

Aus der Abteilung Kinderkardiologie und pädiatrische Intensivmedizin
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Campus Großhadern
Leiter: Prof. Dr. med. Nikolaus A. Haas

**Intima-Media-Dicke und Intima-Media-Rauheit bei
oberbayrischen Kindern und Jugendlichen: neue
Referenzwerte und Zusammenhang mit anthropometrischen
Risikofaktoren sowie sportlicher Ausdauer**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Raphael Pirzer
geboren in München

2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Robert Dalla Pozza
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. Christa Meisinger Prof. Dr. med. Rüdiger v. Kries, M.Sc.
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	30. März 2017

Veröffentlichungen

Teile dieser Arbeit wurden als Abstract in der Fachzeitschrift *Cardiology in the Young* (Jahrgang 24, Supplement 1, Mai 2014, Seite S9) unter dem Titel Average-Intima-Media-Thickness and Intima-Media-Roughness as new parameters for cardiovascular health in children (Dalla Pozza R., Pirzer R., Weberruß H., Elmenhorst J., Beyerlein A., Schmidt-Trucksäss A., Oberhoffer R, Netz H.) veröffentlicht.

Unter dem gleichen Titel wurden Teile der Arbeit auf der 48. Jahrestagung der *Association for European Paediatric and Congenital Cardiology* (AEPC 2014, 21. bis 24. Mai 2014 in Helsinki) vorgestellt.

Des Weiteren wurden Elemente der Arbeit in der Fachzeitschrift *Atherosclerosis* unter dem Titel Beyond Intima-Media-Thickness: analysis of the carotid Intima-Media-Roughness in a paediatric population (Dalla Pozza R., Pirzer R., Beyerlein A., Weberruß H., Oberhoffer R., Schmidt-Trucksäss A., Netz H., Haas, N.) im Juni 2016 zur Veröffentlichung angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung	7
2. Grundlagen	10
2.1. Atherosklerose	10
2.2. Herz-Kreislauf Risikofaktoren im Kindesalter	14
2.3. Intima-Media-Dicke (IMT)	16
2.3.1. Anatomie der Gefäßwandschichten	16
2.3.2. Nicht-invasive Messung der IMT	18
2.3.2.1. Physikalische Grundlagen	18
2.3.2.2. Messung und Messort	20
2.3.3. Die IMT als Atherosklerose-Parameter	23
2.4. Intima-Media-Rauheit (IMR)	25
2.5. Körperliche Aktivität im Kindes- und Jugendalter	27
2.5.1. Ermittlung der sportlichen Ausdauerleistung	29
2.5.2. Der PACER-Shuttle Run Test zur Ermittlung der VO_{2max}	31
3. Probanden und Methoden	33
3.1. Messmethodik	33
3.1.1. Ultraschall	33
3.1.2. Detektionsprogramm DYARA	34
3.1.3. Anthropometrie und Blutdruck	37
3.1.4. Fitness-Test PACER	37
3.1.5. Fragebogen	38
3.2. Probanden, Vergleichsgruppen	38
3.2.1. Probanden	39
3.2.2. Einteilung in Gruppen	39
3.3. Datenverarbeitung und Software	41
3.4. Statistik	41
4. Ergebnisse	44
4.1. Gesamte Gruppe	44
4.1.1. Gesamte Gruppe – Anthropometrie und Blutdruck	44
4.1.3. Gesamte Gruppe – Aerobe Ausdauer	48
4.1.4. Gesamte Gruppe – Familiäre Vorerkrankungen	49
4.2. Normwerte der IMT und IMR	50
4.2.1. Normwerte für die IMT	50
4.2.2. Normwerte für die IMR	51

4.3. Gruppenvergleiche	53
4.3.1. Gruppenvergleich der IMT und IMR in Abhängigkeit des BMI	53
4.3.2. Gruppenvergleich der IMT und IMR in Abhängigkeit des Blutdrucks	55
4.3.3. Gruppenvergleich der IMT und IMR in Abhängigkeit des Bauchumfangs	55
4.3.4. Gruppenvergleich der IMT und IMR bei abdomineller Adipositas	56
4.3.5. Gruppenvergleich der IMT und IMR in Abhängigkeit der aeroben Ausdauerleistung	57
4.3.6. Gruppenvergleich der IMT und IMR in Abhängigkeit der Prävalenz einer familiären Vorerkrankung	59
4.4. Korrelation und Regression der erhobenen Parameter mit IMT und IMR	59
4.4.1. Korrelationsanalyse	61
4.4.2. Regressionsanalyse	63
5. Diskussion	65
5.1. Interpretation der Ergebnisse – die untersuchten Parameter in Zusammenhang mit IMT und IMR	66
5.1.1. Alter und Geschlecht	66
5.1.2. Körpergröße	69
5.1.3. BMI	70
5.1.4. Blutdruck	74
5.1.5. Familiäre Vorerkrankung	77
5.1.6. Aerobe Ausdauerleistung	77
5.2. Normwerte der IMT im Kindes- und Jugendalter	80
5.3. Normwerte der IMR im Kindes- und Jugendalter	82
5.4. Klinische Schlussfolgerungen	84
5.5. Stärken und Schwächen der Arbeit – Methodenkritik	86
6. Zusammenfassung	88
Literaturverzeichnis	90
Danksagung	107
Addendum Juni 2016	A1

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACC	Arteria carotis communis
Avg-IMT	Average Intima-Media Thickness: englisch für mittlere Intima Media-Dicke
BMI	Bodymassindex
bzw.	beziehungsweise
CV	Coefficient of Variation: englisch für Variationskoeffizient
DYARA	Dynamic Artery Analysis
et al.	et alii: latein für und andere
HDL	High-Density-Lipoprotein
IMT	Intima-Media Thickness: englisch für Intima-Media-Dicke
IMR	Intima-Media-Rauheit
LDL	Low-Density-Lipoprotein
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
n	Fallzahl
PACER	Progressive Aerobic Carciovascular Endurance Run
r	Korrelationskoeffizient
s	Standardfehler
SDS	Standard-Devaition-Score: englisch für Standardabweichungs-Score
V.a.	Verdacht auf
VO _{2max}	maximale Sauerstoffaufnahme
WHR	Waist-to-Hip-Ratio: englisch für Hüft-Taillen-Quotient

1. Einleitung

In der heutigen Zeit gibt es eine immer weiter zunehmende Zahl von jungen Menschen mit Übergewicht und Adipositas (Kurth und Schaffrath Rosario, 2007; Flechtner-Mors *et al.*, 2011). Das Robert-Koch-Institut fand in seinem bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS) heraus, dass sich der Anteil der Übergewichtigen, verglichen mit der Referenzpopulation aus den 1980er und 1990er Jahren, sogar um 50% erhöht hat (Kurth und Schaffrath Rosario, 2007). Ebenso zeigen Erhebungen, dass sich Kinder und Jugendliche nicht ausreichend bewegen. Nach Zahlen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) bewegt sich jeder dritte Jugendliche weniger als 2 Stunden pro Woche (World Health Organization, 2011).

Diese Ergebnisse sