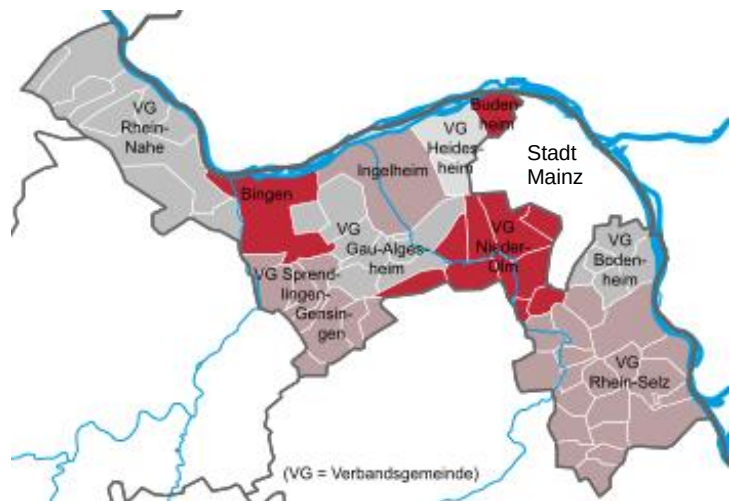


Abbildung 2: Stadt Mainz (weißes Areal) und Landkreis Mainz-Bingen (farbig hinterlegt) (145)

3.1.4 Rekrutierung der Studienteilnehmer

In mehreren vordefinierten Wellen wurden die Personen der Stichprobe postalisch zur Teilnahme an der Studie eingeladen. Sie erhielten mit einem Anschreiben Informationsmaterialien zur GHS. Blieb die Einladung unbeantwortet, erfolgten mehrere standardisierte Anschreiben sowie telefonische Kontaktversuche. Wenn die Kontaktaufnahme trotzdem nicht erfolgreich oder die Teilnahme an der Studie nicht erwünscht

war, wurde ein Non-Responder-Fragebogen mit kostenfreiem Rücksendeumschlag versendet.

3.1.5 Ethische Aspekte und Datenschutz

Die GHS wurde von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz geprüft und erhielt eine positive Begutachtung. Vom Datenschutzbeauftragten der Universitätsmedizin Mainz wurde sie auf die Einhaltung der Bestimmung des Landesdatenschutzgesetzes von Rheinland-Pfalz sowie anderer Vorschriften über den Datenschutz kontrolliert. Die Ziehung der Stichprobe wurde beim Landesdatenschutzbeauftragten des Landes Rheinland-Pfalz beantragt und von ihm genehmigt. Die Studie wurde nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Zur Pseudonymisierung der Daten wurde für alle klinischen Befunde eine Studienidentifikationsnummer angewendet, sowie für die laborchemischen Werte eine davon unabhängige Laboridentifikationsnummer. Aus diesen Nummern ist kein Rückschluss auf persönliche Daten wie beispielsweise das Geburtsdatum möglich. Die Zuordnung dieser Nummern zu Teilnehmerdaten ist nur der Studienleitung und speziellen Studienmitarbeitern möglich.

Alle Studienmitarbeiter unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht.

3.1.6 Einwilligung zur Studienteilnahme

Alle Teilnehmer erklärten schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an der GHS, einhergehend mit der Gewinnung von Biomaterialien und zur studieninternen anonymisierten Verwendung der erhobenen Daten. Optional war die Einwilligung möglich für die Weitergabe der Daten an Kooperationspartner der GHS. Bereits im Vorfeld hatten die Teilnehmer eine Informationsbroschüre erhalten und vor Beginn der Studie ein persönliches Gespräch mit einem Mitarbeiter geführt, um eine informierte Entscheidungsfindung zu gewährleisten. Auch bestand die zusätzliche Option, Einverständnis zu geben für einen Abgleich der erhobenen Daten mit dem Krebsregister Rheinland-Pfalz. Ebenfalls separat möglich war die Einwilligung zur Durchführung genetischer Untersuchungen. Die Teilnahme an der gesamten Studie war freiwillig.

3.1.7 Studienablauf und Durchführung der Untersuchungen

Als monozentrische Kohortenstudie wurde die Studie in einem Studienzentrum in der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. Sie ist angelegt als prospektive Beobachtungsstudie, mit einer ausführlichen ersten Untersuchung im Studienzentrum, einem Telefoninterview 2,5 Jahre danach und einer der ersten Untersuchung ähnlichen Folgeuntersuchung nach weiteren 2,5 Jahren (das heißt 5 Jahre nach Studieneinschluss). Die ersten Untersuchungen der Studienteilnehmer fanden zwischen April 2007 und März 2012 statt. Die Folgeuntersuchungen nach 5 Jahren begannen dementsprechend im April 2012 und dauerten bis März 2017 an.

Für die Studie durchliefen die Teilnehmer eine etwa fünfstündige festgelegte Abfolge von standardisierten Untersuchungen im Studienzentrum auf dem Gelände der Universitätsmedizin Mainz. Zu den Untersuchungen zählten Anthropometrie, die Bestimmung der Vitalparameter, Tests zur Funktion des Herzens, der Blutgefäße, der Lunge und der Augen sowie eine venöse Blutentnahme und eine Urinprobe. Die Medikation der Teilnehmer wurde erfasst. Weiterhin wurden strukturierte, computerassistierte persönliche Interviews geführt zu folgenden Themenbereichen: zur medizinischen Anamnese, zur Familien- und Berufsanamnese, zum Gesundheitsverhalten, zum Vorliegen von Krankheiten und klassischen Risikofaktoren, zur sozialen Situation, zur Inanspruchnahme medizinischer Versorgung und Krebsvorsorge, zu Kindern, zu Sport- und Freizeitverhalten, zum Rauchen und Passivrauchen sowie zum Alkoholkonsum. Außerdem wurden geschlechtsspezifische Themen, Feinstaub- und Lärmbelastung, psychisches Wohlbefinden und Umweltfaktoren sowie die häusliche Umgebung erfragt. Mittels Fragebögen wurden weitere Informationen gesammelt zur körperlichen Aktivität, zu sozialen, psychologischen und psychosomatischen Themen, zu Lebensereignissen und zur psychosozialen Belastung am Arbeitsplatz.

Um genetische und molekularbiologische Fragen auch im weiteren Verlauf beantworten zu können, wurde eine Biomaterialbank angelegt. Darin wurden verschiedene Proben gesammelt: Blutplasma und -serum, gewaschene Erythrozyten, isolierte Desoxyribonukleinsäure (DNA) und Ribonukleinsäure (RNA), Zahntaschenabstriche und Urin. Alle Untersuchungen, Interviews und Bestimmungen von Laborwerten wurden nach Standardarbeitsanweisungen (standard operating procedure, SOP) von ausgebildetem medizinischem oder labortechnischem Personal durchgeführt.

3.2 Klinische, apparative und labordiagnostische Methoden

Die im Folgenden näher beschriebenen Untersuchungen waren in dem ausgewählten Kollektiv von besonderem Interesse im Hinblick auf die Fragestellung dieser Arbeit.

3.2.1 Allgemeine Vorbereitung der Teilnehmer

Zur optimalen Vorbereitung für die Studie wurde allen Teilnehmern im Vorfeld ein Merkblatt mit Verhaltensempfehlungen zugeschickt. Die Teilnehmer wurden gebeten, eine gewisse Zeit vor ihrem Termin im Studienzentrum nüchtern zu bleiben: Bei einem Termin vor zwölf Uhr mittags sollten mindestens elf Stunden, bei einem Termin nach zwölf Uhr mindestens fünf Stunden seit der letzten Mahlzeit vergangen sein. Wasser war jedoch erlaubt und alle Medikamente außer vitaminhaltige Präparate sollten wie gewohnt eingenommen werden. Auf eine fettige Mahlzeit sollte in den letzten zwölf Stunden vor der Untersuchung verzichtet werden, ebenso wie auf Sport und Alkohol in den letzten acht Stunden und auf Rauchen in den letzten zwei Stunden vor Studienteilnahme.

3.2.2 Messung des Blutdrucks

Zur Messung des Blutdrucks diente ein automatisches Blutdruckmessgerät (Omron 705CPII (Omron 705IT+Printer9, Omron Japan)). Je nach mit einem Maßband gemessener Größe des Oberarmumfangs kam die entsprechende von drei verschiedenen Manschetten zum Einsatz: 17 – 22 cm, 22 – 32 cm oder 32 – 42 cm. Der Teilnehmer befand sich in sitzender Position und wurde aufgefordert, während dieser gesamten Untersuchung nicht zu sprechen. Die Messergebnisse waren für den Probanden während der Untersuchung nicht einsehbar und wurden ihm erst im Nachhinein mitgeteilt. Nach fünf Minuten der Ruhe erfolgte die erste Messung des Blutdrucks an beiden Armen. Wenn die systolischen Werte der beiden Arme um nicht mehr als 20 Millimeter Quecksilbersäule (mmHg) beziehungsweise die diastolischen Werte um nicht mehr als 15 mmHg voneinander abwichen, wurde im Folgenden am linken Arm gemessen. Falls die Differenz größer war, erfolgten die Messungen immer an beiden Armen. Bei systolischen Werten von > 299 mmHg oder einer Ruheherzfrequenz von weniger als 40 oder mehr als 180 Schlägen pro Minute erfolgte eine manuelle Nachmessung. Eine

zweite und dritte Messung des Blutdrucks fand nach acht beziehungsweise elf Minuten statt. Der Mittelwert dieser beiden letzten Messungen galt als systolischer und diastolischer Ruheblutdruck.

3.2.3 Echokardiographie

Für die Echokardiographie lag der Teilnehmer in Linksseitenlage auf einer Liege, den linken Arm nach oben gehoben und hinter dem Kopf gelagert und den rechten Arm bequem auf der Körperseite. Mit einem Ultraschallgerät (iE33, Philips Medical Systems, Niederlande) wurden am entkleideten Oberkörper mit einem X5-1 Sektorschallkopf (5 bis 1 Megahertz) verschiedene Messungen durchgeführt. Die Schallbedingungen wurden beurteilt und bei ausreichender Qualität unter anderem ein M-Mode-Bild aus Sicht der parasternal langen Achse eingestellt. Anhand dessen wurden, jeweils am Ende der Diastole, folgende Parameter des linken Ventrikels bestimmt, um seine Größe und Geometrie zu beurteilen: der Durchmesser des linken Ventrikels (LVIDd, left ventricular inner diameter in diastole), der Durchmesser der Hinterwand des linken Ventrikels (LVPWd, left ventricular end-diastolic posterior wall diameter in diastole) und der Durchmesser des interventrikulären Septums (IVSd, intraventricular septum in diastole). Die LVM wurde nach den Kriterien der American Society of Echocardiography berechnet:(100)

$$LVM = 0,8 \times \{1,04 [(LVIDd + IVSd) + LVPWd]^3 - LVIDd^3\} + 0,6$$

Die LVH wurde definiert durch eine LVM, indiziert zur Körperoberfläche, > 115 g/m² bei Männern und bei Frauen > 95 g/m².

3.2.4 Sonographie der Karotiden

Die Sonographie der Karotiden wurde mit einem Ultraschallgerät (iE33, Philips Medical Systems, Niederlande) mit einem 11 bis 3 Megahertz Linearschallkopf (38 Millimeter (mm) Breitband) nach den Empfehlungen der Mannheim Intima-Media-Thickness Consensus Conference durchgeführt.(146, 147) Der Teilnehmer lag dafür in Rückenlage,

hatte den Hals entkleidet und den Kopf leicht überstreckt. Die Messung der durchschnittlichen IMT erfolgte automatisch mit einem computergestützten System und EKG-getriggert (Q-Zacke), um eine Messung bei relaxiertem Ventrikel zu gewährleisten. Die IMT wurde ab einem Zentimeter (cm) proximal des Karotisbulbus an beiden Arteriae carotides communes je an der hinteren Wand über die Länge von 1 cm erfasst. Falls sich in diesem Areal eine Plaque befand, wurde proximal der Plaque gemessen. Bei einem Wert von > 0,9 mm wurde die IMT als pathologisch vergrößert gewertet.(6)

Nach vorhandenen Plaques mit einer Mindestgröße von 1,5 mm wurde beidseits in allen darstellbaren Bereichen der Arteriae carotides communes, internae und externae gesucht.

3.2.5 Bestimmung des Ankle-brachial Index

Für die Bestimmung des ABI wurde der Teilnehmer in einem temperierten Raum (23 – 25 Grad Celsius (°C)) aufgefordert, sich entspannt auf den Rücken auf eine Liege zu legen. Die Messungen erfolgten nach den Empfehlungen der Leitlinie der ESC.(148, 149) Zunächst wurde im Liegen und in Ruhe an beiden Armen der systolische Blutdruck bestimmt. Daraufhin wurde am entkleideten Unterschenkel, unterhalb der Wade, eine Blutdruckmanschette angelegt. Mit einem 8-Megahertz Dopplerstift (Elcat, Deutschland) eines Dopplergeräts (Handydop, Elcat, Deutschland) wurde auf dem Fußrücken das Pulssignal der A. dorsalis pedis lokalisiert. Bei deutlich hörbarem Pulssignal wurde die Manschette aufgepumpt, bis der Pulsschlag nicht mehr hörbar war. Dann wurde die Luft abgelassen und der Wert beim ersten wieder hörbaren Pulsschlag zur Berechnung des ABIs verwendet. Auf die gleiche Weise wurde der systolische Blutdruck an der A. tibialis posterior bestimmt. Die Messungen wurden am anderen Bein nach der gleichen Methode wiederholt. Für die Berechnung des ABI wurde der je höhere Wert eines Beins (A. dorsalis pedis oder A. tibialis posterior) dividiert durch den höheren der beiden systolischen Werte des Blutdruckes der Arme:(69, 149)

$$\text{ABI rechts} = \frac{\text{höherer Knöcheldruck rechts}}{\text{höherer systolischer Blutdruckwert der Arme}}$$

$$\text{ABI links} = \frac{\text{höherer Knöcheldruck links}}{\text{höherer systolischer Blutdruckwert der Arme}}$$

Aus den für rechts und links erhaltenen Werten wurde der niedrigere Wert für die weiteren Berechnungen herangezogen. Ab einem Wert von $\leq 0,9$ weist der ABI auf eine pAVK hin.(148)

3.2.6 Anthropometrie

Körpergewicht und -größe wurden ohne Straßenbekleidung sowie ohne Schuhe bestimmt. Die Körpergröße wurde an einer Messlatte (Messstab Seca 220, Seca, Deutschland) auf 0,1 cm genau abgelesen, das Gewicht auf einer digitalen Waage (Seca 862, Seca, Deutschland) auf 0,1 Kilogramm (kg) genau bestimmt.

3.2.7 Blutentnahme

Bei liegendem Teilnehmer wurde nach Möglichkeit in der Ellenbeuge nach mindestens 30 Sekunden Einwirkzeit der Desinfektion venöses Blut entnommen. Falls in der Ellenbeuge keine Vene lokalisiert werden konnte, wurde am Unterarm, an der Hand oder als letzte Wahl am Unterschenkel oder am Fuß Blut abgenommen. Bei Hämatomen, Verbrennungen, Verletzungen oder Hautinfektionen im Bereich der Ellenbeuge wurde ebenfalls eine andere Stelle gewählt. Wenn an einem Arm eine Plegie oder Parese bestand, der Arm bei Dialysepatienten einen Shunt hatte oder eine Lymphadenektomie zum Beispiel bei Brustkrebs vorlag, wurde jeweils der andere Arm zur Blutentnahme gewählt. In einem flachen Winkel von ca. 10-15° wurde die gewählte Vene mit einem Safety-Multifly-Set, 20 G, 200 mm (Wero-Medical, Deutschland), punktiert. Die Routinelabordiagnostik wurde mit einem Teil des entnommenen Blutes am selben Tag im Zentrallabor der Universitätsmedizin Mainz analysiert, sodass die Studienteilnehmer diese Ergebnisse zur weiteren Besprechung mit ihrem Hausarzt mit nach Hause nehmen konnten. Der andere Teil wurde im studieneigenen Probenaufbereitungslabor bei -80 °C eingelagert.

3.2.8 Urinprobe

Die Teilnehmer wurden informiert, wie sie den Mittelstrahlurin in einen dafür vorgesehenen, verschließbaren, beschrifteten Becher geben sollten. Mit einem Teil des Urins wurde eine Urin-Z-Monovette (8,5 Milliliter) befüllt und zur Routinediagnostik ins Zentrallabor geschickt. Der Rest wurde im Probenaufbereitungslabor aliquotiert und für spätere biochemische Analysen bei -80 °C eingelagert.

3.2.9 Laborchemie

Alle in dieser Arbeit verwendeten Laborwerte wurden durch Routine-Untersuchungen am selben Tag der Blutentnahme im Zentrallabor der Universitätsmedizin Mainz bestimmt.

- **Albumin-Kreatinin-Quotient:** Kreatinin im Urin wurde mit einer modifizierten Jaffé-Methode gemessen (Fa. Abbott, USA). Albumin im Urin wurde immunonephelometrisch bestimmt (Siemens, Deutschland).
- **CRP:** Die Messung erfolgte mittels eines immunturbidimetrischen Assays (Fa. Abbott, USA).

3.3 Statistische Analysen

3.3.1 Definition des analysierten Kollektivs

Um die Frage nach einem Zusammenhang von CRP und der Prävalenz des asymptomatischen Endorganschadens zu untersuchen, wurden kardiovaskulär gesunde Individuen aus der untersuchten Bevölkerungsstichprobe ausgewählt. Das heißt, diese Personen gaben an, noch nie an einer KHK, einem Herzinfarkt, einem Schlaganfall, einer transitorischen ischämischen Attacke, einem Vorhofflimmern, einer Herzinsuffizienz oder an einer pAVK erkrankt gewesen zu sein. Aus der Analyse ausgeschlossen wurden Personen, die von einer vorliegenden Krebserkrankung oder Niereninsuffizienz berichteten und solche, bei denen als Hinweis auf eine Nierenfunktionsstörung eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) ≤ 60 Milliliter/Minute/1,73 m² (berechnet mit der Formel der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, *CKD-EPI*) festgestellt wurde. Diabetes mellitus (Hämoglobin A1c (HbA1c) $\geq 6,5$ %, Einnahme antidiabetischer Medikation oder eine berichtete ärztliche Diagnose) galt als weiteres Ausschlusskriterium, da Diabetes mellitus mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko einhergeht und als Äquivalent zur KHK gilt.⁽⁷⁾ Ebenfalls ausgeschlossen wurden Personen mit einer fortgeschrittenen Retinopathie als Äquivalent zu einer kardiovaskulären Erkrankung.⁽⁷⁾ Auch ein CRP von > 10 mg/l galt als Ausschlusskriterium, da es auf eine vorliegende Infektion beziehungsweise eine relevante Begleiterkrankung hindeutet.

3.3.2 Definition der kardiovaskulären Risikofaktoren

- **Arterielle Hypertonie:** Arterielle Hypertonie wurde definiert als systolischer Blutdruck von ≥ 140 mmHg oder diastolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg in Ruhe, eine vom Teilnehmer angegebene ärztliche Diagnose von Bluthochdruck oder die Angabe, in den letzten zwei Wochen eine Medikation gegen Bluthochdruck eingenommen zu haben.
- **Rauchen:** Personen, die angaben, regelmäßig zu rauchen oder innerhalb der letzten sechs Monate mindestens einmal geraucht zu haben, wurden als Raucher gewertet. Personen, die bis vor sechs Monaten geraucht oder vor einem längeren Zeitraum das Rauchen aufgegeben hatten, galten als ehemalige Raucher.

- **Dyslipidämie:** Dyslipidämie war klassifiziert als LDL/HDL-Quotient $> 3,5$, Triglyceride > 150 mg/dl oder die Einnahme lipidsenkender Medikamente.
- **Adipositas:** Adipositas wurde diagnostiziert bei einer Waist-to-Height-Ratio (WHtR, Taille-zu-Größe-Verhältnis) von $> 0,5$. (150-153)
- **Positive Familienanamnese:** Eine positive Familienanamnese für Herzinfarkt oder Schlaganfall wurde diagnostiziert, wenn ein naher Verwandter (Eltern, leibliche Kinder, eigene Geschwister) eine oder beide dieser Erkrankungen in ungewöhnlich jungem Alter gehabt hatte. Dies galt für männliche Verwandte, die mit < 60 Jahren erkrankt waren und für weibliche < 65 Jahren.

3.3.3 Definition des asymptomatischen Endorganschadens

Folgende Befunde, die einen Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko haben können, können laut ESC dem Oberbegriff des asymptomatischen Endorganschadens untergeordnet werden und kommen in dieser Arbeit zur Anwendung(6, 7):

- **LVH:** LVMI (indiziert zur Körperoberfläche) > 115 g/m² Männer und Frauen > 95 g/m²
- **ABI** $\leq 0,9$ (höherer Wert eines Beins dividiert durch den höheren Wert der Arme)
- **Mikroalbuminurie:** ACR > 30 mg/g (89)
- **Plaques:** Vorhandensein von mindestens einer Plaque mit einer Mindestgröße von 1,5 mm in der A. carotis communis, interna oder externa
- **IMT** $> 0,9$ mm

3.4 Statistische Methoden

Im ersten Teil der statistischen Auswertung wurden deskriptive Verfahren zur Beschreibung der Stichprobe gewählt. Im zweiten Teil der statistischen Analyse kamen explorative Verfahren zur Anwendung.

Dichotome Variablen wurden mit der relativen Häufigkeit in Prozent und der absoluten Häufigkeit in Klammern dargestellt. Bei kontinuierlichen Variablen wurde das arithmetische Mittel mit der Standardabweichung angegeben; oder, bei schiefer Verteilung, der Median und die 25%- und 75%-Perzentilen. Fehlende Werte wurden systematisch notiert.

Zur Veranschaulichung der Verteilung von CRP in der Stichprobe wurde eine Dichtekurve dieses Parameters erstellt.

Zur Beschreibung der unterschiedlichen Eigenschaften von Personen mit vorhandenem Endorganschaden im Vergleich zu Personen ohne Endorganschaden wurde die Studienstichprobe in diese beiden Gruppen unterteilt und vergleichend gegenübergestellt.

Die Verteilung der einzelnen Ausprägungsformen von AOD bei Personen mit ≥ 1 AOD wurde aufgezeigt.

Es erfolgte eine Unterteilung der Studienkohorte anhand der CRP-Quartile in vier Gruppen. Die Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren und das Vorhandensein von asymptomatischem Endorganschaden in diesen vier Gruppen wurden aufgezeigt. Weiterhin kam der Jonckheere-Terpstra-Trend-Test in diesen Gruppen zur Anwendung. Er stellt einen nicht-parametrischen Test für einen monotonen Trend, also auch für einen nichtlinearen Trend, dar.

Korrelationen von CRP mit AOD sowie Korrelationen weiterer Variablen untereinander wurden mit dem Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman überprüft und zur Veranschaulichung graphisch dargestellt.

Eine logistische Regressionsanalyse mit CRP als Prädiktor und den verschiedenen Ausprägungsformen des Endorganschadens als abhängigen Variablen (sowohl einzeln und auch als Gesamtheit) wurde für drei verschiedene Modelle durchgeführt:

- Modell 1: univariat
- Modell 2: adjustiert für Alter und Geschlecht
- Modell 3: adjustiert für Alter, Geschlecht und kardiovaskuläre Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Rauchen, Dyslipidämie, Adipositas, positive Familienanamnese für Herzinfarkt und Schlaganfall)

Weiterhin erfolgte eine logistische Regression mit CRP als unabhängiger Variable und der Gesamtheit der AOD als abhängige Variable in verschiedenen Subgruppen nach Adjustierung für Alter und Geschlecht. Die Subgruppenanalysen wurden durchgeführt bei Personen mit traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren im Vergleich zu Personen ohne diese Risikofaktoren. Dabei wurden die Risikofaktoren sowohl insgesamt als auch im Einzelnen betrachtet sowie die p-Werte für mögliche Interaktionen bestimmt.

Zusätzlich wurde eine multivariable lineare Regression mit CRP als abhängiger Variable und AOD sowie kardiovaskulären Risikofaktoren als unabhängigen Variablen durchgeführt.

Zur Bestimmung der diagnostischen Genauigkeit von CRP wurde durch Analyse von ROC-Kurven (Receiver-Operating-Characteristics) die Fläche unter der Kurve (AUC, area under the curve) bestimmt, je bei dem Endorganschaden als Gesamtheit und bei jeder einzelnen Ausprägungsform. Der optimale Schwellenwert für CRP bei Endorganschaden als Gesamtheit und bei den einzelnen Ausprägungsformen des Endorganschadens wurde mit dem Youden Index bestimmt. Mit den erhaltenen Schwellenwerten wurden jeweils Sensitivität- und Spezifitätsanalysen durchgeführt sowie die positiven und negativen prädiktiven Werte bestimmt. Letztgenannte Analysen erfolgten zusätzlich als Vergleich mit dem Literatur-Schwellenwert für CRP von 3 mg/l.(46) Die Verteilung von AOD und CRP in der Bevölkerung wurde anhand von Vier-Felder-Tafeln verdeutlicht. Darin wurden Teilnehmer mit und ohne AOD aufgeteilt nach positivem und negativem CRP. Dafür wurde einerseits der Literatur-Schwellenwert von CRP verwendet, und andererseits der durch den Youden-Index berechnete Wert. Letzteres wurde auch bei Teilnehmern mit und ohne LVH durchgeführt.

Die berechneten p-Werte beziehen sich auf zweiseitige Tests. Sie sind nur zur Veranschaulichung dargestellt. Da dies eine explorative Studie ist, wurde nicht für multiples Testen adjustiert, sondern der p-Wert als kontinuierliches Maß für die Stärke der Evidenz für eine Assoziation verwendet. Aufgrund der großen Anzahl an durchgeführten Tests sollten die p-Werte mit Vorsicht und in Zusammenhang mit Effektschätzern betrachtet werden.

Die statistischen Analysen wurden mit R Version 3.1.1 (R Core Team 2014) durchgeführt. (R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>)

4. Ergebnisse

4.1 Studienstichprobe

Aus der Studienpopulation wurde in der GHS eine Stichprobe von 15010 Personen analysiert. Nach Anwendung der Ausschlusskriterien (vorliegende kardiovaskuläre Erkrankung, Diabetes mellitus, Nierenfunktionsstörung, Krebserkrankung oder Retinopathie, ein CRP-Wert > 10 mg/l sowie fehlende Daten zum Endorganschaden) verblieben 10445 Teilnehmer für die hier dargestellten Analysen (**Abbildung 3**).

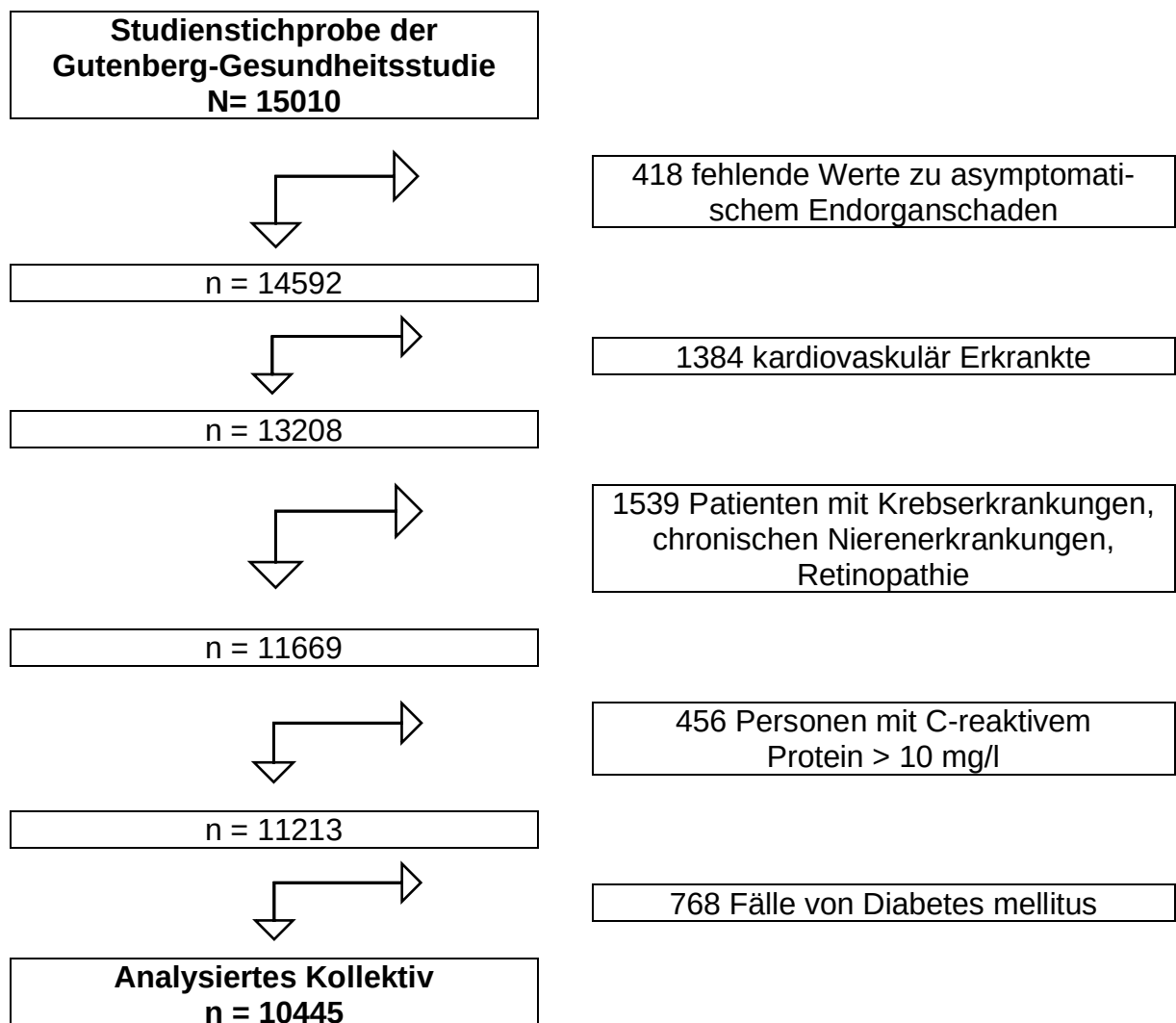


Abbildung 3: Ausschlusskriterien für die Fragestellung

In dem Kollektiv, welches in dieser Arbeit analysierten wurde, war das Geschlechterverhältnis recht ausgeglichen (Männer: 49,2 %) (**Tabelle 1**). Das mittlere Alter betrug etwa 52 Jahre. Minimal weniger Frauen als Männer gaben an zu rauchen; in etwa jeder fünfte Teilnehmer wurde als Raucher gezählt. Arterielle Hypertonie lag bei etwa zwei Fünftel der Frauen sowie knapp der Hälfte der Männer vor. Von Adipositas waren etwa drei Viertel der Männer betroffen, bei den Frauen ca. 15 % weniger. Auch Dyslipidämie fand sich bei Männern um etwa 15 % häufiger; bei Frauen lag eine Dyslipidämie bei rund jeder fünften vor. Von einer positiven Familienanamnese für Herzinfarkt oder Schlaganfall berichteten Frauen geringfügig öfter; insgesamt gab etwa jeder fünfte Teilnehmer eine positive Familienanamnese an.

Der Median des CRP war bei Frauen um 0,2 mg/l höher als bei Männern. AOD fand sich bei knapp der Hälfte der Männer sowie bei etwa zwei von fünf Frauen.

Tabelle 1: Charakteristika der Bevölkerungsstichprobe (Personenanzahl (n) = 10445), geschlechtsspezifisch

	Frauen (n = 5303)	Männer (n = 5142)
Alter (Jahre)	52,9 ± 10,7	52,4 ± 10,5
Rauchen	19,3% (1020)	22,0% (1132)
Arterielle Hypertonie	38,9% (2063)	47,0% (2415)
Adipositas	61,5% (3262)	76,7% (3943)
Dyslipidämie	21,0% (1112)	36,4% (1867)
FA MI/Schlaganfall	22,8% (1210)	19,2% (986)
CRP (mg/l)	1,50 (0,50/2,90)	1,30 (0,50/2,40)
AOD	39,0% (2066)	48,5% (2496)

FA MI: Familienanamnese für Myokardinfarkt, CRP: C reaktives Protein, AOD: asymptomatischer Endorganschaden
Bei kontinuierlichen Variablen ist das arithmetische Mittel mit der Standardabweichung angegeben oder bei schiefer Verteilung der Median und die 25 %- und 75 %-Perzentile. Dichotome Variablen sind mit der relativen Häufigkeit in Prozent und der absoluten Häufigkeit in Klammern dargestellt.

Die Verteilung des CRP war im analysierten Kollektiv rechtsschief (**Abbildung 4**). Die Mehrheit der untersuchten Personen hatte also ein niedriges bis sehr niedriges CRP. Das CRP lag bei 2147 Teilnehmern (20,6 %) über dem Wert von 3 mg/l.

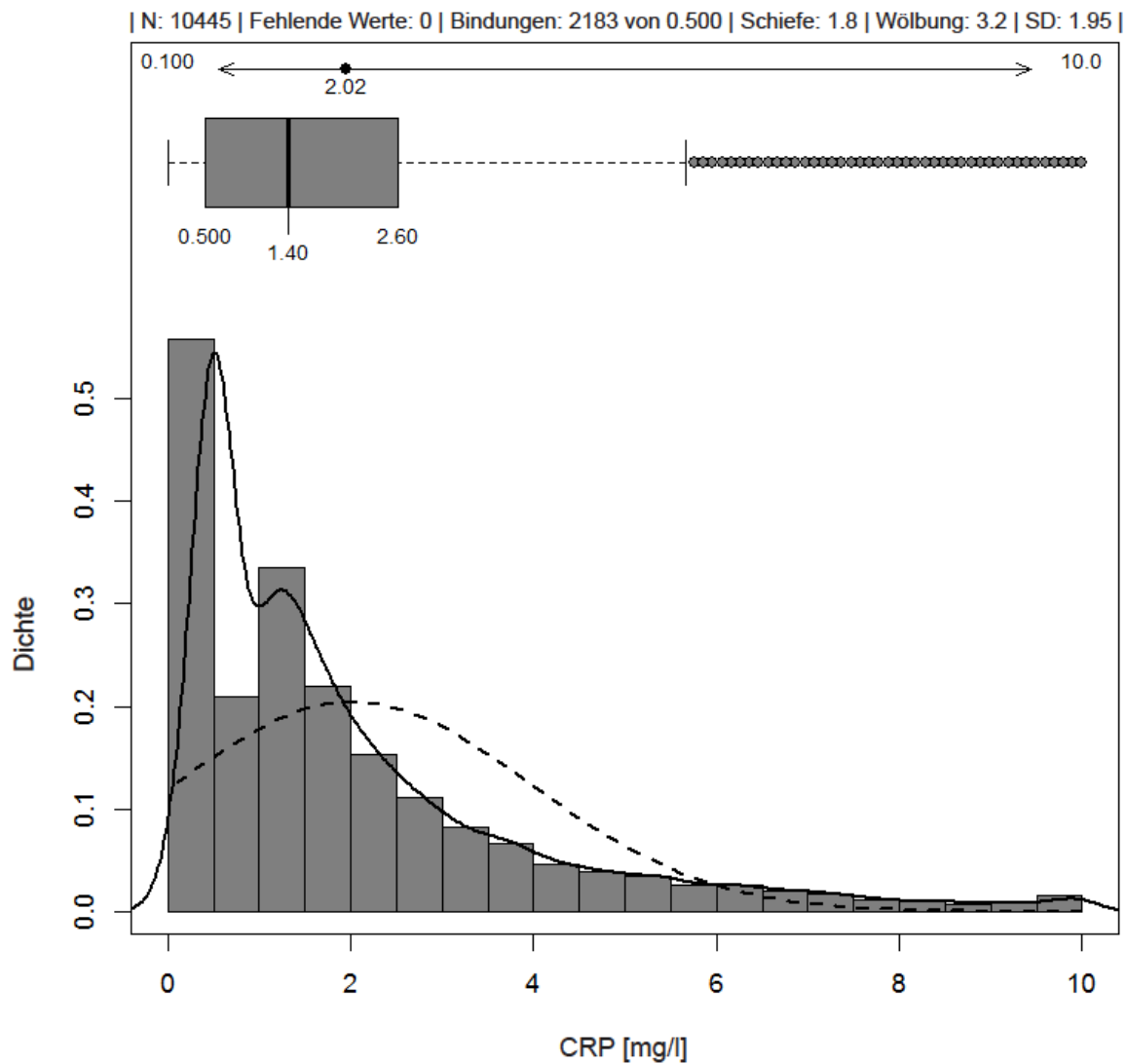


Abbildung 4: C-reaktives Protein in der Studienstichprobe

4.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und asymptomatischer Endorganschaden

Asymptomatischer Endorganschaden fand sich häufiger bei Männern als bei Frauen (**Tabelle 2**). Teilnehmer mit AOD waren durchschnittlich gut neun Jahre älter als Teilnehmer ohne AOD. Rauchen war bei Personen ohne AOD etwas seltener als bei Personen mit AOD. Die Prävalenz von AOD stieg bei Vorliegen von arterieller Hypertonie im Vergleich zu Nicht-Hypertonikern von den kardiovaskulären Risikofaktoren am stärksten an: sie verdoppelte sich nahezu. Adipositas war der häufigste der untersuchten kardiovaskulären Risikofaktoren. Auch dieser Befund war bei Vorhandensein von AOD häufiger, sodass von den Teilnehmern mit AOD etwa 21 % frei von Adipositas waren. Dyslipidämie lag ebenfalls deutlich häufiger bei Personen mit AOD vor als bei solchen ohne; eine positive Familienanamnese für Herzinfarkt oder Schlaganfall nur etwas häufiger. Der Median des CRP war bei Menschen mit AOD um 0,4 mg/l höher als bei Menschen ohne AOD.

Tabelle 2: Charakteristika der Bevölkerungsstichprobe (Personenanzahl (n) = 10445) je nach Vorliegen von asymptomatischem Endorganschaden

	Personen ohne AOD (n = 5883)	Personen mit AOD (n = 4562)
Geschlecht (männlich)	45,0 % (2646)	54,7 % (2496)
Alter (Jahre)	48,6 ± 9,4	57,8 ± 9,9
Rauchen	19,4 % (1143)	22,1 % (1009)
Arterielle Hypertonie	30,6 % (1797)	58,8 % (2681)
Adipositas	61,3 % (3609)	78,9 % (3596)
Dyslipidämie	22,1 % (1301)	36,8 % (1678)
FA MI/Schlaganfall	19,3 % (1137)	23,2 % (1059)
CRP (mg/l)	1,200 (0,500/2,400)	1,600 (0,619/2,900)

AOD: asymptomatischer Endorganschaden, FA MI: Familienanamnese für Myokardinfarkt, CRP: C reaktives Protein

Bei kontinuierlichen Variablen ist das arithmetische Mittel mit der Standardabweichung angegeben oder bei schiefer Verteilung der Median und die 25 %- und 75 %-Perzentile. Dichotome Variablen sind mit der relativen Häufigkeit in Prozent und der absoluten Häufigkeit in Klammern dargestellt.

Bei den Personen, die AOD aufwiesen, war die am häufigsten vorliegende Form des AOD das Vorhandensein von Karotisplaques bei fast vier von fünf Teilnehmern (**Tabelle 3**). Am zweithäufigsten fand sich eine LVH. Von Mikroalbuminurie oder einem verringerten ABI war nur rund jeder zehnte Teilnehmer betroffen. Eine pathologische IMT betraf etwa jeden 13. Teilnehmer.

Tabelle 3: Verteilung der verschiedenen Ausprägungsformen des asymptomatischen Endorganschadens (AOD) bei Personen mit ≥ 1 AOD (n = 4562)

ABI $\leq 0,9$	9,4 % (427)
IMT > 0,9 mm	7,4 % (336)
Plaques	79 % (3570)
Mikroalbuminurie	10,7 % (484)
LVH	22,0 % (999)

Relative Häufigkeit in Prozent, absolute Häufigkeit in Klammern.
AOD: asymptomatischer Endorganschaden, ABI: Ankle-brachial Index, IMT: Intima-Media-Dicke, LVH: linksventrikuläre Hypertrophie

4.3 Charakteristika des Studienkollektivs nach Quartilen des C-reaktiven Proteins

Im Folgenden wurde die Stichprobe anhand der Quartile des CRP im analysierten Kollektiv untersucht. Die Quartile unterteilten sich wie folgt: Bereiche von < 0,5 mg/l, 0,5 bis < 1,4 mg/l, 1,4 bis < 2,6 mg/l und 2,6 bis 10 mg/l.

Personen mit CRP-Werten im höchsten Quartil waren zu mehr als der Hälfte weiblich, wobei das Geschlechterverhältnis in den ersten drei Quartilen noch recht ausgeglichen war (**Tabelle 4**). Es zeigte sich, dass sich die traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren höheres Alter, Adipositas, Rauchen, arterielle Hypertonie und Dyslipidämie insgesamt tendenziell häufiger bei Personen mit CRP-Werten in höheren Quartilen fanden. Nur eine positive Familienanamnese für Herzinfarkt oder Schlaganfall war recht gleichmäßig über alle CRP-Quartile verteilt.

Tabelle 4: Charakteristika der Studienstichprobe nach Quartilen des C-reaktiven Proteins (n = 10445)

	1. Quartil	2. Quartil	3. Quartil	4. Quartil	p-Wert*
CRP:	< 0,5 mg/l (n = 2917)	0,5 - < 1,4 mg/l (n = 2537)	1,4 - < 2,6 mg/l (n = 2398)	2,6 – 10 mg/l (n = 2593)	
Kardiovaskuläre Risikofaktoren					
Geschlecht (m)	50,9% (1486)	52,9% (1341)	50,4% (1208)	42,7% (1107)	< 0,0001
Alter (Jahre)	50,9±10,2	52,2±10,7	53,9±10,6	53,8±10,6	< 0,0001
Rauchen	17,1% (497)	18,5% (468)	21,9% (525)	25,5% (662)	< 0,0001
Arterielle Hypertonie	32,0% (933)	40,3% (1023)	47,4% (1137)	53,5% (1385)	< 0,0001
Adipositas	48,5% (1416)	67,4% (1709)	78,4% (1881)	84,9% (2199)	< 0,0001
Dyslipidämie	20,8% (606)	28,1% (712)	32,7% (782)	33,9% (879)	< 0,0001
FA MI/Schlaganfall	21,4% (623)	20,4% (517)	20,2% (485)	22,0% (571)	0,63
Endorganschaden					
ABI ≤ 0,9	3,7% (108)	3,4% (87)	3,9% (93)	5,4% (139)	< 0,01
IMT > 0,9 mm	2,7% (78)	2,7% (68)	3,9% (93)	3,7% (97)	< 0,01
Plaques	27,0% (787)	32,5% (819)	40,5% (964)	38,7% (1000)	< 0,0001
Mikroalbuminurie	3,0% (87)	3,9% (98)	5,3% (127)	6,7% (172)	< 0,0001
LVH	7,1% (207)	9,7% (246)	9,7% (233)	12,1% (313)	< 0,0001
Summe verschiedener Ausprägungsformen des Endorganschadens					
0	64,0% (1853)	60,0% (1497)	51,5% (1217)	51,5% (1316)	
1	31,6% (915)	32,2% (804)	39,3% (930)	36,2% (923)	
2	4,0% (116)	7,0% (174)	8,3% (196)	10,6% (271)	
3	0,4% (11)	0,7% (18)	0,8% (19)	1,6% (42)	
4	0% (0)	0,1% (2)	0,1% (2)	0,0% (1)	
AOD ≥ 1	36,5% (1064)	41,0% (1040)	49,2% (1181)	49,2% (1277)	< 0,0001
* Test auf Trend nach Jonckheere-Terpstra					
CRP: C-reaktives Protein, m: männlich, FA MI: Familienanamnese für Myokardinfarkt, ABI: Ankle-brachial Index, IMT: Intima-Media-Dicke, LVH: linksventrikuläre Hypertrophie, AOD: asymptomatischer Endorganschaden					
Bei kontinuierlichen Variablen ist das arithmetische Mittel mit der Standardabweichung angegeben. Dichotome Variablen sind mit der relativen Häufigkeit in Prozent und der absoluten Häufigkeit in Klammern dargestellt.					

Personen mit CRP-Wert im höchsten Quartil waren im Vergleich zum niedrigsten Quartil etwa drei Jahre älter. In höheren CRP-Quartilen fanden sich mehr Raucher, sodass im höchsten Quartil ein Viertel der Personen Zigaretten konsumierte. Auch die Prävalenz von arterieller Hypertonie stieg über die Quartile stark an: Im vierten im Vergleich zum ersten Quartil fanden sich mit 21,5 % mehr Hypertoniker. Adipositas als häufigster kardiovaskulärer Risikofaktor fand sich schon im niedrigsten Quartil bei fast

der Hälfte der Teilnehmer; im höchsten Quartil waren nur noch etwa 15 % normalgewichtig. Von Dyslipidämie war im ersten CRP-Quartil etwa jeder Fünfte betroffen, im vierten dann schon etwa ein Drittel der Teilnehmer. Die positive Familienanamnese für Herzinfarkt oder Schlaganfall zeigte keinen statistisch auffälligen Trend in Zusammenhang mit den CRP-Quartilen.

Die einzelnen Ausprägungsformen des Endorganschadens waren in der analysierten Studienstichprobe ebenfalls tendenziell häufiger, je höher das CRP-Quartil war. Der häufigste Endorganschaden war mit großem Abstand der Befund von Karotis-Plaques. Die anderen Ausprägungsformen des Endorganschadens bewegten sich überwiegend im einstelligen Prozentbereich, wobei die LVH noch am häufigsten vertreten war. Die Häufigkeiten eines pathologischen ABI und einer IMT über der Norm stiegen mit höheren CRP-Quartilen an, wobei die Relevanz für den Trend bei diesen beiden AOD weniger stark ausgeprägt war als bei den anderen AOD. Diese beiden Befunde waren insgesamt sehr selten. Auch die Prävalenz von Plaques stieg mit den Quartilen um knapp 12 %. Mikroalbuminurie lag im höchsten Quartil mehr als doppelt so häufig vor wie im ersten Quartil. LVH fand sich im vierten Quartil um 5 % häufiger als im ersten Quartil.

Auch das generelle Vorliegen von AOD war in höheren CRP-Quartilen häufiger als in niedrigen. Bei den meisten Teilnehmern fand sich jedoch kein AOD, am zweithäufigsten war das Vorliegen nur einer Form des AOD. Zwei oder mehr Ausprägungsformen von AOD traten nicht häufig auf, am häufigsten jedoch noch im vierten CRP-Quartil, wo sich zwei Formen von AOD noch bei rund jedem 10. Teilnehmer fanden.

4.4 Korrelationen von C-reaktivem Protein und verschiedenen Ausprägungsformen des asymptomatischen Endorganschadens

In der Spearman-Rangkorrelation hing CRP nur schwach mit der IMT zusammen (**Tabelle 5**). Korrelationen von CRP mit dem ABI, der ACR und der LVM/Körperoberfläche (BSA, *body surface area*) waren noch geringer ausgeprägt.

Die Korrelationen sind zur Verbildlichung im Anhang graphisch dargestellt (**Anhang 1**). Dort fand sich auch eine Korrelation der IMT mit dem Alter. Die weiteren Parameter (ABI, ACR, LVM/BSA sowie IMT) korrelierten untereinander nur schwach oder gar nicht.

Tabelle 5: Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten von C-reaktivem Protein und asymptomatischem Endorganschaden in der Studienstichprobe (n= 10445)

	CRP (mg/L)	ABI	IMT (mm)	ACR (mg/g)	LVM/BSA (g/m ²)
CRP (mg/l)	1,0	-0,025	0,13	0,0045	0,036
ABI	-0,025	1,0	0,019	-0,017	0,051
IMT (mm)	0,13	0,019	1,0	0,0100	0,22
ACR (mg/g)	0,0045	-0,017	0,0100	1,00	-0,085
LVM/BSA (g/m²)	0,036	0,051	0,22	-0,085	1,00

CRP: C-reaktives Protein, ABI: Ankle-brachial Index, IMT: Intima-Media-Dicke, ACR: Albumin-Kreatinin-Quotient, LVM: linksventrikuläre Masse, BSA: Körperoberfläche

4.5 Assoziationen von C-reaktivem Protein und dem asymptomatischen Endorganschaden

In mehreren logistischen Regressionsmodellen fanden sich verschiedene Assoziationen zwischen CRP und AOD insgesamt sowie einzelnen Ausprägungsformen des AOD. Die Regressionen erfolgten stets in drei verschiedenen Modellen, wobei in Modell 1 nicht adjustiert wurde, in Modell 2 für Alter und Geschlecht und in Modell 3 wurde neben Alter und Geschlecht zusätzlich adjustiert für arterielle Hypertonie, Rauchen, Dyslipidämie, Adipositas und positive Familienanamnese für Herzinfarkt oder Schlaganfall.

Es zeigte sich, dass ein erhöhter CRP-Wert mit dem Vorhandensein von AOD allgemein assoziiert war, auch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren (**Tabelle 6**).

Wurde der ABI allein untersucht, hatte auch er einen relevanten Zusammenhang mit CRP, unabhängig von kardiovaskulären Risikofaktoren.

Im nicht adjustierten Modell für CRP und vergrößerte IMT fand sich eine relevante Assoziation dieser beiden Parameter. Nach Adjustierung für Alter und Geschlecht sowie für kardiovaskuläre Risikofaktoren ging die Relevanz für diese Assoziation jedoch verloren.

CRP war im nicht adjustierten sowie im für Alter und Geschlecht adjustierten Regressionsmodell mit dem Vorhandensein von Karotis-Plaques assoziiert. Nach Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren wurde dieser Zusammenhang abgeschwächt.

Tabelle 6: Assoziation von C-reaktivem Protein zum asymptomatischen Endorganschaden im logistischen Regressionsmodell

	Odds Ratio	95 %- Konfidenzintervall	p-Wert
AOD			
Modell 1 (n = 10445)	1,094	1,073 - 1,116	< 0,0001
Modell 2 (n = 10445)	1,083	1,059 - 1,108	< 0,0001
Modell 3 (n = 10417)	1,038	1,014 - 1,063	< 0,01
ABI ≤ 0,9			
Modell 1 (n = 10445)	1,093	1,045 - 1,140	< 0,0001
Modell 2 (n = 10445)	1,083	1,035 - 1,131	< 0,001
Modell 3 (n = 10391)	1,072	1,022 - 1,122	< 0,01
IMT > 0,9 mm			
Modell 1 (n = 10442)	1,068	1,015 - 1,122	< 0,01
Modell 2 (n = 10442)	1,047	0,990 - 1,105	0,099
Modell 3 (n = 10414)	1,012	0,954 - 1,071	0,69
Plaques			
Modell 1 (n = 10401)	1,087	1,066 - 1,110	< 0,0001
Modell 2 (n = 10401)	1,079	1,054 - 1,104	< 0,0001
Modell 3 (n = 10373)	1,032	1,007 - 1,058	< 0,05
Mikroalbuminurie			
Modell 1 (n = 10397)	1,132	1,088 - 1,176	< 0,0001
Modell 2 (n = 10397)	1,125	1,080 - 1,171	< 0,0001
Modell 3 (n = 10371)	1,101	1,054 - 1,148	< 0,0001
LVH			
Modell 1 (n = 10419)	1,090	1,058 - 1,123	< 0,0001
Modell 2 (n = 10419)	1,072	1,038 - 1,105	< 0,0001
Modell 3 (n = 10392)	1,036	1,002 - 1,071	< 0,05

CRP (mg/l): unabhängige Variable, AOD: abhängige Variable

Modell 1 nicht adjustiert

Modell 2 adjustiert für Alter und Geschlecht

Modell 3 adjustiert für Alter, Geschlecht, arterielle Hypertonie, Raucher, Dyslipidämie, Adipositas und Familienanamnese für Herzinfarkt/Schlaganfall

Unterschiedliche Fallzahlen sind in der Verfügbarkeit der Daten begründet.

CRP: C-reaktives Protein, AOD: asymptomatischer Endorganschaden, ABI: Ankle-brachial Index, IMT: Intima-Media-Dicke, LVH: linksventrikuläre Hypertrophie

Die Assoziation zwischen CRP und Mikroalbuminurie blieb trotz Adjustierungen vorhanden und wies die größte Odds Ratio der untersuchten AOD auf.

CRP war weiterhin mit LVH assoziiert, wobei die Relevanz nach Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren wie auch bei den Plaques abgeschwächt wurde.

Weiterhin wurde mittels multivariabler linearer Regression untersucht, wie sich AOD und kardiovaskuläre Risikofaktoren auf die Höhe des logCRP auswirken (**Anhang 2**). Auch hier zeigte sich ein Einfluss von AOD auf logCRP, welcher auch nach Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren erhalten blieb.

4.6 Assoziationen von C-reaktivem Protein und dem asymptomatischen Endorganschaden in Subgruppen

In weiteren logistischen Regressionsmodellen wurde untersucht, ob die Assoziation von CRP mit AOD in verschiedenen Subgruppen unterschiedlich ausfiel, jeweils nach Adjustierung für Alter und Geschlecht. Zusätzlich wurde der p-Wert für mögliche Interaktionen bestimmt. Es wurden Subgruppen unterteilt nach Personen jeweils mit und ohne traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren insgesamt und aufgeteilt nach einzelnen Risikofaktoren, das heißt Raucher und Nichtraucher, Teilnehmer mit und ohne arterielle Hypertonie, Adipositas und Dyslipidämie sowie Personen mit positiver und negativer Familienanamnese für Herzinfarkt oder Schlaganfall in jungem Alter.

In dem Teil der analysierten Studienstichprobe ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren ließ sich als einzige untersuchte Subgruppe nach Adjustierung für Alter und Geschlecht keine relevante Assoziation zwischen CRP und AOD feststellen (**Tabelle 7**). In der Gruppe mit kardiovaskulären Risikofaktoren lag eine starke Assoziation von CRP zu AOD vor. Eine Interaktion ließ sich nicht feststellen.

Tabelle 7: Logistisches Regressionsmodell: Vergleich von Personen mit und ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren

	Odds Ratio	95 %- Konfidenzinter- vall	p-Wert	p-Wert für Interaktion
CVRF				
Ja (n= 1417)	1,071	1,046 - 1,096	< 0,0001	0,39
Nein (n = 9025)	1,028	0,938 - 1,121	0,54	

C-reaktives Protein (mg/l): unabhängige Variable, asymptomatischer Endorganschaden:
abhängige Variable; adjustiert für Alter und Geschlecht

CVRF: kardiovaskuläre Risikofaktoren, ja: ≥ 1 CVRF, nein: keine CVRF

Bei der Unterteilung nach Rauchern und Nichtrauchern ergab sich in der logistischen Regression in beiden Gruppen eine relevante Assoziation von CRP zu AOD nach Adjustierung für Alter und Geschlecht (**Tabelle 8**). Bei Rauchern war die Odds Ratio größer als bei Nichtrauchern.

Sowohl bei Studienteilnehmern mit als auch bei Personen ohne arterielle Hypertonie war ein erhöhtes CRP mit dem Vorliegen von AOD assoziiert.

Unterteilt nach Teilnehmern mit Adipositas und normalgewichtigen Personen, fand sich in beiden Gruppen nach Adjustierung für Alter und Geschlecht eine Assoziation zwischen CRP und AOD. In der Adipositas-Gruppe war diese Assoziation stark ausgeprägt, bei den Normalgewichtigen schwächer, aber immer noch vorhanden.

Bei den Subgruppen mit und ohne Vorhandensein von Dyslipidämie war CRP mit AOD ebenfalls relevant assoziiert.

Bei Unterteilung nach positiver und negativer Familienanamnese für Herzinfarkt oder Schlaganfall zeigte sich in beiden Gruppen nach Adjustierung für Alter und Geschlecht eine starke Assoziation von CRP mit AOD. Bei Personen mit positiver Familienanamnese lag die Odds Ratio am höchsten von den untersuchten Subgruppen. Auch zeigte sich hier, im Gegensatz zu den anderen Subgruppen, eine positive Interaktion bezüglich der Familienanamnese für Herzinfarkt oder Schlaganfall für den Zusammenhang zwischen CRP und AOD.

Tabelle 8: Logistische Regressionsmodelle: Subgruppen je nach Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren im Vergleich

	Odds Ratio	95 %- Konfidenzinter- vall	p-Wert	p-Wert für Interaktion
Rauchen				
Ja (n = 2152)	1,101	1,054 - 1,151	< 0,0001	0,13
Nein (n = 8283)	1,061	1,034 - 1,090	< 0,0001	
Arterielle Hypertonie				
Ja (n= 4478)	1,063	1,029 - 1,098	< 0,001	0,92
Nein (n = 5963)	1,068	1,035 - 1,102	< 0,0001	
Adipositas				
Ja (n = 7205)	1,069	1,042 - 1,097	< 0,0001	0,74
Nein (n = 3238)	1,058	1,004 - 1,115	< 0,05	
Dyslipidämie				
Ja (n = 2979)	1,088	1,044 - 1,133	< 0,0001	0,47
Nein (n = 7453)	1,071	1,043 - 1,100	< 0,0001	
FA MI/Schlaganfall				
positiv (n = 2196)	1,131	1,080 - 1,185	< 0,0001	0,02
negativ (n = 8249)	1,068	1,041 - 1,096	< 0,0001	
C-reaktives Protein (mg/l): unabhängige Variable, asymptomatischer Endorganschaden: abhängige Variable; adjustiert für Alter und Geschlecht				
FA MI: Familienanamnese für Herzinfarkt				

4.7 Receiver-Operating-Characteristics-Analyse: C-reaktives Protein und asymptomatischer Endorganschaden

In der ROC-Analyse betrug die AUC für CRP für die Gesamtheit der AOD und die einzelnen Formen des AOD zwischen 0,55 und 0,59 (**Tabelle 9 und Abbildung 5**). Die AUC für den ABI, die IMT und die LVH lagen im gleichen Bereich und betrugen 0,551, 0,552 beziehungsweise 0,554. Die nächst höhere AUC fand sich bei der Gesamtheit der Plaques mit 0,562 und bei den Karotis-Plaques mit 0,564. Die Mikroalbuminurie erreichte die höchste AUC mit 0,591.

Tabelle 9: Fläche unter der ROC-Kurve mit 95 %-Konfidenzintervall – Asymptomatischer Endorganschaden und C-reaktives Protein

	AOD	ABI $\leq 0,9$	IMT > 0,9 mm	Plaques	Mikroalbuminurie	LVH
CRP (mg/l)	0,562 (0,551/0,573)	0,551 (0,522/0,579)	0,552 (0,522/0,583)	0,564 (0,553/0,576)	0,591 (0,566/0,617)	0,554 (0,535/0,573)

ROC: Receiver-Operating-Characteristics, AOD: asymptomatischer Endorganschaden, ABI: Ankle-brachial Index, IMT: Intima-Media-Dicke, LVH: linksventrikuläre Hypertrophie, CRP: C-reaktives Protein

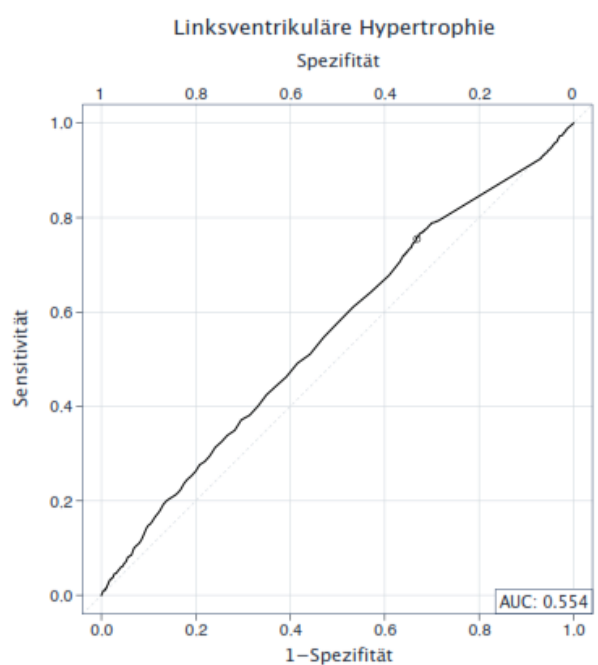
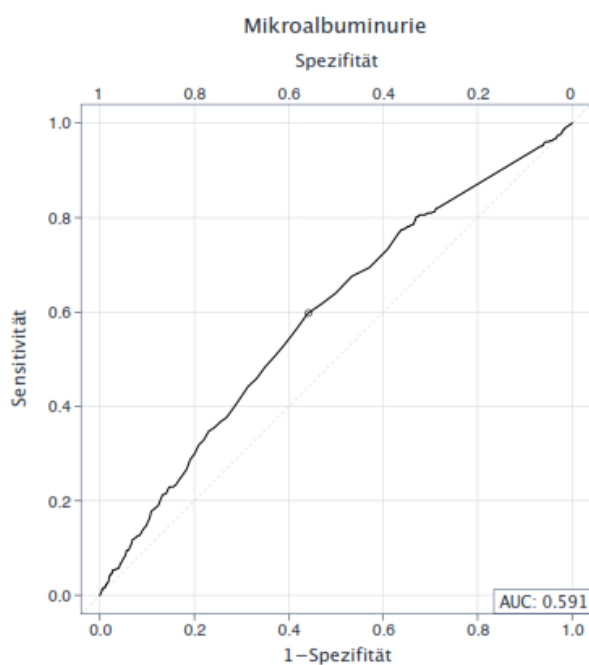
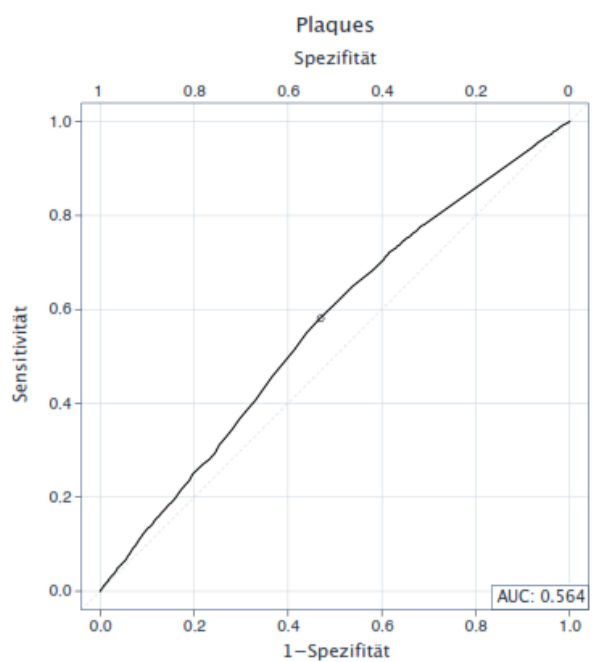
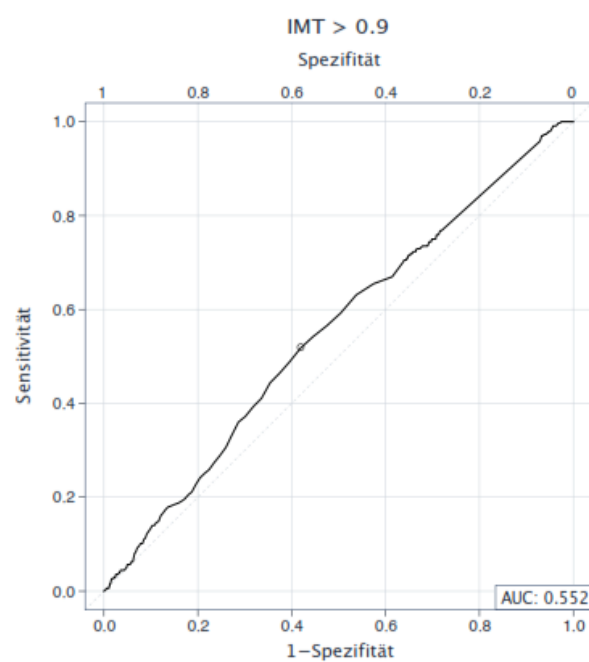
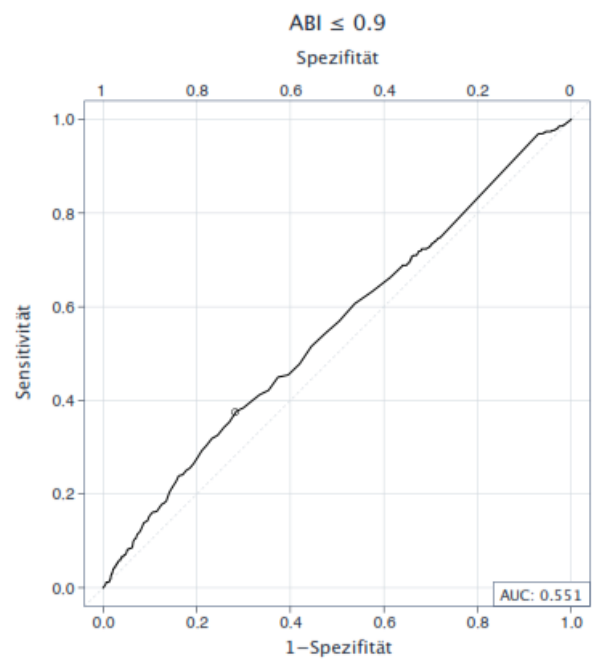
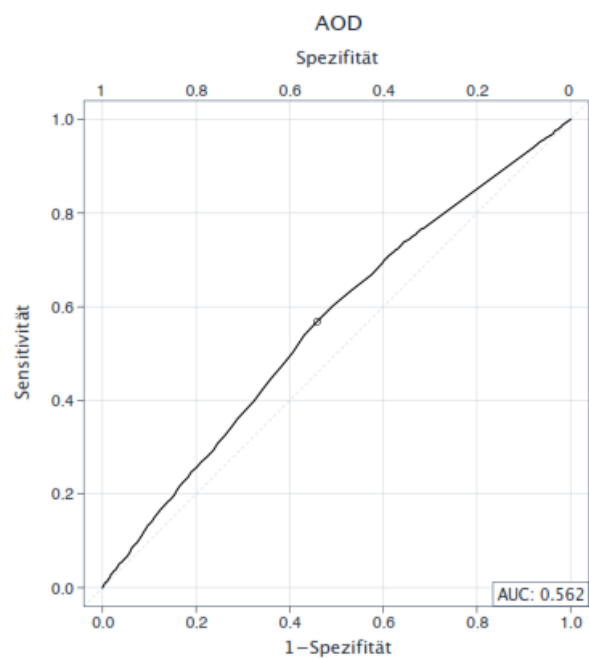


Abbildung 5: ROC-Kurven: C-reaktives Protein und asymptatischen Endorganschaden
AOD: asymptomatischer Endorganschaden, ABI: Ankle-brachial index, IMT: Intima-Media-Dicke, AUC: area under the curve

4.7.1 C-reaktives Protein als Prä-Screening-Parameter – Youden-Index

Die Bestimmung des Youden-Index anhand des analysierten Kollektivs für einen optimalen Schwellenwert von CRP ergab für alle AOD CRP-Werte unter dem in der Literatur angegebenen Grenzwert für erhöhtes Risiko von 3 mg/l (**Tabelle 10**). Am niedrigsten lag dieser Wert für optimale Sensitivität und Spezifität bei der LVH, am höchsten beim ABI. Mit diesen Schwellenwerten lag CRP bei knapp 57 % der von AOD Betroffenen oberhalb des definierten Schwellenwerts. Bei Teilnehmern mit einem ABI $\leq 0,9$ lag CRP bei weniger als 40 % oberhalb des definierten Schwellenwerts, bei einer vergrößerten IMT; Plaques in der Karotis und Mikroalbuminurie bei mehr als der Hälfte und bei der LVH bei mehr als drei Vierteln.

Tabelle 10: Schwellenwert für C-reaktives Protein nach optimalem Sensitivität-Spezifität-Wert (Youden-Index)

	AOD	ABI $\leq 0,9$	IMT > 0,9 mm	Plaques	LVH	Mikroal- buminurie
CRP (mg/l)	1,30	2,30	1,60	1,30	0,710	1,50
Sens.	0,569 (0,555-0,583)	0,377 (0,331-0,425)	0,518 (0,463-0,572)	0,581 (0,565-0,597)	0,766 (0,738-0,792)	0,597 (0,552-0,641)
Spez.	0,541 (0,528-0,554)	0,715 (0,706-0,724)	0,581 (0,571-0,590)	0,532 (0,520-0,544)	0,326 (0,317-0,336)	0,560 (0,550-0,570)
Youden	0,110 (0,083-0,137)	0,092 (0,037-0,149)	0,099 (0,034-0,163)	0,113 (0,084-0,141)	0,092 (0,055-0,128)	0,157 (0,102-0,211)
PPW	0,490 (0,477-0,504)	0,054 (0,046-0,062)	0,039 (0,034-0,046)	0,393 (0,380-0,407)	0,108 (0,100-0,115)	0,062 (0,055-0,069)
NPW	0,618 (0,605-0,631)	0,964 (0,960-0,968)	0,973 (0,969-0,977)	0,708 (0,696-0,721)	0,929 (0,920-0,938)	0,966 (0,961-0,971)

AOD: asymptomatischer Endorganschaden, ABI: Ankle-brachial Index, IMT: Intima-Media-Dicke, LVH: linksventrikuläre Hypertrophie, CRP: C-reaktives Protein, Sens: Sensitivität; Spez: Spezifität; Youden: Youden-Index (Sensitivität+Spezifität-1); PPW: positiver prädiktiver Wert; NPW: negativer prädiktiver Wert

Demgegenüber lag die Spezifität von CRP für AOD als Gesamtheit bei etwa 54 %. Personen mit normwertigem ABI wurden durch den CRP-Test mit Schwellenwert 2,3 mg/l in über 70 % der Fälle korrekt erkannt. Eine normale IMT, die Abwesenheit

von Plaques sowie das Fehlen von Mikroalbuminurie konnte durch den festgelegten CRP-Schwellenwert in über der Hälfte der Fälle korrekt identifiziert werden; für einen nicht vergrößerten linken Ventrikel traf dies in etwa einem Drittel der Fälle zu.

Den höchsten Youden-Index erreichte CRP für die Mikroalbuminurie, gefolgt von Karotis-Plaques und AOD insgesamt. Bei der IMT, der LVH und dem ABI lag der Youden-Index für CRP nahe Null.

Den höchsten positiven prädiktiven Wert (PPW) hatte CRP beim AOD insgesamt mit knapp 50 %, gefolgt von Plaques mit knapp 40 %. Für die LVH, Mikroalbuminurie, den ABI und die IMT betrug der PPW von CRP nur etwa 10 % oder noch weniger; demgegenüber befand sich der negative prädiktive Wert (NPW) für CRP bei den letztgenannten jeweils über 90 %. Der NPW für AOD lag bei etwa 60 % und für Plaques bei etwa 70 %.

4.7.2 C-reaktives Protein als Prä-Screening-Parameter – Literatur-Schwellenwert

Unter Verwendung des in der Literatur angegebenen Schwellenwerts für CRP von 3 mg/l bestand für AOD allgemein in der Bevölkerungsstichprobe eine Sensitivität von unter 24 %, die einzelnen AOD lagen ebenfalls in dem Bereich bis maximal 30 % für Mikroalbuminurie (**Tabelle 11**). Die Spezifitäten waren bei einem CPR von 3 mg/l höher als unter Verwendung des Youden-Index und lagen um die 80 %. Die PPW und NPW unterschieden sich nur leicht im Vergleich zur Berechnung mit Schwellenwerten für CRP anhand des Youden-Index.

Tabelle 11: Standard-Schwellenwert: C-reaktives Protein > 3 mg/l

	AOD	ABI ≤ 0,9	IMT > 0,9 mm	Plaques	LVH	Mikroalbu- minurie
Sens.	0,235 (0,223-0,248)	0,279 (0,237-0,324)	0,241 (0,196-0,290)	0,236 (0,222-0,250)	0,262 (0,235-0,291)	0,300 (0,259-0,343)
Spez.	0,818 (0,808-0,827)	0,798 (0,790-0,806)	0,796 (0,788-0,803)	0,810 (0,801-0,819)	0,801 (0,792-0,809)	0,800 (0,792-0,807)
Youden	0,053 (0,031-0,075)	0,077 (0,026-0,129)	0,037 (-0,016-0,094)	0,046 (0,022-0,069)	0,063 (0,028-0,099)	0,099 (0,051-0,150)
PPW	0,500 (0,479-0,522)	0,056 (0,046-0,066)	0,038 (0,030-0,047)	0,393 (0,373-0,414)	0,122 (0,109-0,137)	0,068 (0,058-0,080)
NPW	0,580 (0,569-0,590)	0,963 (0,958-0,967)	0,969 (0,965-0,973)	0,670 (0,659-0,680)	0,911 (0,905-0,917)	0,959 (0,954-0,963)

AOD: asymptomatischer Endorganschaden, ABI: Ankle-brachial Index, IMT: Intima-Media-Dicke, LVH: linksventrikuläre Hypertrophie, CRP: C-reaktives Protein, Sens: Sensitivität; Spez: Spezifität; Youden: Youden-Index (Sensitivität+Spezifität-1); PPW: positiver prädiktiver Wert; NPW: negativer prädiktiver Wert

4.7.3 Vier-Felder-Tafeln

Da der aus der Berechnung des Youden-Index hervorgehende CRP-Wert von 1,3 mg/l kleiner war als der Literatur-Schwellenwert von 3 mg/l, fielen hier mehr Personen in die Kategorien mit CRP oberhalb des Schwellenwerts (**Tabelle 12**). Das CRP war somit bei etwa der Hälfte der Stichprobe erhöht. Bei diesen Teilnehmern mit erhöhtem CRP waren Personen mit und Personen ohne AOD etwa gleich häufig. Die größte Gruppe von Personen hatte weder erhöhtes CRP noch einen AOD.

Tabelle 12: Vier-Felder-Tafel für asymptomatischen Endorganschaden mit optimalem Schwellenwert für C-reaktives Protein anhand des Youden-Index

	AOD	Kein AOD
CRP > 1,3 mg/l	24,9 % (2596)	25,9 % (2700)
CRP ≤ 1,3 mg/l	18,8 % (1966)	30,5 % (3183)

Relative Häufigkeit in Prozent, absolute Häufigkeit in Klammern.

AOD: asymptomatischer Endorganschaden, CRP: C-reaktives Protein

Auch unter Verwendung des Literatur-Schwellenwerts für CRP von 3 mg/l hatte der größte Teil der Bevölkerungsstichprobe ein normwertiges CRP in Kombination mit Abwesenheit von AOD (**Tabelle 13**). Die zweitgrößte Gruppe bestand aus Teilnehmern mit AOD trotz normalwertigem CRP. Von den gut 20 % der Teilnehmer, die einen CRP-Wert oberhalb des Schwellenwerts aufwiesen, war jeweils etwa die Hälfte von AOD betroffen beziehungsweise nicht betroffen.

Tabelle 13: Vier-Felder-Tafel für Literatur-Schwellenwert für C-reaktives Protein und asymptomatischen Endorganschaden

	AOD	Kein AOD
CRP > 3 mg/l	10,3 % (1074)	10,3 % (1073)
CRP ≤ 3 mg/l	33,4 % (3488)	46,1 % (4810)

Relative Häufigkeit in Prozent, absolute Häufigkeit in Klammern.

AOD: asymptomatischer Endorganschaden, CRP: C-reaktives Protein

Wurde die LVH für sich genommen mit ihrem errechneten Schwellenwert für CRP von 0,71 mg/l betrachtet, würde von den 10 419 Teilnehmern bei 234 (2,3 %) die LVH nicht durch ein erhöhtes CRP erkannt werden (**Tabelle 14**). Bei über 68 % der analysierten Studienstichprobe wäre das CRP bei dieser Definition jedoch positiv, wobei von dieser Gruppe die meisten dennoch keine LVH aufwiesen.

Tabelle 14: Vier-Felder-Tafel für linksventrikuläre Hypertrophie mit optimalem Schwellenwert für C-reaktives Protein anhand des Youden-Index

	LVH	Keine LVH
CRP > 0,71 mg/l	7,3 % (765)	60,9 % (6347)
CRP ≤ 0,71 mg/l	2,3 % (234)	29,5 % (3073)

Relative Häufigkeit in Prozent, absolute Häufigkeit in Klammern.

LVH: linksventrikuläre Hypertrophie, CRP: C-reaktives Protein

5. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung einer Assoziation zwischen C-reaktivem Protein und dem Vorliegen eines Endorganschadens und seiner verschiedenen Ausprägungsformen in der Bevölkerung und ein möglicher Einfluss der kardiovaskulären Risikofaktoren auf diesen Zusammenhang. Dafür wurden Daten von 10445 Teilnehmern aus der populationsbasierten GHS analysiert.

Neben traditionellen Risikofaktoren wurde CRP bestimmt und AOD in Form von vergrößerter IMT, Karotisplaques, pathologischem ABI, Mikroalbuminurie und LVH untersucht. Das Altersspektrum der Teilnehmer lag bei 35 bis 74 Jahren.

Es zeigte sich eine hohe Prävalenz von AOD von 48,5 % bei Männern und 39 % bei Frauen. Die mit Abstand häufigste Form von AOD waren Karotisplaques. CRP war bei 20,6 % der Kohorte über den Wert von 3 mg/l erhöht. Unterteilt nach Quartilen des CRP, fanden sich sowohl kardiovaskuläre Risikofaktoren als auch AOD häufiger in höheren CRP-Quartilen als in niedrigeren. In der logistischen Regression zeigte sich eine Assoziation von CRP mit AOD insgesamt und den verschiedenen Formen des AOD, meist unabhängig von kardiovaskulären Risikofaktoren. Auch in verschiedenen Subgruppen fand sich ein Zusammenhang zwischen CRP und AOD, unabhängig von Alter und Geschlecht. Lediglich in der Gruppe ohne jegliche kardiovaskuläre Risikofaktoren war CRP nicht mit AOD assoziiert. Bei Verwendung des Literatur-Schwellenwerts von 3 mg/l konnten bei einem CRP unterhalb dieses Werts die einzelnen Formen des AOD bis auf Karotisplaques zu je über 90 % ausgeschlossen werden. Anhand von 4-Felder-Tafeln wurde deutlich gemacht, dass, je nach Schwellenwert, entweder ein großer Teil der Personen mit AOD durch CRP nicht erkannt werden würde oder, bei Verwendung eines niedrigeren Schwellenwerts, ein sehr großer Teil der Personen in die Gruppe mit erhöhtem CRP fallen würde und somit auf AOD untersucht werden sollte.

Obwohl die Studie monozentrisch angelegt war, wurde eine für epidemiologische Fragestellungen ausreichend große Anzahl von 15 000 Teilnehmern rekrutiert. Um trotz der Monozentrität eine gewisse Heterogenität der Stichprobe zu gewährleisten, wurde wie beschrieben eine Stratifizierung für Geschlecht, Altersdekaden und Wohnregion vorgenommen. Durch die Durchführung in nur einem Studienzentrum wurde sichergestellt, dass Unterschiede in der Datenerhebung und in verwendeten apparativen und laborchemischen Methoden minimiert wurden. Dazu trug auch die Nutzung

von SOPs und die standardisierte Studiendurchführung und Datenauswertung durch entsprechend qualifiziertes und speziell geschultes Personal bei. Das populationsbasierte Studiendesign eignete sich insbesondere auch für einen Überblick der Häufigkeiten von Befunden oder Krankheiten in der Mainzer Region und erlaubte durch die große Zahl der Teilnehmer bei häufigen Erkrankungen wie der Atherosklerose zusätzlich eine weitere Unterteilung und Analysen in verschiedenen Subgruppen der Bevölkerung. Durch das monozentrische Studiendesign bestand jedoch die Möglichkeit, dass systematische Verzerrungen nicht so leicht auffallen könnten wie bei einer multizentrischen Studie. Um fehlende Daten daraufhin zu untersuchen, wurden sie separat betrachtet (siehe Anhang 3).

Für die Untersuchungen dieser Arbeit wurde eine Stichprobe herangezogen, die frei war von kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes mellitus, Krebserkrankungen, Niereninsuffizienz und einem CRP von > 10 mg/l als Hinweis auf eine aktive Entzündung. Der Ausschluss von kardiovaskulär erkrankten Personen erfolgte, da bei diesen bereits das Stadium der präklinischen Atherosklerose überschritten ist und somit eine Suche nach AOD nicht mehr zielführend wäre.(7) Bei Diabetes mellitus ist, genau wie bei Nierenfunktionsstörungen, das kardiovaskuläre Risiko per se erhöht und eine dementsprechende Therapie früher indiziert als bei Personen mit ungestörtem Glucosestoffwechsel oder normaler Nierenfunktion.(154-157) Krebserkrankungen gehen häufig mit inflammatorischen Prozessen und in der Konsequenz mit Erhöhungen des CRP einher, sodass ein Einfluss von Atherosklerose auf die Höhe des CRP dort schwierig zu beurteilen ist.(158, 159) Bei einem CRP-Wert von > 10 mg/l sollte abgewartet werden, bis sich die Ursache für diesen möglicherweise akuten entzündlichen Prozess zurückgebildet hat und die Messung zwei Wochen danach wiederholt werden, weshalb davon betroffene Teilnehmer aus logistischen Gründen ebenfalls ausgeschlossen wurden. Weiterhin kann ein erhöhtes CRP auch ein Hinweis auf chronische Begleiterkrankungen sein, die gegebenenfalls ebenso mit einem veränderten kardiovaskulären Risiko einhergehen.(46)

Die in der GHS angewendeten Methoden basieren auf Empfehlungen aus Leitlinien. Zur Bestimmung der Formen des AOD existieren je nach Leitlinie verschiedene Strategien.

Um mögliche Schwankungen des CRP besser abzubilden, empfehlen einige Autoren die zweimalige CRP-Messung im Hinblick auf einen Zusammenhang mit dem kardiovaskulären Risiko.(46) Aus logistischen Gründen wurde in der GHS darauf verzichtet, sodass eine Variation des CRP hier nicht berücksichtigt werden konnte. Eine Studie zeigte jedoch beispielsweise, dass die Variabilität der CRP-Werte nicht größer als die des Gesamtcholesterins ist.(160)

Auch ist CRP in der Bevölkerung bei Frauen durchschnittlich höher als bei Männern und bei Älteren höher als bei Jüngeren, wie sich auch in dieser Arbeit gezeigt hat.(45, 161) Trotzdem wird ein Grenzwert für kardiovaskuläres Risiko in der Literatur beschrieben, der nicht geschlechts- oder altersspezifisch ist, da dieser aus der Verteilung der CRP-Werte in bevölkerungsbasierten Studien entstanden ist.(46)

Der Befund einer Mikroalbuminurie sollte laut einigen Autoren aus Sammelurin oder dem ersten Morgenurin bestimmt werden.(162) Bei der Größe der GHS erwies es sich jedoch am machbarsten, eine zufällige Urinprobe für die Bestimmung dieses Laborwerts heranzuziehen. Für dieses Vorgehen zeigen Studien gute Übereinstimmung mit den anderen Methoden.(88, 163)

Die LVH lässt sich nicht nur echokardiographisch, sondern auch kostengünstiger mittels EKG feststellen. Da die Echokardiographie für diesen Befund jedoch wesentlich sensitiver ist und als Goldstandard gilt, wurde in dieser Arbeit darauf zurückgegriffen.(164)

Auch zur korrekten Berechnung des ABI gibt es unterschiedliche Empfehlungen. So werden je nach Autor jeweils die höheren Werte für Arme und Beine, Mittelwerte oder die niedrigeren Werte verwendet.(165) Verwendet man den niedrigeren Wert der Beine als Nenner in der Formel, fallen mehr asymptomatische Personen in die Gruppe mit pathologischem ABI.(166) Personen, die nur aufgrund dieser alternativen Berechnung einen erniedrigten ABI aufweisen, haben genau wie Personen mit klassisch berechnetem pathologischen ABI eine höhere Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität als Personen mit normwertigem ABI(167), sodass die Autoren der genannten Studien den niedrigeren Knöcheldruck für die Berechnung empfehlen, wenn asymptomatische Personen ein Screening für pAVK durchlaufen. Die ESC empfiehlt jedoch zur Diagnosestellung einer pAVK die im Hinblick auf die Prognose besser untersuchte Formel mit dem höheren Wert der Beine im Nenner, sodass sich diese Arbeit an den Empfehlungen der Leitlinie der ESC orientiert.(148, 149)

In der untersuchten Stichprobe von 10445 Personen hatten etwa 20 % ein über den Schwellenwert von 3 mg/l erhöhtes CRP. In einer europäischen Studie von Imhof et al., in der scheinbar gesunde Individuen aus der deutschen, französischen und schottischen Allgemeinbevölkerung verglichen wurden, hatte etwa ein Drittel CRP-Werte > 3 mg/l. Personen mit CRP-Werten > 10 mg/l wurden jedoch nicht ausgeschlossen, was auf weniger als 5 % zutraf. Genau wie in der Studie von Imhof et al. war die CRP-Verteilung in der GHS-Stichprobe rechtsschief. Imhof et al. fanden keinen eindeutigen Unterschied von CRP zwischen den Geschlechtern. In der GHS lag der Median für CRP bei Frauen mit 1,5 mg/l höher als bei Männern mit 1,3 mg/l. In der europäischen Studie waren, weil dies die CRP-Konzentration erhöhen kann, Frauen, die orale Kontrazeptiva oder Hormonersatztherapie einnahmen, anders als in der GHS ausgeschlossen worden. (44) Eine populationsbasierte Untersuchung aus den USA (NHANES 1999-2002) sowie die Framingham-Offspring-Studie zeigten hingegen, wie die GHS auch, klar höhere Werte bei Frauen als bei Männern. (45, 161)

In dem Kollektiv der GHS waren 39,0 % der Frauen und 48,5 % der Männer von einem oder mehreren der folgenden fünf Ausprägungsformen des AOD betroffen:

- $ABI \leq 0,9$
- $IMT > 0,9 \text{ mm}$
- Plaques: mindestens eine Plaque in der A. carotis communis, interna oder externa
- LVH: LVMI (indiziert zur Körperoberfläche) $> 115 \text{ g/m}^2$ bei Männern und bei Frauen $> 95 \text{ g/m}^2$
- Mikroalbuminurie: $ACR > 30 \text{ mg/g}$

In einer dänischen populationsbasierten Studie lag AOD mit steigendem Alter (von 41 bis 71 Jahre) in 15,4 % bis 89,4 % der Fälle vor. AOD war jedoch mit nur drei Befunden anders definiert als in der GHS, mit PWV $> 12 \text{ m/s}$, Karotisplaques und Mikroalbuminurie (letzteres definiert als $ACR \geq 0,73 \text{ mg/mmol}$ bei Männern und $\geq 1,06 \text{ mg/mmol}$ bei Frauen). (8)

Die US-amerikanische Cardiovascular-Health-Studie definierte subklinische Atherosklerose als Folgendes: EKG- oder echokardiographische Auffälligkeiten, Verdickung der Arterienwand oder Stenose in der Karotis-Sonographie, $ABI \leq 0,9$, positive Antworten auf einen Fragebogen für Angina pectoris oder Claudicatio. Nach dieser Definition waren 36 % der Frauen und 38,7 % der Männer von subklinischer Atherosklerose betroffen. (168)

Eine mit der GHS vergleichbare Studie ist die Framingham-Offspring-Studie, in der Personen mit kardiovaskulären Erkrankungen und Niereninsuffizienz (mit Kreatinin

> 2 mg/dl), wie in der GHS auch, ausgeschlossen worden waren. Weiterhin war die Definition von AOD ähnlich: Vergrößerungen der IMT, des linken Herzens, Mikroalbuminurie, ein $ABI \leq 0,9$ sowie linksventrikuläre systolische Dysfunktion. Dementsprechend wurden ein oder mehrere Ausprägungsformen von AOD bei 41,8 % der Frauen und bei 43 % der Männer diagnostiziert.(161)

Studien mit gleicher Definition von AOD wie in der GHS sind nach unseren Kenntnissen derzeit nicht vorhanden. Die genannten Studien bekräftigen jedoch die Aussage einer hohen Prävalenz von AOD, die bei Männern in noch größerem Maße ausgeprägt ist als bei Frauen.

In der GHS waren Teilnehmer mit AOD häufiger älter, männlich, adipös, rauchten, hatten eine positive Familienanamnese für Herzinfarkt oder Schlaganfall und litten unter arterieller Hypertonie oder Dyslipidämie als Teilnehmer ohne AOD. Diese Befunde decken sich mit Ergebnissen anderer Studien, in denen kardiovaskuläre Risikofaktoren ebenfalls häufiger bei Personen mit AOD vorlagen als bei Personen ohne.(168-170)

Die Analyse der Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren anhand der CRP-Quartile in der GHS zeigte ein häufigeres Vorliegen in höheren Quartilen, mit Ausnahme der Familienanamnese für Herzinfarkt oder Schlaganfall. Auch die einzelnen AOD waren in der GHS häufiger, je höher das CRP-Quartil war. Zudem stieg ebenfalls die Anzahl der AOD mit steigendem CRP-Quartil.

Eine Studie aus den USA, die Teilnehmer von vier populationsbasierten Kohorten und deren Familien untersuchte, führte ähnliche Analysen durch. Die kardiovaskulären Risikofaktoren betreffend, fanden sich auch in dieser Studie in höheren CRP-Quartilen mehr Hypertoniker. Von den Rauchern waren nur die männlichen in höheren Quartilen häufiger vertreten, bei Raucherinnen war hier kein Trend erkennbar. Auch Adipositas und Dyslipidämie waren in der GHS in höheren CRP-Quartilen häufiger. Die amerikanische Studie betrachtete dazu den Body Mass Index (BMI) und die Waist-to-Hip-Ratio, welche beide mit höheren CRP-Quartilen anstiegen, sowie das HDL-Cholesterin, welches abfiel. Beim LDL-Cholesterin ließ sich jedoch kein signifikanter Trend erkennen. Von den AOD wurden dort zwei untersucht: die IMT und der ABI. Sie zeigten die gleichen Tendenzen in Bezug zum CRP wie in der GHS: in höheren CRP-Quartilen eine größere IMT und niedrigerer ABI. Letzterer war jedoch nur bei Männern statistisch signifikant. In der amerikanischen Studie gab es, im Gegensatz zum hier untersuchten Studienkollektiv der GHS, kaum Ausschlusskriterien, sodass beispielsweise auch Personen mit KHK und Diabetes in der Studie eingeschlossen waren.(107)

Der Zusammenhang zwischen Karotisplaques, Mikroalbuminurie, LVH und CRP wurde in einer italienischen Studie mit 182 konsekutiven unbehandelten Patienten mit primärer arterieller Hypertonie untersucht. Es konnte ein Trend für LVH, Plaques und Mikroalbuminurie mit steigenden CRP-Quartilen gezeigt werden, welcher für die ersten beiden Befunde statistische Signifikanz erreichte.(171) In der GHS, als Studie mit viel größerer Teilnehmerzahl und in der durchschnittlichen Bevölkerung, fand sich für alle drei genannten Ausprägungsformen des AOD ein statistisch auffälliger Trend.

In der populationsbasierten Rotterdam-Studie fand sich eine positive Assoziation zwischen steigenden CRP-Tertilen und Plaques sowie eine negative Assoziation zu einem $ABI < 0,9$. Letztere war nach mehrfacher Adjustierung nicht mehr signifikant. Die Tertile des CRP stiegen bei größerer IMT und bei fallendem ABI mit signifikantem Trend an.(172)

Die aus dieser Studie hervorgegangene Rotterdam Coronary Calcification Study zeigte auch, genau wie die GHS, eine Assoziation von Plaques und dem ABI zu ansteigendem CRP.(173)

In der GHS korrelierten die Parameter Alter, ABI, IMT, ACR, LVM/BSA und CRP in der Rangkorrelation nach Spearman miteinander, jedoch mit schwachem Effekt. In einer chinesischen Studie bei Patienten mit metabolischem Syndrom wurden ähnliche Ergebnisse für CRP, ACR, IMT und LVMI gezeigt.(109) Für die ACR und CRP zeigten die Daten des NHANES ebenfalls eine positive Korrelation.(128) In einer bevölkerungsbasierten Studie aus Australien korrelierte CRP, wie in der GHS, positiv mit der IMT und auch mit der Anzahl von Plaques. (122) Letzteres wurde in der GHS nicht untersucht. Die IMT vergrößert sich mit dem Alter, wie unter anderem eine populationsbasierte Studie zeigen konnte.(174) In der GHS, wie auch in anderen Studien, korrelierten IMT und Alter dementsprechend stark.(175)

In der GHS war CRP auch nach mehrfacher Adjustierung ein statistisch relevanter Prädiktor für AOD. Wie bereits beschrieben, definieren einige Autoren AOD anders. Assoziationen zwischen CRP und den einzelnen AOD finden sich in der Literatur, für die Gesamtheit der AOD gab es zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit jedoch wenige Studien.

Ratto et al. bildeten zu dieser Frage einen Score: die ACR, IMT, LVMI und die Querschnittsfläche der A. carotis flossen in der bereits oben erwähnten Studie an unbehandelten Patienten mit arterieller Hypertonie in den Score ein. Dieser Score korrelierte

mit der Höhe des CRP. Auch nach Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren zeigte sich, vergleichbar zur GHS, in der multiplen Regression eine Assoziation von CRP zum AOD-Score.(171)

In den folgenden Studien wurde CRP in Zusammenhang mit mehreren einzelnen AOD gebracht:

- In der bereits genannten Studie an chinesischen Patienten mit metabolischem Syndrom war CRP in alters- und geschlechtsadjustierten Analysen ein Prädiktor für die ACR, LVMI und die IMT, mit Odds Ratios in der gleichen Größenordnung wie in der GHS.(109)
- In der dänischen MONICA-Studie, die wie die GHS als bevölkerungsbasierte Studie angelegt war, war CRP hingegen nicht mit der Anzahl der Karotisplaques und der Höhe der ACR assoziiert.(105)
- Die populationsbasierte Rotterdam-Studie beschrieb das Verhalten von CRP je nach Anzahl der Plaques, Dezilen der IMT und umgekehrten Dezilen des ABI nach Adjustierung für Alter und Geschlecht. Sie zeigte einen signifikanten Trend bei Zunahme der Häufigkeit der Plaques. Bei der IMT und dem ABI wurde der Trend erst ab Werten von 0,86 mm beziehungsweise kleiner als 0,91 signifikant. In der GHS wurden von vornherein die Literatur-Schwellenwerte von $> 0,9$ mm für die IMT und $\leq 0,9$ für den ABI verwendet. Nach weiteren Adjustierungen für kardiovaskuläre Erkrankungen und Risikofaktoren blieb der Zusammenhang in der Rotterdam-Studie bestehen, war jedoch abgeschwächt.(104)

Aus den genannten Studien könnte man Hinweise für Zusammenhang zwischen CRP und nicht nur den einzelnen, sondern auch der Gesamtheit der AOD entnehmen. In der GHS ließ sich zwar eine starke Assoziation von CRP zu AOD feststellen, die Odds Ratio war jedoch im mehrfach adjustierten Modell mit 1,038 klein. Es sind also noch weitere Studien nötig, um diesen Zusammenhang zu überprüfen.

In der GHS ergab die logistische Regression eine starke Assoziation von CRP zum Vorliegen eines verminderten ABI. Auch andere große populationsbasierte Studien weisen auf einen solchen Zusammenhang hin.

Eine andere deutsche Studie beispielsweise, das INVADE-Projekt, identifizierte CRP ebenfalls als unabhängigen Prädiktor für einen $\text{ABI} < 0,9$. Dort waren alle Mitglieder einer Krankenkasse mit einem Alter ≥ 55 Jahre im Landkreis Ebersberg zur Untersuchung beim Hausarzt eingeladen worden. Die Studie ergab eine Odds Ratio von 1,01 pro mg/l des CRP für das Vorliegen eines pathologischen ABI. Was im INADE-

Projekt im Gegensatz zur GHS auch untersucht wurde, war eine Assoziation von CRP zu einem Neuauftreten eines erniedrigten ABI in einer Verlaufsuntersuchung nach zwei Jahren. Hierfür erwies sich CRP gleichfalls als unabhängiger Prädiktor.(116)

Auch Daten einer weiteren populationsbasierten Studie (aus Groningen, Niederlande) ergaben eine Odds Ratio von 1,38 von erhöhtem CRP für eine periphere Verschlusskrankheit (definiert als $ABI < 0,9$ oder vorangegangene Operation der Arterien der unteren Extremität) im mehrfach adjustierten Modell.(115)

Im außereuropäischen Ausland zeigten US-amerikanische Daten des NHANES von Teilnehmern ohne Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie und mit negativer Anamnese für KHK, Herzinfarkt, Angina pectoris oder Schlaganfall in einer linearen mehrfach adjustierten Regression einen signifikanten umgekehrten Zusammenhang von log CRP und log ABI. Außerdem fand sich eine signifikante Assoziation zwischen log CRP und einem $ABI < 0,9$.(113)

Auch in anderen Ethnien und in anderen Altersklassen als in der GHS wurde dieser Zusammenhang untersucht: In einer populationsbasierten Studie einer japanischen Stadt bei älteren Bewohnern (mindestens 70 Jahre alt) hatte CRP ebenso eine signifikante Assoziation zum pathologischen ABI.(176)

Die GHS zeigte zwischen CRP und der IMT nur einen statistisch relevanten Zusammenhang, solange nicht für weitere relevante Faktoren adjustiert wurde.

Zu dem Thema existiert eine Metaanalyse aus dem Jahr 2016, die die Ergebnisse populationsbasierter Studien mit Teilnehmern ohne kardiovaskuläre Erkrankungen zusammenfasst. Hier zeigte sich eine signifikante positive lineare Assoziation, die nach mehrfacher Adjustierung zwar abgeschwächt, aber im Gegensatz zur GHS immer noch statistisch signifikant war.(117) Der Zusammenhang dieser beiden Parameter CRP und IMT war bereits 2008 in einer Metaanalyse beschrieben worden.(118)

Auch deutsche Studien beschreiben verschieden starke Zusammenhänge zwischen CRP und der IMT.

In einer Frankfurter Studie mit den im Umkreis lebenden Mitgliedern einer Krankenkasse wurde die IMT an mehreren Stellen gemessen: Zusätzlich zur Messung an der A. carotis communis, die auch in der GHS zur Berechnung der IMT verwendet wurde, erfolgten weitere Untersuchungen am Bulbus der A. carotis interna und an der Karotidbifurkation. Die Studie zeigte in der linearen Regression einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen CRP und der IMT an den verschiedenen Stellen der A. carotis; auch nach Kontrolle für Alter und Geschlecht sowie für weitere konventionelle

Risikofaktoren.(177) In einer anderen Analyse dieser Studie, in der der Zusammenhang von CRP-Quartilen und der IMT betrachtet wurde, war die Assoziation mit der IMT der A. carotis communis nach Kontrolle für weitere Risikofaktoren nicht mehr signifikant.(126)

Auch das bereits erwähnte INVADE-Projekt in Ebersberg zeigte in univariaten Analysen eine signifikante Korrelation zwischen CRP und der IMT.(124)

Da in der GHS die statistische Relevanz durch Adjustierung verloren ging, fungierte CRP möglicherweise auch als Confounder für einen Zusammenhang mit der IMT. Diese Fragestellung müsste in einer passenden Kohorte mit ausreichender Fallzahl überprüft werden.

Bei den Veränderungen an der A. carotis war CRP in der GHS im Gegensatz zur IMT auch im mehrfach adjustierten Modell statistisch relevant mit Plaques assoziiert. Die Odds Ratio betrug hier 1,032.

Bei kardiovaskulär gesunden Teilnehmern der Framingham-Offspring-Kohorte wurde dieser Fragestellung ebenfalls nachgegangen. Hier war CRP, genau wie in der GHS, ein signifikanter Prädiktor für das Vorliegen von Karotisplaques. Im mehrfach adjustierten Modell zeigte sich dazu eine Odds Ratio von 1,15 pro Erhöhung einer Standardabweichung von log CRP.(120)

Weitere bevölkerungsbasierte Studien kommen aus Australien sowie aus Taiwan:

Bei 1111 Teilnehmern der australischen Studie korrelierten CRP und Plaques zwar in univariater Analyse miteinander, es fand sich jedoch in der logistischen Regression keine signifikante Assoziation der CRP-Quartile zum Ultraschallbefund.(122)

Die taiwanische Studie testete bei Personen ohne KHK und ohne vorangegangenen Schlaganfall sowohl ob CRP-Quartile mit dem Befund von Plaques zusammenhingen, als auch CRP-Werte von > 3 mg/l im Vergleich zu < 1 mg/l. Bei beidem zeigte sich nur bei Männern ein signifikanter Trend. Für ein CRP > 3 mg/l hatte CRP bei Männern eine Odds Ratio für Karotisplaques von 1,69 (95 %-Konfidenzintervall (KI) 1,06 - 2,69) verglichen mit zu Werten < 1 mg/l. Bei Frauen zeigte auch die Verwendung von geschlechtsspezifischen CRP-Quartilen keinen statistisch signifikanten Zusammenhang für die Plaques.(123)

Wie bereits oben erwähnt, fand eine dänische Studie keinen signifikanten Zusammenhang zwischen CRP und Plaques; in der Rotterdam-Studie jedoch waren die höheren CRP-Tertile im Vergleich zum niedrigsten auch nach mehrfacher Adjustierung signifikant mit einem Score für Plaques assoziiert.(105, 172, 173)

In der GHS war CRP von den verschiedenen Ausprägungsformen des AOD am stärksten prädiktiv für Mikroalbuminurie. Trotz Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren hatte CRP eine Odds Ratio von 1,101 (95 %-KI 1,054 – 1,148) für diese Veränderung, was der größten Odds Ratio der untersuchten Ausprägungsformen des AOD entsprach.

Auch in Daten des NHANES fand sich ein ähnlicher Zusammenhang: In den Untersuchungen von 1999-2004 war CRP bei 12 831 Personen mit einer Odds Ratio von 1,02 (95 %-KI 1,01 - 1,02) ein signifikanter Prädiktor für Mikroalbuminurie.(128) Bei einer Analyse von 2007-2008 zeigte sich bei 7878 Teilnehmern eine Odds Ratio von 1,35 (95 %-KI 1,02-1,77). In dieser Kohorte wurde auch untersucht, ob der Zusammenhang auch im höchsten CRP-Quartil oder bei CRP-Werten > 3 mg/l auftrat. Auch hier zeigten sich signifikante Resultate.(129) In diesen Studien gab es jedoch, außer fehlenden Daten, im Gegensatz zur GHS keine weiteren Ausschlusskriterien. Auch war das Altersspektrum mit allen Personen von mindestens 20 Jahren größer als in der GHS.(128)

Weiterhin war CRP in einer japanischen populationsbasierten Studie bei Männern und Frauen ohne Diabetes mellitus prädiktiv für Mikroalbuminurie.(131)

Auch eine Studie mit einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe aus Lausanne (Schweiz) zeigte, ebenso wie die anderen Studien und die GHS, in der logistischen Regression eine Assoziation von log CRP zu Mikroalbuminurie. Diese Assoziation blieb auch nach Adjustierung für kardiovaskuläre Risikofaktoren und Medikation statistisch signifikant.(137)

Insgesamt ordnet sich die in der GHS gezeigte Assoziation von CRP zu Mikroalbuminurie somit gut in die Ergebnisse anderer bevölkerungsbasierter Studien ein und bestätigt diesen Zusammenhang auch für die Bevölkerung in der Mainzer Region.

In der GHS erwies sich CRP als Prädiktor für eine LVH mit einer für kardiovaskuläre Risikofaktoren adjustierten Odds Ratio von 1,036 (95 %-KI 1,002 – 1,071).

Auch in der Framingham-Offspring-Kohorte war CRP nach Adjustierung für Alter und Geschlecht ein signifikanter Prädiktor für LVH – die Hypertrophie unter Hinzunahme der relativen Wanddicke allerdings unterteilt in exzentrische und konzentrische Hypertrophie.(139)

Eine andere populationsbasierte amerikanische Studie zog als Grenzwert der LVM die 90. Perzentile der gesunden Studienteilnehmer heran. Mit dieser Definition CRP war nur ein signifikanter Prädiktor für die LVM, solange nicht oder nur für demographische

Variablen adjustiert wurde. Nach Adjustierung für Komorbiditäten, Risikofaktoren und Medikation war der Zusammenhang nicht mehr statistisch signifikant.(140)

Zur Situation in Deutschland fand eine bevölkerungsbasierte Studie nur bei Frauen eine schwache positive Assoziation von CRP zur der LVM, die jedoch auch nach mehrfacher Adjustierung statistisch signifikant blieb.(142)

In der GHS wurde untersucht, ob sich die gezeigte Assoziation von CRP zu AOD auch in verschiedenen Subgruppen der Stichprobe reproduzieren ließ. Der Zusammenhang dieser beiden Parameter fand sich auch bei Rauchern und Nichtrauchern, Hypertonikern und Nicht-Hypertonikern, von Dyslipidämie Betroffenen und Nicht-Betroffenen, Adipösen und Nicht-Adipösen, Personen mit positiver und Personen mit negativer Familienanamnese für Herzinfarkt oder Schlaganfall und bei Teilnehmern mit mindestens einem Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Lediglich bei Personen ohne jegliche traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren trat keine relevante Assoziation von CRP zu AOD auf. Dieser Teil der Kohorte ohne Risikofaktoren war jedoch mit 1417 Menschen auch die kleinste der untersuchten Subgruppen. Bei Teilnehmern ohne Adipositas war die statistische Relevanz für diese Assoziation im Vergleich zu den anderen Subgruppen weniger deutlich. Am stärksten prädiktiv war CRP für AOD in der Subgruppe mit positiver Familienanamnese mit einer OR von 1,131 (95 %-KI 1,080 - 1,185). In dieser Subgruppenanalyse fand sich auch eine positive Interaktion für die Familienanamnese.

Zur Subgruppe der arteriellen Hypertonie passend war CRP in einer anderen Studie bei unbehandelten Hypertonikern mit dem bereits erwähnten AOD-Score von Ratto et al. assoziiert.(171)

Weitere Studien betrachten den Zusammenhang von CRP und einzelnen AOD in verschiedenen Subpopulationen, jedoch nicht die Gesamtheit der AOD. Studien bei Hypertonikern zeigten einen Zusammenhang zwischen CRP und LVH.(141, 178) Bei Patienten mit Dyslipidämie war CRP beispielsweise ein signifikanter Prädiktor für Karotisplaques, jedoch nur bei Männern.(179) Bei Personen mit normalem LDL-Cholesterin fand sich eine Assoziation zwischen CRP und einer größeren IMT.(180) Im Vergleich zu Normalgewichtigen mit einem CRP < 2 mg/l hatten Normalgewichtige mit höherem CRP sowie Adipöse mit oder ohne erhöhtes CRP in einer Studie signifikant höhere Odds Ratios für eine vergrößerte IMT.(181) Für den Zusammenhang von erhöhtem CRP und größerer IMT zeigte die Framingham Heart Study eine signifikante Interak-

tion von Rauchen: bei Rauchern war diese Assoziation stärker ausgeprägt als bei Personen, die noch nie geraucht hatten.(182) Keinen Zusammenhang gab es zwischen CRP und dem ABI bei Personen mit einem BMI ≥ 30 kg/m² in einer andern Studie.(183) In den Daten des NHANES wurden verschiedene Subgruppen verglichen: Die Assoziation von CRP zum ABI war bei Rauchern beispielsweise stärker als bei Menschen, die noch nie geraucht hatten und bei Normalgewichtigen ausgeprägter als bei Übergewichtigen oder Adipösen.(184)

Trotz ausführlicher Literaturrecherche waren bei der Erstellung dieser Arbeit keine weiteren Studien mit Analysen in Subgruppen zu einem möglichen Zusammenhang zwischen CRP und AOD insgesamt auffindbar. Die GHS ermöglichte diese Untersuchungen aufgrund ihrer großen Teilnehmerzahl. Die Ergebnisse der GHS zeigen, dass ein solcher Zusammenhang in vielen Subgruppen der Bevölkerung auftreten kann.

Trotz der statistisch relevanten Assoziation in der GHS von CRP zu AOD insgesamt sowie zu einzelnen AOD war die Fähigkeit von CRP, das Vorliegen dieser Veränderungen korrekt vorherzusagen, begrenzt. Die Fläche unter der ROC-Kurve betrug dafür zwischen 0,551 für einen pathologischen ABI und 0,591 für die Mikroalbuminurie. Die Sensitivität lag je nach AOD zwischen ca. 38 % und knapp 77 % und die Spezifität bei etwa 33 % bis 72 % unter Verwendung des optimalen Schwellenwerts laut Youden-Index. Der PPW für die AOD lag zwischen 4 % und 49 % und der NPW zwischen 62 % und 97 %.

Die GHS konnte zeigen, dass der übliche Schwellenwert von CRP von 3 mg (46) stets über den Werten für optimale Sensitivität und Spezifität nach Youden für die Vorhersage des Vorliegens von AOD liegt.

Bei Verwendung des Literatur-Schwellenwerts von 3 mg/l zeigte CRP einen NPW von über 90 % für alle Formen des AOD, bis auf Karotisplaques; das heißt in über 90 % der Fälle wurde anhand eines CRP-Werts von < 3 mg/l korrekterweise davon ausgegangen, dass die Ausprägungsform des AOD jeweils nicht vorhanden war. Auch weil Karotisplaques als häufigste Form des AOD eine sehr hohe Prävalenz (34,3 %) in der Studienstichprobe haben, lag trotz einem für die einzelnen Formen des AOD hohen NPW der NPW für AOD insgesamt bei nur 58 %.

Durch Verwendung des mittels Youden-Index bestimmten Schwellenwerts von 1,3 mg/l für AOD konnte der NPW nur geringfügig auf etwa 62 % gesteigert werden.

Bei einem CRP von 3 mg/l als Schwellenwert verbleiben in dieser Kohorte 20 % der Personen, bei denen aufgrund eines erhöhten CRP eine Untersuchung auf AOD indiziert wäre. Bei Personen mit einem CRP unterhalb des Schwellenwerts könnten vier von fünf Ausprägungsformen des AOD aufgrund des niedrigen CRP mit einem hohen NPW jeweils recht sicher ausgeschlossen werden.

Auch in diesem Fall existieren Studien nur für diesen Zusammenhang bei einzelnen AOD, nicht jedoch für die Gesamtheit der AOD.

Für die Fähigkeit von CRP, an pAVK Erkrankte von gesunden Kontrollen zu unterscheiden, bestimmte eine andere Studie beispielsweise eine ROC-AUC von 0,872 (95 %-KI 0,839 - 0,905).(185) In einer weiteren Studie hatte CRP eine ROC-AUC von 0,622 (95 %-KI 0,561-0,729) für die Detektion einer IMT $\geq$ 0,9 mm. Der Schwellenwert lag dafür bei 0,8 mg/l mit einer Sensitivität von 63,9 % und einer Spezifität von 67,2 %.(186) In noch einer weiteren Studie lag die ROC-AUC von CRP bei 0,616 (95 %-KI 0,561-0,729) für die Unterscheidung zwischen dem Vorliegen einer LVH und dem Fehlen einer solchen bei Patienten mit arterieller Hypertonie. Der in dieser Studie optimale Schwellenwert wurde bei einem CRP von 2,5 mg/l festgestellt mit einer Sensitivität von 68 % und einer Spezifität von 59 % sowie einem positiven und negativen prädiktiven Wert von 18 % beziehungsweise 93%.(178) Die ROC-AUC von 0,657 für die Fähigkeit von CRP, das Vorliegen von Mikroalbuminurie vorherzusagen, war mit einem Schwellenwert von 0,85 mg/l für die maximale Sensitivität (64,5 %) und Spezifität (59,9 %) in einer Studie bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren bestimmt worden.(187)

Die Darstellung der Detektionsrate von AOD anhand verschiedener Schwellenwerte für CRP wurde in der vorliegenden Arbeit anhand von Vier-Felder-Tafeln verdeutlicht. Unter Verwendung von 3 mg/l als Grenze für CRP sank die Sensitivität erheblich ab, zugunsten verbesserter Spezifität. Durch den Youden-Index wurden Sensitivität und Spezifität gleich stark gewichtet und es ergab sich eine Grenze von 1,3 mg/l für CRP. Hier stellt sich die Frage, ob es in diesem Fall wichtiger ist, alle Individuen mit AOD trotz hohem Aufwand und damit verbundenen Kosten zu erkennen, oder ob die Auswahl, die aufgrund des CRP-Werts weiter untersucht werden soll, auf Kosten einiger nicht erkannter Personen mit AOD beschränkt werden soll.

Bei dem optimalen Schwellenwert von 0,71 mg/l für die LVH fielen immerhin nur 2,3 % der Teilnehmer in die Kategorie mit einem CRP unterhalb des Schwellenwerts trotz vorliegender LVH. Relativ betrachtet waren dies jedoch gut 23 % aller Fälle von LVH.

Weiterhin wäre die Zahl der Personen mit einem CRP über diesem niedrigen Schwellenwert sehr groß, sodass CRP kaum zur Einschränkung der weiter zu untersuchenden Gruppe beitragen würde.

Zusammenfassend muss erwähnt werden, dass in der GHS nur Personen im Alter von 35 bis 74 Jahren und überwiegend europäischen Ursprungs untersucht wurden, sodass die Ergebnisse nicht für andere Altersgruppen oder Ethnien gelten können.

Wie jede Studie unterliegt auch die GHS einer möglichen Verzerrung durch Antwortausfall beziehungsweise Nichtteilnahme. Um den Non-Response-Bias zu minimieren, kamen bis zu drei schriftliche sowie bis zu 20 telefonische Kontaktversuche zum Einsatz. Nichtteilnehmer wurden um ein strukturiertes Interview zur Non-Responder-Analyse gebeten.(144)

Weiterhin erfolgte eine Selektion der Studienteilnehmer durch Ausschluss von Personen, deren Deutschkenntnisse zur Teilnahme nicht ausreichten oder die körperlich oder geistig nicht fähig waren, das Studienzentrum aufzusuchen.

Durch fehlende Teilnahme und Exklusion einiger Personen ist die Repräsentation der Gesamtbevölkerung eingeschränkt.

Die in dieser Studie analysierten Daten stellen nur einen Querschnitt der Bevölkerung dar, aus dem sich keine Kausalität oder Prognose ableiten lässt. In zukünftigen Projekten im Rahmen der Folgeuntersuchungen der GHS wäre eine mögliche Fragestellung, ob ein bei Studienbeginn erhöhtes CRP einen Einfluss auf die Entwicklung von neuem AOD im Laufe der Zeit hat.

In dieser Arbeit wurde lediglich CRP auf einen Zusammenhang mit AOD untersucht. Es existieren jedoch weitere Biomarker, die für die Fragestellung in Betracht kommen. Der Inflammationsparameter Fibrinogen beispielsweise wurde in einigen Arbeiten parallel zu CRP untersucht und weist ähnliche Eigenschaften auf.(3, 188) Da CRP jedoch der am besten untersuchte Biomarker sowie ein Routine-Parameter in der klinischen Praxis ist, wurde hier der Fokus auf diesen Wert gelegt.

Auch wäre die Fragestellung für weitere Personengruppen anwendbar, wie beispielsweise Personen mit Nierenschädigung, Diabetes mellitus oder einem CRP von > 10 mg/l als mögliches Zeichen einer Begleiterkrankung. Auch in solchen Kohorten gibt es einen Zusammenhang zwischen CRP und kardiovaskulären Erkrankungen.(189, 190) Aus oben genannten Gründen erfolgten die Analysen dieser Arbeit jedoch an einem Kollektiv ohne kardiovaskuläre Erkrankungen und ohne als Äquivalent hierzu geltende Begleiterkrankungen.

Als weitere mögliche Ausprägungsform des AOD nennt die ESC im CT festgestellten CAC.(6) Auch dies hätte in der GHS mit untersucht werden können. Die Bestimmung von CAC geht jedoch mit einer Strahlenbelastung einher, für die eine Rechtfertigung im Rahmen einer großen bevölkerungsbasierten Studie fraglich ist.

Weiterhin wurde in dieser Arbeit nur das Vorhandensein im Vergleich zur Abwesenheit von Plaques in der Karotis betrachtet, unabhängig von Größe, Anzahl oder weiteren Charakteristika dieser Plaques, obwohl auch dies mit unterschiedlichen CRP-Werten zusammenhängen kann.(171)

Durch eine andere Definition des ABI hätte die Gruppe der Personen mit pathologischem ABI vergrößert werden können, was möglicherweise eher im Sinne eines Screenings bei der asymptomatischen Bevölkerung gewesen wäre.(167)

In den hier durchgeführten Analysen wurde Adipositas über die WHtR definiert, da mit der WHtR nicht nur bei Personen mittleren oder höheren Alters, sondern bei Kindern und jüngeren Erwachsenen sogar ein stärkerer Zusammenhang mit kardiovaskulären Risikofaktoren beschrieben wurde als bei Verwendung des BMI.(191, 192) Dies traf in einer Studie von Srinivasan et al. auch für Personen mit normalem BMI, aber erhöhter WHtR zu; also für Personen mit abdomineller Adipositas, die durch die WHtR eher repräsentiert wird, als durch den BMI.(192) Auch eine Assoziation von WHtR mit CRP wurde beschrieben.(151, 192) In einigen Studien, darunter auch in einer Meta-Analyse, wurde für die WHtR eine bessere Vorhersagefähigkeit als für den BMI in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen, Gesamt- und kardiovaskuläre Sterblichkeit beschrieben.(150, 153, 193) Die Verwendung des in der Klinik geläufigeren BMI hätte die Ergebnisse möglicherweise verändert.

Insgesamt konnten die hier vorliegenden Analysen zeigen, dass CRP unabhängig von kardiovaskulären Risikofaktoren mit AOD assoziiert ist. Die Stärke des Zusammenhangs unterschied sich je nach AOD. Eine mögliche Erklärung dafür ist deren unterschiedliche Genese. Zukünftige Analysen der prospektiven GHS-Daten könnten zeigen, ob CRP auch mit der neuen Entwicklung von AOD zusammenhängt und sich somit Hinweise für oder gegen eine kausale Rolle von CRP in diesem Prozess ergeben. Auch die Untersuchung von weiteren AOD wäre ein weiteres mögliches Forschungsgebiet im Rahmen der GHS.

Aus den Daten dieser Arbeit ergibt sich für CRP mit einem NPW von 58 % beziehungsweise 62 % (CRP-Schwellenwert 1,3 mg/l beziehungsweise 3 mg/l) nur eine bedingte Eignung Prä-Screening-Parameter für das Vorhandensein von AOD. Die Prävalenz

allein von Plaques in der A. carotis von 34 % in der Studienstichprobe unterstreicht jedoch die weite Verbreitung von subklinischer Atherosklerose in Form von AOD. Ein sinnvoller Ansatz zur effektiven und kosteneffizienten Analyse zur Detektion von AOD scheint alternativ beispielsweise ein sequentielles Vorgehen, wie es Viazzi et al. beschreiben. Sie empfehlen aufgrund von US-amerikanischen Daten zur Prävalenz und Kosten von AOD erst einen Test auf Mikroalbuminurie, gefolgt von einer echokardiographischen Untersuchung sowie zuletzt einer Sonographie der Halsschlagadern.(9) Aufgrund der hohen Prävalenz von AOD und insbesondere Karotisplaques in der Bevölkerung der GHS ist eine Diskussion zur Notwendigkeit eines Sonographie-Screenings und zu Konsequenzen und eventuellen Therapien oder Therapiemodifikationen, die sich aus dem sonographischen Befund ergeben, nötig.

6. Zusammenfassung

Die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen ist meist ein chronischer, langsam fortschreitender Prozess. Asymptomatischer Endorganschaden stellt eine Zwischenstufe in diesem Prozess dar und weist einen mehrfach in der Literatur beschriebenen Zusammenhang mit dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse auf. Die ausführliche klinische Evaluation von asymptomatischem Endorganschaden ist jedoch aufwändig und wird trotz der Reflektion der individuell eingetretenen kardiovaskulären Schädigung kaum durchgeführt. Der Inflamationsparameter C-reaktives Protein wird ebenfalls in Zusammenhang mit kardiovaskulärer Schädigung gebracht.

In dieser Arbeit sollte die Prävalenz von asymptomatischem Endorganschaden in der Bevölkerung evaluiert werden und eine mögliche Assoziation von C-reaktivem Protein mit asymptomatischem Endorganschaden und der Einfluss von kardiovaskulären Risikofaktoren auf diesen Zusammenhang analysiert werden. Weiterhin sollte getestet werden, ob sich C-reaktives Protein als Prä-Screening Parameter eignete, um die Wahrscheinlichkeit von asymptomatischem Endorganschaden bei einer Person vorherzusagen.

Dazu wurden Daten der monozentrischen Gutenberg-Gesundheitsstudie mit 15010 Teilnehmern, die repräsentativ für die Region Mainz und Mainz-Bingen stehen, analysiert. Aus dieser Stichprobe wurden für die Fragestellung dieser Arbeit kardiovaskulär gesunde Individuen ausgewählt. C-reaktives Protein wurde standardmäßig bestimmt und der asymptomatische Endorganschaden leitliniengerecht untersucht. Die untersuchten Formen von asymptomatischem Endorganschaden waren ein Ankle-brachial Index $\leq 0,9$, Plaques in der Arteria carotis, eine Intima-Media-Dicke $> 0,9$ mm, Mikroalbuminurie und linksventrikuläre Hypertrophie.

In der untersuchten Kohorte mit Teilnehmern zwischen 35 und 74 Jahren bestand eine hohe Prävalenz von asymptomatischem Endorganschaden (Männer: 48,5 %, Frauen: 39 %) mit Karotisplaques als mit Abstand häufigster Ausprägungsform. Die Unterteilung der Stichprobe anhand von Quartilen des C-reaktiven Proteins ergab einen statistisch relevanten Trend für alle untersuchten Formen des asymptomatischen Endorganschadens bei steigendem C-reaktiven Protein. Auch die kardiovaskulären Risikofaktoren fanden sich häufiger in höheren Quartilen des C-reaktiven Proteins. In der logistischen Regression erwies sich C-reaktives Protein als von Alter, Geschlecht und kardiovaskulären Risikofaktoren unabhängiger Prädiktor für asymptomatischen Endorganschaden insgesamt. Dies zeigte sich auch für die meisten einzeln untersuchten

Formen des asymptomatischen Endorganschadens: lediglich bei der Intima-Media-Dicke fand sich diese Assoziation nur im nicht adjustierten Modell. Auch in verschiedenen Subgruppen, unterteilt nach Vorhandensein von kardiovaskulären Risikofaktoren, war C-reaktives Protein nach Adjustierung für Alter und Geschlecht mit asymptomatischem Endorganschaden assoziiert. Lediglich in der Gruppe ohne traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren konnte kein Zusammenhang gezeigt werden.

Um die Eignung von C-reaktivem Protein als Prä-Screening-Parameter zu beurteilen, wurde anhand des Youden-Index ein Schwellenwert von 1,3 mg/l für C-reaktives Protein für die Detektion von asymptomatischem Endorganschaden bestimmt. Mit diesem Schwellenwert konnte für asymptomatischen Endorganschaden ein negativer prädiktiver Wert von 62 % und eine Sensitivität von 57 % erreicht werden (bei Verwendung des Literatur-Schwellenwerts von 3 mg/l: 58 % beziehungsweise 24 %). Für die einzelnen Formen des asymptomatischen Endorganschadens, ausgenommen Karotisplaques, lag der negative prädiktive Wert bei jeweils über 90 %, das heißt bei einem C-reaktiven Protein unterhalb des Schwellenwerts war in über 90 % der Fälle tatsächlich jeweils keine der untersuchten Formen von asymptomatischem Endorganschaden vorhanden. Anhand von 4-Felder-Tafeln wurde deutlich gemacht, dass etwa die Hälfte der Kohorte ein C-reaktives Protein über dem Schwellenwert von 1,3 mg/l aufwies, sodass der Anteil der auf subklinische Atherosklerose zu untersuchenden Personen mittels C-reaktivem Protein also nur bedingt eingeschränkt werden konnte.

Die Ergebnisse unterstreichen jedoch eine mögliche Rolle von Inflammation im atherosklerotischen Prozess bereits im frühen Stadium zum Zeitpunkt des asymptomatischen Endorganschadens. Zukünftige Studien könnten der Frage nachgehen, ob C-reaktives Protein kausal mit der Entstehung von asymptomatischem Endorganschaden zusammenhängt.

7. Literaturverzeichnis

1. Statistisches_Bundesamt. Gesundheit. Todesursachen in Deutschland. Fachserie 12 Reihe 4. 2014.
2. Truthmann J, Busch MA, Scheidt-Nave C, Mensink GB, Gosswald A, Endres M, et al. Modifiable cardiovascular risk factors in adults aged 40-79 years in Germany with and without prior coronary heart disease or stroke. BMC public health. 2015;15:701.
3. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Pennells L, Wood AM, White IR, Gao P, et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. N Engl J Med. 2012;367(14):1310-20.
4. Buckley DI, Fu R, Freeman M, Rogers K, Helfand M. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2009;151(7):483-95.
5. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. Eur Heart J. 2010;31(7):883-91.
6. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Revista espanola de cardiologia (English ed). 2016;69(10):939.
7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013;34(28):2159-219.
8. Greve SV, Blicher MK, Blyme A, Sehestedt T, Hansen TW, Rasmussen S, et al. Association between albuminuria, atherosclerotic plaques, elevated pulse wave velocity, age, risk category and prognosis in apparently healthy individuals. J Hypertens. 2014;32(5):1034-41; discussion 41.
9. Viazzi F, Parodi D, Leoncini G, Vettoretti S, Ratto E, Vaccaro V, et al. Optimizing global risk evaluation in primary hypertension: the role of microalbuminuria and cardiovascular ultrasonography. J Hypertens. 2004;22(5):907-13.
10. Diamond GA, Kaul S. The things to come of SHAPE: cost and effectiveness of cardiovascular prevention. Am J Cardiol. 2007;99(7):1013-5.

11. Hartley A, Marshall DC, Saliccioli JD, Sikkell MB, Maruthappu M, Shalhoub J. Trends in Mortality from Ischaemic Heart Disease and Cerebrovascular Disease in Europe: 1980-2009. *Circulation*. 2016.
12. Shah PK. Molecular mechanisms of plaque instability. *Current opinion in lipidology*. 2007;18(5):492-9.
13. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8 Suppl):C7-12.
14. Patel SA, Winkel M, Ali MK, Narayan KM, Mehta NK. Cardiovascular mortality associated with 5 leading risk factors: national and state preventable fractions estimated from survey data. *Ann Intern Med*. 2015;163(4):245-53.
15. Kappert K, Bohm M, Schmieder R, Schumacher H, Teo K, Yusuf S, et al. Impact of sex on cardiovascular outcome in patients at high cardiovascular risk: analysis of the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease (TRANSCEND) and the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial (ONTARGET). *Circulation*. 2012;126(8):934-41.
16. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB, Sr., Levy D, Murabito JM, Wang TJ, et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *Jama*. 2004;291(18):2204-11.
17. Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, Guo Y, Adelman MA, Riles T, et al. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(16):1736-43.
18. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-47.
19. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53.
20. Conroy R. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European Heart Journal*. 2003;24(11):987-1003.
21. 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(22):2243-51, 4p following 51.

22. 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(6):611-9.
23. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002;105(3):310-5.
24. Keil U. Risikoabschätzung tödlicher Herz-Kreislauf-Erkrankungen - Die neuen SCORE-Deutschland-Tabellen für die Primärprävention. *Deutsches Ärzteblatt*. 2005.
25. Faxon DP, Fuster V, Libby P, Beckman JA, Hiatt WR, Thompson RW, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: pathophysiology. *Circulation*. 2004;109(21):2617-25.
26. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation*. 2001;103(22):2705-10.
27. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Jr., et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995;92(5):1355-74.
28. Fisher CM. Concerning recurrent transient cerebral ischemic attacks. *Canadian Medical Association journal*. 1962;86:1091-9.
29. Ras RT, Streppel MT, Draijer R, Zock PL. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: a systematic review with meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2013;168(1):344-51.
30. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *The New England journal of medicine*. 2004;351(25):2611-8.
31. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nature medicine*. 2011;17(11):1410-22.
32. Paoletti R, Gotto AM, Jr., Hajjar DP. Inflammation in atherosclerosis and implications for therapy. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1):Ii20-6.
33. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(23):2129-38.

34. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2005;352(16):1685-95.
35. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation*. 1995;91(9):2488-96.
36. Steinberg D, Witztum JL. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(12):2311-6.
37. Rectenwald JE, Moldawer LL, Huber TS, Seeger JM, Ozaki CK. Direct evidence for cytokine involvement in neointimal hyperplasia. *Circulation*. 2000;102(14):1697-702.
38. Mortensen RF. C-reactive protein, inflammation, and innate immunity. *Immunologic research*. 2001;24(2):163-76.
39. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1982;389:39-48.
40. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Molecular immunology*. 2001;38(2-3):189-97.
41. Koenig W, Sund M, Frohlich M, Fischer HG, Lowel H, Doring A, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*. 1999;99(2):237-42.
42. Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9709):132-40.
43. Shin DI, Seung KB, Yoon HE, Hwang BH, Seo SM, Shin SJ, et al. Microalbuminuria is independently associated with arterial stiffness and vascular inflammation but not with carotid intima-media thickness in patients with newly diagnosed type 2 diabetes or essential hypertension. *J Korean Med Sci*. 2013;28(2):252-60.
44. Imhof A, Frohlich M, Loewel H, Helbecque N, Woodward M, Amouyel P, et al. Distributions of C-reactive protein measured by high-sensitivity assays in apparently healthy men and women from different populations in Europe. *Clin Chem*. 2003;49(4):669-72.
45. Woloshin S, Schwartz LM. Distribution of C-reactive protein values in the United States. *The New England journal of medicine*. 2005;352(15):1611-3.

46. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107(3):499-511.
47. Vanderschueren S, Deeren D, Knockaert DC, Bobbaers H, Bossuyt X, Peetermans W. Extremely elevated C-reactive protein. *European journal of internal medicine*. 2006;17(6):430-3.
48. Kushner I, Rzewnicki D, Samols D. What does minor elevation of C-reactive protein signify? *The American journal of medicine*. 2006;119(2):166.e17-28.
49. Casas JP, Shah T, Hingorani AD, Danesh J, Pepys MB. C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. *Journal of internal medicine*. 2008;264(4):295-314.
50. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *The New England journal of medicine*. 2017;377(12):1119-31.
51. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, Libby P, Thuren T, Glynn RJ. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10118):319-28.
52. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *The New England journal of medicine*. 2018.
53. Gosswald A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Busch MA. [Prevalence of myocardial infarction and coronary heart disease in adults aged 40-79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2013;56(5-6):650-5.
54. Bertoia ML, Allison MA, Manson JE, Freiberg MS, Kuller LH, Solomon AJ, et al. Risk factors for sudden cardiac death in post-menopausal women. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(25):2674-82.
55. Kannel WB, Doyle JT, McNamara PM, Quickenton P, Gordon T. Precursors of sudden coronary death. Factors related to the incidence of sudden death. *Circulation*. 1975;51(4):606-13.

56. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG G. Information for health insurance fund members on ultrasound screening for abdominal aortic aneurysms – addendum to commission S13-04: commission P16-01. IQWiG reports. October 13, 2016;449.
57. Turnbull F, Arima H, Heeley E, Cass A, Chalmers J, Morgan C, et al. Gender disparities in the assessment and management of cardiovascular risk in primary care: the AusHEART study. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2011;18(3):498-503.
58. Rozanski A, Gransar H, Shaw LJ, Kim J, Miranda-Peats L, Wong ND, et al. Impact of coronary artery calcium scanning on coronary risk factors and downstream testing the EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) prospective randomized trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(15):1622-32.
59. Falk E, Shah PK. The SHAPE guideline: ahead of its time or just in time? *Curr Atheroscler Rep*. 2011;13(5):345-52.
60. Volpe M, Battistoni A, Tocci G, Rosei EA, Catapano AL, Coppo R, et al. Cardiovascular risk assessment beyond Systemic Coronary Risk Estimation: a role for organ damage markers. *J Hypertens*. 2012;30(6):1056-64.
61. Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, Macintyre CC, Cawood EH, Prescott RJ, et al. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *American journal of epidemiology*. 1992;135(4):331-40.
62. Criqui MH. Peripheral arterial disease--epidemiological aspects. *Vascular medicine (London, England)*. 2001;6(3 Suppl):3-7.
63. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18(2):185-92.
64. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *Jama*. 2001;285(19):2481-5.

65. Signorelli SS, Fiore V, Malaponte G. Inflammation and peripheral arterial disease: the value of circulating biomarkers (Review). *International journal of molecular medicine*. 2014;33(4):777-83.
66. Krishna SM, Moxon JV, Golledge J. A review of the pathophysiology and potential biomarkers for peripheral artery disease. *International journal of molecular sciences*. 2015;16(5):11294-322.
67. McDermott MM. Lower extremity manifestations of peripheral artery disease: the pathophysiologic and functional implications of leg ischemia. *Circulation research*. 2015;116(9):1540-50.
68. Diehm C, Schuster A, Allenberg JR, Darius H, Haberl R, Lange S, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and co-morbidity in 6880 primary care patients: cross-sectional study. *Atherosclerosis*. 2004;172(1):95-105.
69. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;126(24):2890-909.
70. Aboyans V, Ho E, Denenberg JO, Ho LA, Natarajan L, Criqui MH. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects. *Journal of vascular surgery*. 2008;48(5):1197-203.
71. Alahdab F, Wang AT, Elraiyah TA, Malgor RD, Rizvi AZ, Lane MA, et al. A systematic review for the screening for peripheral arterial disease in asymptomatic patients. *Journal of vascular surgery*. 2015;61(3 Suppl):42s-53s.
72. De Buyzere ML, Clement DL. Management of hypertension in peripheral arterial disease. *Progress in cardiovascular diseases*. 2008;50(4):238-63.
73. Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, Allison MA, Blumenthal RS, Aboyans V, et al. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(18):1506-12.
74. Rosvall M, Persson M, Ostling G, Nilsson PM, Melander O, Hedblad B, et al. Risk factors for the progression of carotid intima-media thickness over a 16-year follow-up period: the Malmo Diet and Cancer Study. *Atherosclerosis*. 2015;239(2):615-21.
75. Mukai N, Ninomiya T, Hata J, Hirakawa Y, Ikeda F, Fukuhara M, et al. Association of hemoglobin A1c and glycated albumin with carotid atherosclerosis in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study. *Cardiovascular diabetology*. 2015;14:84.

76. Tattersall MC, Gassett A, Korcarz CE, Gepner AD, Kaufman JD, Liu KJ, et al. Predictors of carotid thickness and plaque progression during a decade: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2014;45(11):3257-62.
77. Yang C, Sun Z, Li Y, Ai J, Sun Q, Tian Y. The correlation between serum lipid profile with carotid intima-media thickness and plaque. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014;14:181.
78. Vaya J. The association between biomarkers in the blood and carotid plaque composition-focusing on oxidized lipids, oxysterols and plaque status. *Biochemical pharmacology*. 2013;86(1):15-8.
79. van den Oord SC, Sijbrands EJ, ten Kate GL, van Klaveren D, van Domburg RT, van der Steen AF, et al. Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2013;228(1):1-11.
80. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, Britton AR, Dekker JM, Eijkemans MJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *Jama*. 2012;308(8):796-803.
81. Hollander M, Bots ML, Del Sol AI, Koudstaal PJ, Witteman JC, Grobbee DE, et al. Carotid plaques increase the risk of stroke and subtypes of cerebral infarction in asymptomatic elderly: the Rotterdam study. *Circulation*. 2002;105(24):2872-7.
82. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Jager A, Heine RJ, Jakobs C, Bouter LM, et al. Serum homocysteine level and protein intake are related to risk of microalbuminuria: the Hoorn Study. *Kidney international*. 1998;54(1):203-9.
83. Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi F, Melillo E, Dell'Omo G, Catapano G, et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet*. 1994;344(8914):14-8.
84. Hilgers KF, Veelken R. Type 2 diabetic nephropathy: never too early to treat? *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2005;16(3):574-5.
85. Cosson E, Pham I, Valensi P, Paries J, Attali JR, Nitenberg A. Impaired coronary endothelium-dependent vasodilation is associated with microalbuminuria in patients with type 2 diabetes and angiographically normal coronary arteries. *Diabetes care*. 2006;29(1):107-12.
86. Singh AK, Mo W, Dunea G, Arruda JA. Effect of glycated proteins on the matrix of glomerular epithelial cells. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 1998;9(5):802-10.

87. Mishra R, Emancipator SN, Kern T, Simonson MS. High glucose evokes an intrinsic proapoptotic signaling pathway in mesangial cells. *Kidney international*. 2005;67(1):82-93.
88. Nathan DM, Rosenbaum C, Protasowicki VD. Single-void urine samples can be used to estimate quantitative microalbuminuria. *Diabetes care*. 1987;10(4):414-8.
89. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158(11):825-30.
90. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2073-81.
91. Lee M, Saver JL, Chang KH, Liao HW, Chang SC, Ovbiagele B. Impact of microalbuminuria on incident stroke: a meta-analysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2010;41(11):2625-31.
92. Santos M, Shah AM. Alterations in cardiac structure and function in hypertension. *Current hypertension reports*. 2014;16(5):428.
93. Post WS, Larson MG, Levy D. Impact of left ventricular structure on the incidence of hypertension. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1994;90(1):179-85.
94. Yilmaz A, Sechtem U. Diagnostic approach and differential diagnosis in patients with hypertrophied left ventricles. *Heart (British Cardiac Society)*. 2014;100(8):662-71.
95. Schunkert H, Hense HW, Holmer SR, Stender M, Perz S, Keil U, et al. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *The New England journal of medicine*. 1994;330(23):1634-8.
96. Harrap SB, Dominiczak AF, Fraser R, Lever AF, Morton JJ, Foy CJ, et al. Plasma angiotensin II, predisposition to hypertension, and left ventricular size in healthy young adults. *Circulation*. 1996;93(6):1148-54.
97. Rader F, Sachdev E, Arsanjani R, Siegel RJ. Left ventricular hypertrophy in valvular aortic stenosis: mechanisms and clinical implications. *The American journal of medicine*. 2015;128(4):344-52.
98. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology

Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2011;124(24):2761-96.

99. de Vries SO, Heesen WF, Beltman FW, Kroese AH, May JF, Smit AJ, et al. Prediction of the left ventricular mass from the electrocardiogram in systemic hypertension. Am J Cardiol. 1996;77(11):974-8.

100. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. 2015;28(1):1-39.e14.

101. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. The New England journal of medicine. 1990;322(22):1561-6.

102. Dechend R, Kaiser E, Derer W, Deeg E, Busjahn A, Schmieder RE, et al. Guideline adherence in cardiovascular risk assessment and analysis in 15,000 hypertensive German patients in real life: results of the Prospective 3A Registry. J Clin Hypertens (Greenwich). 2012;14(8):496-501.

103. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. Circulation. 2003;107(3):363-9.

104. Elias-Smale SE, Kardys I, Oudkerk M, Hofman A, Witteman JC. C-reactive protein is related to extent and progression of coronary and extra-coronary atherosclerosis; results from the Rotterdam study. Atherosclerosis. 2007;195(2):e195-202.

105. Lyngbaek S, Sehestedt T, Marott JL, Hansen TW, Olsen MH, Andersen O, et al. CRP and suPAR are differently related to anthropometry and subclinical organ damage. International journal of cardiology. 2013;167(3):781-5.

106. Olsen MH, Christensen MK, Hansen TW, Gustafsson F, Rasmussen S, Wachtell K, et al. High-sensitivity C-reactive protein is only weakly related to cardiovascular damage after adjustment for traditional cardiovascular risk factors. J Hypertens. 2006;24(4):655-61.

107. Folsom AR, Pankow JS, Tracy RP, Arnett DK, Peacock JM, Hong Y, et al. Association of C-reactive protein with markers of prevalent atherosclerotic disease. Am J Cardiol. 2001;88(2):112-7.

108. Rossi IA, Bochud M, Viswanathan B, Riesen W, Bovet P. Relation between high-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular and renal markers in a middle-income country in the African region. *International journal of cardiology*. 2012;156(2):203-8.
109. Zhao Z, Nie H, He H, Yan Z, Liu D, Luo Z, et al. High-sensitivity C-reactive protein predicts target organ damage in Chinese patients with metabolic syndrome. *Metabolism: clinical and experimental*. 2007;56(12):1612-9.
110. Murabito JM, Keyes MJ, Guo CY, Keaney JF, Jr., Vasan RS, D'Agostino RB, Sr., et al. Cross-sectional relations of multiple inflammatory biomarkers to peripheral arterial disease: The Framingham Offspring Study. *Atherosclerosis*. 2009;203(2):509-14.
111. Allison MA, Criqui MH, McClelland RL, Scott JM, McDermott MM, Liu K, et al. The effect of novel cardiovascular risk factors on the ethnic-specific odds for peripheral arterial disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(6):1190-7.
112. Syvanen K, Korhonen P, Jaatinen P, Vahlberg T, Aarnio P. High-sensitivity C-reactive protein and ankle brachial index in a Finnish cardiovascular risk population. *The International journal of angiology : official publication of the International College of Angiology, Inc.* 2011;20(1):43-8.
113. Shankar A, Li J, Nieto FJ, Klein BE, Klein R. Association between C-reactive protein level and peripheral arterial disease among US adults without cardiovascular disease, diabetes, or hypertension. *Am Heart J*. 2007;154(3):495-501.
114. Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, Rumley A, Lowe GD, Fowkes FG. C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh Artery Study. *Circulation*. 2005;112(7):976-83.
115. Stuveling EM, Hillege HL, Bakker SJ, Asselbergs FW, de Jong PE, Gans RO, et al. C-reactive protein and microalbuminuria differ in their associations with various domains of vascular disease. *Atherosclerosis*. 2004;172(1):107-14.
116. Sander K, Bickel H, Schulze Horn C, Huntgeburth U, Poppert H, Sander D. Periphere arterielle Verschlusskrankheit: Prädiktoren und Behandlungsintensität 2-Jahres Daten des populationsbasierten INVADE-Projekts. *Dtsch Med Wochenschr*. 2008;133(10):455-9.
117. Willeit P, Thompson SG, Agewall S, Bergstrom G, Bickel H, Catapano AL, et al. Inflammatory markers and extent and progression of early atherosclerosis: Meta-

analysis of individual-participant-data from 20 prospective studies of the PROG-IMT collaboration. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23(2):194-205.

118. Baldassarre D, De Jong A, Amato M, Werba JP, Castelnuevo S, Frigerio B, et al. Carotid intima-media thickness and markers of inflammation, endothelial damage and hemostasis. *Annals of medicine.* 2008;40(1):21-44.

119. Wang TJ, Nam BH, Wilson PW, Wolf PA, Levy D, Polak JF, et al. Association of C-reactive protein with carotid atherosclerosis in men and women: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(10):1662-7.

120. Gopal DM, Larson MG, Januzzi JL, Cheng S, Ghorbani A, Wollert KC, et al. Biomarkers of cardiovascular stress and subclinical atherosclerosis in the community. *Clin Chem.* 2014;60(11):1402-8.

121. Toprak A, Kandavar R, Toprak D, Chen W, Srinivasan S, Xu JH, et al. C-reactive protein is an independent predictor for carotid artery intima-media thickness progression in asymptomatic younger adults (from the Bogalusa Heart Study). *BMC Cardiovasc Disord.* 2011;11:78.

122. Chapman CM, Beilby JP, McQuillan BM, Thompson PL, Hung J. Monocyte count, but not C-reactive protein or interleukin-6, is an independent risk marker for subclinical carotid atherosclerosis. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2004;35(7):1619-24.

123. Chen PC, Chien KL, Hsu HC, Su TC, Chang CW, Sung FC, et al. C-reactive protein and the metabolic syndrome correlate differently with carotid atherosclerosis between men and women in a Taiwanese community. *Metabolism: clinical and experimental.* 2008;57(8):1023-8.

124. Sander K, Horn CS, Briesenick C, Sander D. High-sensitivity C-reactive protein is independently associated with early carotid artery progression in women but not in men: the INVADE Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2007;38(11):2881-6.

125. Sander D, Schulze-Horn C, Bickel H, Gnahn H, Bartels E, Conrad B. Combined effects of hemoglobin A1c and C-reactive protein on the progression of subclinical carotid atherosclerosis: the INVADE study. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2006;37(2):351-7.

126. Lorenz MW, Karbstein P, Markus HS, Sitzer M. High-sensitivity C-reactive protein is not associated with carotid intima-media progression: the carotid atherosclerosis progression study. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2007;38(6):1774-9.

127. Liu Q, Jiang CY, Chen BX, Zhao W, Meng D. The association between high-sensitivity C-reactive protein concentration and diabetic nephropathy: a meta-analysis. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2015;19(23):4558-68.
128. Kshirsagar AV, Bomback AS, Bang H, Gerber LM, Vupputuri S, Shoham DA, et al. Association of C-reactive protein and microalbuminuria (from the National Health and Nutrition Examination Surveys, 1999 to 2004). *Am J Cardiol*. 2008;101(3):401-6.
129. Villa-Zapata L, Warholak T, Slack M, Malone D, Murcko A, Runger G, et al. Predictive modeling using a nationally representative database to identify patients at risk of developing microalbuminuria. *International urology and nephrology*. 2016;48(2):249-56.
130. Hao G, Wang Z, Zhang L, Chen Z, Wang X, Guo M, et al. Prevalence of microalbuminuria among middle-aged population of China: a multiple center cardiovascular epidemiological study. *Angiology*. 2015;66(1):49-56.
131. Nakamura M, Onoda T, Itai K, Ohsawa M, Satou K, Sakai T, et al. Association between serum C-reactive protein levels and microalbuminuria: a population-based cross-sectional study in northern Iwate, Japan. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2004;43(10):919-25.
132. Sabanayagam C, Lee J, Shankar A, Lim SC, Wong TY, Tai ES. C-reactive protein and microalbuminuria in a multi-ethnic Asian population. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2010;25(4):1167-72.
133. Palmas W, Ma S, Jacobs DR, Jr., Arnett D, Jackson S, Olson J, et al. Ethnicity and sex modify the association of serum c-reactive protein with microalbuminuria. *Ethnicity & disease*. 2008;18(3):324-9.
134. Wang Z, Hoy WE, Wang Z. The correlates of urinary albumin to creatinine ratio (ACR) in a high risk Australian aboriginal community. *BMC nephrology*. 2013;14:176.
135. Fukami A, Adachi H, Hirai Y, Enomoto M, Otsuka M, Kumagai E, et al. Association of serum eicosapentaenoic acid to arachidonic acid ratio with microalbuminuria in a population of community-dwelling Japanese. *Atherosclerosis*. 2015;239(2):577-82.
136. Jager A, van Hinsbergh VW, Kostense PJ, Emeis JJ, Nijpels G, Dekker JM, et al. C-reactive protein and soluble vascular cell adhesion molecule-1 are associated with elevated urinary albumin excretion but do not explain its link with cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(4):593-8.

137. Pruijm M, Ponte B, Vollenweider P, Mooser V, Paccaud F, Waeber G, et al. Not all inflammatory markers are linked to kidney function: results from a population-based study. *American journal of nephrology*. 2012;35(3):288-94.
138. Bo S, Mandrile C, Milanesio N, Pagani A, Gentile L, Gambino R, et al. Is left ventricular hypertrophy a low-level inflammatory state? A population-based cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22(8):668-76.
139. Velagaleti RS, Gona P, Levy D, Aragam J, Larson MG, Tofler GH, et al. Relations of biomarkers representing distinct biological pathways to left ventricular geometry. *Circulation*. 2008;118(22):2252-8, 5p following 8.
140. Takei Y, Di Tullio MR, Homma S, Boden-Albala B, Rundek T, Sacco RL, et al. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 level is associated with left ventricular hypertrophy: the northern Manhattan study. *Am J Hypertens*. 2009;22(7):763-9.
141. Iwashima Y, Horio T, Kamide K, Rakugi H, Ogihara T, Kawano Y. C-reactive protein, left ventricular mass index, and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2007;30(12):1177-85.
142. Medenwald D, Dietz S, Tiller D, Kluttig A, Greiser K, Loppnow H, et al. Inflammation and echocardiographic parameters of ventricular hypertrophy in a cohort with preserved cardiac function. *Open heart*. 2014;1(1):e000004.
143. TUBS. Locator map MZ in German: wikipedia.org; 2009 [13.12.2018]. Available from: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=6241387>.
144. Wild PS, Zeller T, Beutel M, Blettner M, Dugi KA, Lackner KJ, et al. [The Gutenberg Health Study]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2012;55(6-7):824-9.
145. Hagar66. Verbandsgemeinden in MZ: wikipedia.org; 2010 [cited 2018 13.12.2018]. Available from: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=9024407>.
146. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, 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. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2007;23(1):75-80.
147. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the

- risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland). 2012;34(4):290-6.
148. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32(22):2851-906.
149. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Bjorck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9):763-816.
150. Savva SC, Lamnisis D, Kafatos AG. Predicting cardiometabolic risk: waist-to-height ratio or BMI. A meta-analysis. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2013;6:403-19.
151. Cabral M, Severo M, Ramos E. Ability of adiposity indicators to identify elevated high-sensitivity C-reactive protein in young adults. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2019;63-64:75-80.
152. Kazlauskaitė R, Avery-Mamer EF, Li H, Chataut CP, Janssen I, Powell LH, et al. Race/ethnic comparisons of waist-to-height ratio for cardiometabolic screening: The study of women's health across the nation. *American journal of human biology : the official journal of the Human Biology Council*. 2017;29(1).
153. Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. *Nutrition research reviews*. 2010;23(2):247-69.
154. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management. *Diabetes care*. 2017;40(Suppl 1):S75-s87.
155. Fox CS, Golden SH, Anderson C, Bray GA, Burke LE, de Boer IH, et al. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in

Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*. 2015;132(8):691-718.

156. Jun M, Lv J, Perkovic V, Jardine MJ. Managing cardiovascular risk in people with chronic kidney disease: a review of the evidence from randomized controlled trials. *Therapeutic advances in chronic disease*. 2011;2(4):265-78.

157. Subbiah AK, Chhabra YK, Mahajan S. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: a neglected subgroup. *Heart Asia*. 2016;8(2):56-61.

158. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001;357(9255):539-45.

159. Bolayirli M, Turna H, Orhanoglu T, Ozaras R, Ilhan M, Ozguroglu M. C-reactive protein as an acute phase protein in cancer patients. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2007;24(3):338-44.

160. Ockene IS, Matthews CE, Rifai N, Ridker PM, Reed G, Stanek E. Variability and classification accuracy of serial high-sensitivity C-reactive protein measurements in healthy adults. *Clin Chem*. 2001;47(3):444-50.

161. Xanthakis V, Enserro DM, Murabito JM, Polak JF, Wollert KC, Januzzi JL, et al. Ideal cardiovascular health: associations with biomarkers and subclinical disease and impact on incidence of cardiovascular disease in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2014;130(19):1676-83.

162. Witte EC, Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Bakker SJ, de Jong PE, Gansevoort R. First morning voids are more reliable than spot urine samples to assess microalbuminuria. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009;20(2):436-43.

163. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *The New England journal of medicine*. 1983;309(25):1543-6.

164. Devereux RB. Is the electrocardiogram still useful for detection of left ventricular hypertrophy? *Circulation*. 1990;81(3):1144-6.

165. Schroder F, Diehm N, Kareem S, Ames M, Pira A, Zwettler U, et al. A modified calculation of ankle-brachial pressure index is far more sensitive in the detection of peripheral arterial disease. *Journal of vascular surgery*. 2006;44(3):531-6.

166. Taylor-Piliae RE, Fair JM, Varady AN, Hlatky MA, Norton LC, Iribarren C, et al. Ankle brachial index screening in asymptomatic older adults. *Am Heart J*. 2011;161(5):979-85.

167. Nead KT, Cooke JP, Olin JW, Leeper NJ. Alternative ankle-brachial index method identifies additional at-risk individuals. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(6):553-9.
168. Kuller L, Borhani N, Furberg C, Gardin J, Manolio T, O'Leary D, et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *American journal of epidemiology*. 1994;139(12):1164-79.
169. Fernandez-Friera L, Penalvo JL, Fernandez-Ortiz A, Ibanez B, Lopez-Melgar B, Laclaustra M, et al. Prevalence, Vascular Distribution and Multi-territorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort: The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study. *Circulation*. 2015.
170. Karim R, Hodis HN, Detrano R, Liu CR, Liu CH, Mack WJ. Relation of Framingham risk score to subclinical atherosclerosis evaluated across three arterial sites. *Am J Cardiol*. 2008;102(7):825-30.
171. Ratto E, Leoncini G, Viazzi F, Falqui V, Parodi A, Conti N, et al. C-reactive protein and target organ damage in untreated patients with primary hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. 2007;1(6):407-13.
172. van der Meer IM, de Maat MP, Bots ML, Breteler MM, Meijer J, Kiliaan AJ, et al. Inflammatory mediators and cell adhesion molecules as indicators of severity of atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(5):838-42.
173. van der Meer IM, Oei HH, Hofman A, Pols HA, de Jong FH, Witteman JC. Soluble Fas, a mediator of apoptosis, C-reactive protein, and coronary and extracoronary atherosclerosis. The Rotterdam Coronary Calcification Study. *Atherosclerosis*. 2006;189(2):464-9.
174. Tositto A, Prati P, Baracchini C, Manara R, Rodeghiero F. Age-adjusted reference limits for carotid intima-media thickness as better indicator of vascular risk: population-based estimates from the VITA project. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2005;3(6):1224-30.
175. Polak JF, Kronmal RA, Tell GS, O'Leary DH, Savage PJ, Gardin JM, et al. Compensatory increase in common carotid artery diameter. Relation to blood pressure and artery intima-media thickness in older adults. Cardiovascular Health Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1996;27(11):2012-5.
176. Hozawa A, Ohmori K, Kuriyama S, Shimazu T, Niu K, Watando A, et al. C-reactive protein and peripheral artery disease among Japanese elderly: the Tsurugaya

Project. Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension. 2004;27(12):955-61.

177. Sitzer M, Markus HS, Mendall MA, Liehr R, Knorr U, Steinmetz H. C-reactive protein and carotid intimal medial thickness in a community population. Journal of cardiovascular risk. 2002;9(2):97-103.

178. Conen D, Zeller A, Pfisterer M, Martina B. Usefulness of B-type natriuretic peptide and C-reactive protein in predicting the presence or absence of left ventricular hypertrophy in patients with systemic hypertension. Am J Cardiol. 2006;97(2):249-52.

179. Blackburn R, Giral P, Bruckert E, Andre JM, Gonbert S, Bernard M, et al. Elevated C-reactive protein constitutes an independent predictor of advanced carotid plaques in dyslipidemic subjects. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001;21(12):1962-8.

180. Xu M, Bi Y, Chen Y, Xu Y, Li M, Wang T, et al. Increased C-reactive protein associates with elevated carotid intima-media thickness in Chinese adults with normal low density lipoprotein cholesterol levels. Journal of atherosclerosis and thrombosis. 2013;20(6):575-84.

181. Blaha MJ, Rivera JJ, Budoff MJ, Blankstein R, Agatston A, O'Leary DH, et al. Association between obesity, high-sensitivity C-reactive protein ≥ 2 mg/L, and subclinical atherosclerosis: implications of JUPITER from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011;31(6):1430-8.

182. Thakore AH, Guo CY, Larson MG, Corey D, Wang TJ, Vasan RS, et al. Association of multiple inflammatory markers with carotid intimal medial thickness and stenosis (from the Framingham Heart Study). Am J Cardiol. 2007;99(11):1598-602.

183. Asferg C, Jensen JS, Marott JL, Appleyard M, Mogelvang R, Jensen GB, et al. Markers of inflammation and hemodynamic measurements in obesity: Copenhagen City Heart Study. Am J Hypertens. 2009;22(4):451-6.

184. Wildman RP, Muntner P, Chen J, Sutton-Tyrrell K, He J. Relation of inflammation to peripheral arterial disease in the national health and nutrition examination survey, 1999-2002. Am J Cardiol. 2005;96(11):1579-83.

185. Fort-Gallifa I, Garcia-Heredia A, Hernandez-Aguilera A, Simo JM, Sepulveda J, Martin-Paredero V, et al. Biochemical indices of oxidative stress and inflammation in the evaluation of peripheral artery disease. Free radical biology & medicine. 2016;97:568-76.

186. Zhong J, Wang Y, Wang X, Li F, Hou Y, Luo H, et al. Significance of CAVI, hs-CRP and homocysteine in subclinical arteriosclerosis among a healthy population in

China. Clinical and investigative medicine *Medecine clinique et experimentale*. 2013;36(2):E81-6.

187. Yang SK, Liu J, Yi B, Mao J, Zhang XM, Liu Y, et al. Elevated High Sensitivity C-Reactive Protein Increases the Risk of Microalbuminuria in Subjects With Cardiovascular Disease Risk Factors. *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy*. 2017;21(4):387-94.

188. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *Jama*. 1998;279(18):1477-82.

189. Malik S, Wong ND, Franklin S, Pio J, Fairchild C, Chen R. Cardiovascular disease in U.S. patients with metabolic syndrome, diabetes, and elevated C-reactive protein. *Diabetes care*. 2005;28(3):690-3.

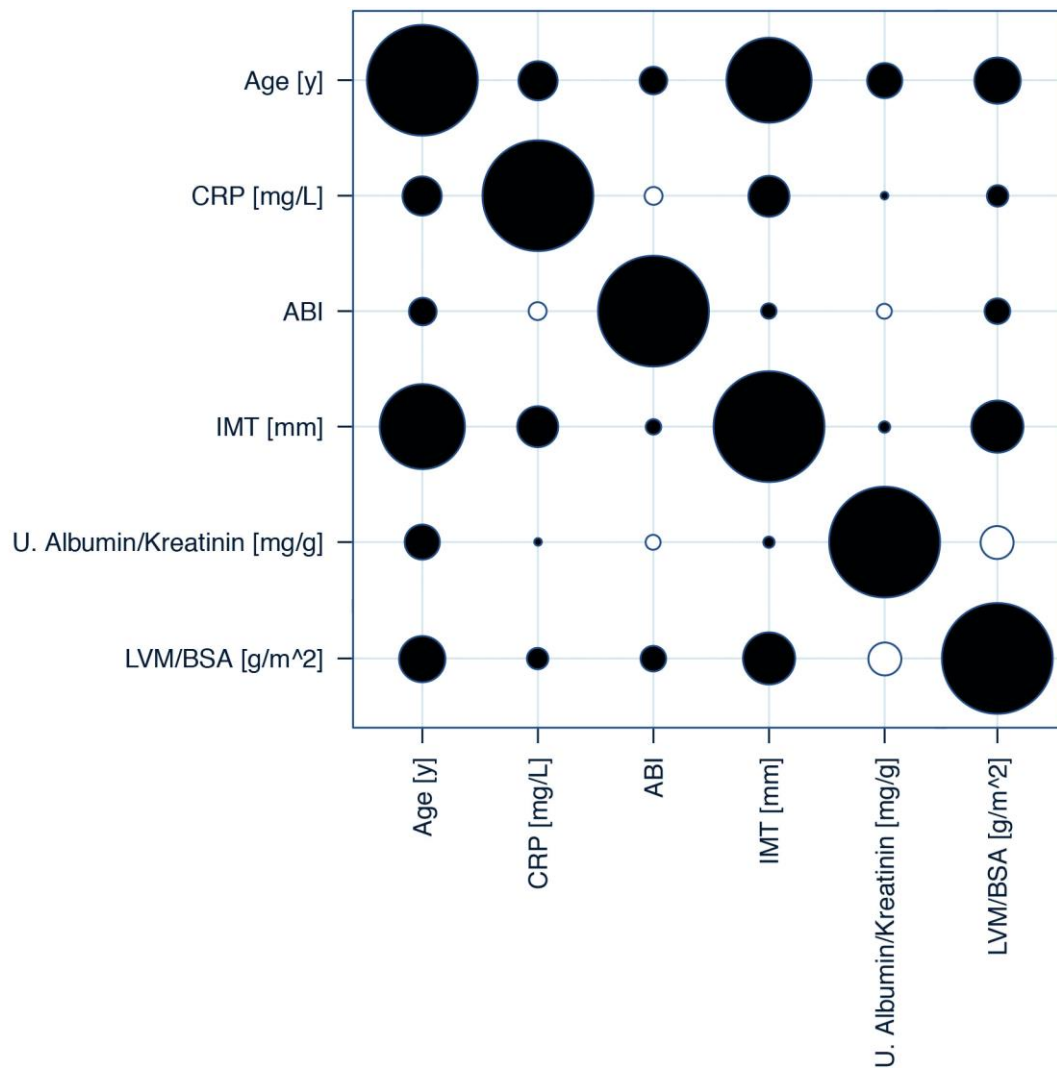
190. Li WJ, Chen XM, Nie XY, Zhang J, Cheng YJ, Lin XX, et al. Cardiac troponin and C-reactive protein for predicting all-cause and cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2015;70(4):301-11.

191. Kahn HS, Imperatore G, Cheng YJ. A population-based comparison of BMI percentiles and waist-to-height ratio for identifying cardiovascular risk in youth. *The Journal of pediatrics*. 2005;146(4):482-8.

192. Srinivasan SR, Wang R, Chen W, Wei CY, Xu J, Berenson GS. Utility of waist-to-height ratio in detecting central obesity and related adverse cardiovascular risk profile among normal weight younger adults (from the Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol*. 2009;104(5):721-4.

193. Carmienke S, Freitag MH, Pischon T, Schlattmann P, Fankhaenel T, Goebel H, et al. General and abdominal obesity parameters and their combination in relation to mortality: a systematic review and meta-regression analysis. *European journal of clinical nutrition*. 2013;67(6):573-85.

8. Anhang



Anhang 1: Spearman-Rangkorrelationen in der Bevölkerungsstichprobe (n= 10445)

Schwarze Punkte: positive Korrelation, weiße Punkte: negative Korrelation

Age: Alter in Jahren, CRP: C-reaktives Protein, ABI: Ankle-brachial Index, IMT: Intima-Media-Dicke, U. Albumin-Kreatinin: Albumin-Kreatinin-Quotient, LVM/BSA: zur Körperoberfläche indizierte links-ventrikuläre Masse

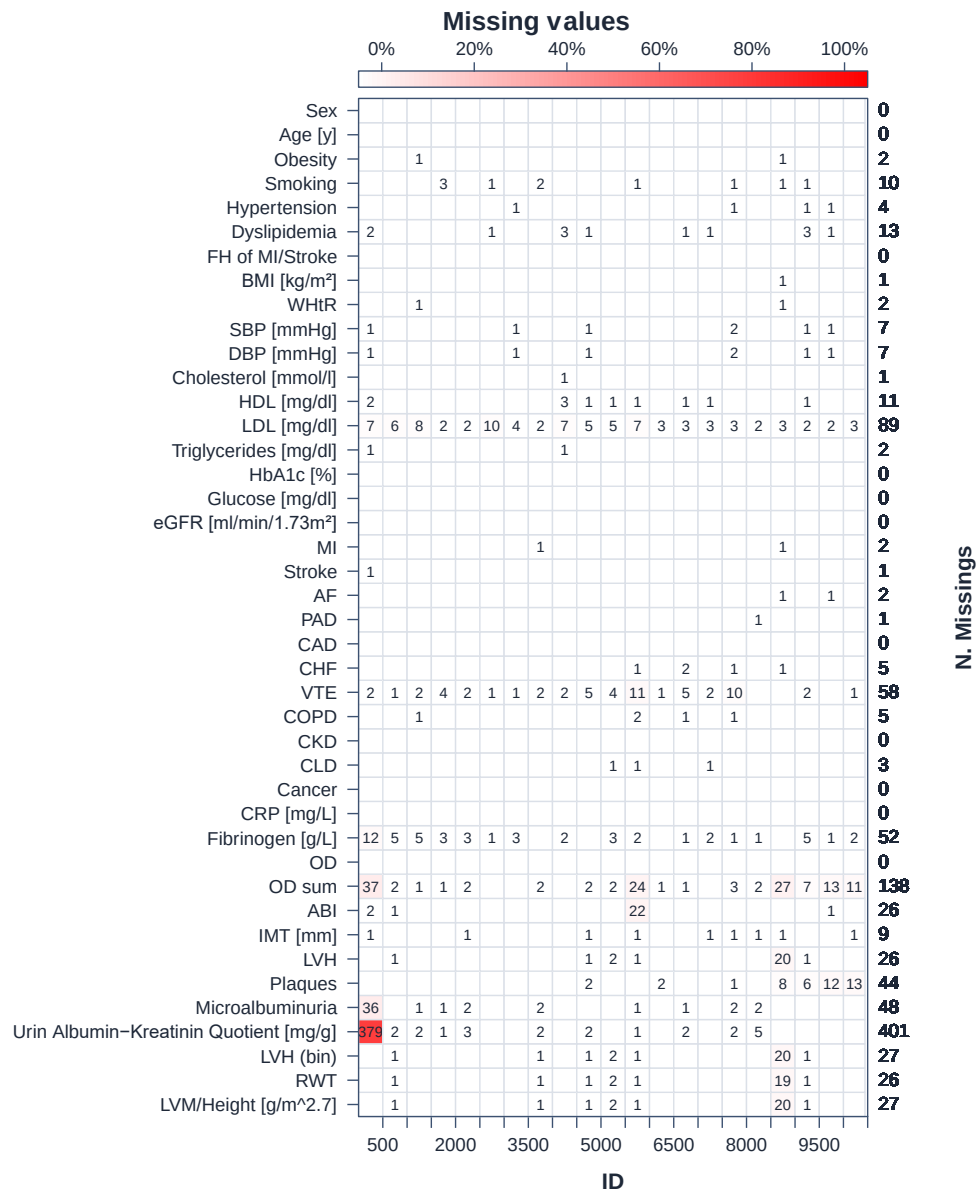
Anhang 2: Multiple lineare Regression - logarithmiertes C-reaktives Protein und asymptomatischer Endorganschaden

	adj. R ²	N	Schätzer	95%-KI	p-Wert
log(CRP [mg/L])	0,01093	10445			
AOD ≥ 1			0,20	0,16 - 0,24	<0,0001

	adj. R ²	N	Schätzer	95%-KI	p-Wert
log(CRP [mg/L])	0,02219	10445			
AOD ≥ 1			0,14	0,099 - 0,18	<0,0001
Geschlecht (m)			-0,13	-0,16 - (-0,089)	<0,0001
Alter [5 Jahre]			0,039	0,030 - 0,048	<0,0001

	adj. R ²	N	Schätzer	95%-KI	p-Wert
log(CRP [mg/L])	0,1306	10417			
AOD ≥ 1			0,045-	0,0059 - 0,083	0,024
Geschlecht (m)			-0,25	-0,28 - (-0,21)	<0,0001
Alter [5 Jahre]			0,00097	-0,0085 - 0,010	0,84
Arterielle Hypertonie			0,18	0,14 - 0,22	<0,0001
Rauchen			0,24	0,20 - 0,29	<0,0001
Dyslipidämie			0,11	0,074 - 0,15	<0,0001
Adipositas			0,59	0,55 - 0,63	<0,0001
FA MI/Schlaganfall			-0,035	-0,077 - 0,0061	0,095

Adj.: adjustiert, KI: Konfidenzintervall, CRP: C- reaktives Protein, AOD: asymptomatischer Endorganschaden, m: männlich, FA MI: Familienanamnese für Myokardinfarkt



Anhang 3: Fehlende Werte

Danksagung

Mein Dank gilt allen lieben Menschen, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit in irgendeiner Art und Weise unterstützt haben. Insbesondere danke ich ... für die Überlassung dieses interessanten Themas, ... für die freundliche, kompetente Betreuung meiner Arbeit, ... für die Fortführung der Betreuung und ... für die professionelle Hilfe bei der Statistik.

Weiterhin bedanke ich mich auch bei allen Mitarbeitern und Teilnehmern der GHS für die Bereitschaft, ihren Teil zur Wissenschaft beizutragen.

Mein persönlicher Dank geht an meine Familie, die mir das Studium und die Promotion erst ermöglicht haben sowie an meinen Freund und meine Freundinnen, die bei allen Fragen immer für mich da waren.

Lebenslauf

Jana Aline Blecker

aus Köln

Beruflicher Werdegang

- seit 11/2019 Ärztin in Weiterbildung für Innere Medizin am Krankenhaus Benrath, Sana Kliniken Düsseldorf
- 04/2018 – 09/2019 Ärztin in Weiterbildung für Innere Medizin an der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf
- 01/2018 Approbation als Ärztin

Bildungsweg

- 11/2017 Abschluss des Studiums mit der Ärztlichen Prüfung
- 04/2011 – 11/2017 Studium der Humanmedizin an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
- 08/1997 – 06/2010 Freie Waldorfschule Bergisch Gladbach, Abschluss mit Abitur
- 06/2006 – 04/2007 Escuela Normal Superior Teniente General Julio A. Roca, Monteros, Argentinien

Praktisches Jahr

- 07 – 10/2017 Wahlfach Allgemeinmedizin in der Praxis Dr. Zauzig und Weber, Köln – *Stipendium der Kassenärztlichen Vereinigung Nordrhein*
- 03 – 06/2017 Innere Medizin an der Universitätsmedizin Mainz
- 01 – 03/2017 Chirurgie am Spital Walenstadt, Schweiz
- 11/2016 – 01/2017 Chirurgie an der Universitätsmedizin Mainz

Famulaturen

- 9 – 10/2015 Kardiologie am Herzzentrum der Uniklinik Köln
- 9/2014 Kardiologie am Specialized Medical Hospital, Mansoura, Ägypten – *Stipendium des Deutschen Akademischen Austauschdiensts in Kooperation mit der Bundesvertretung der Medizinstudierenden in Deutschland e.V*
- 03 – 04/2014 Zentrale Notaufnahme, Ambulanzen der Pädiatrie und Gynäkologie am Hospital General La Madrid, Monteros, Argentinien
- 09 – 10/2013 Allgemeinmedizin in der Praxis Dres. Seemann und Berg, Mainz-Kostheim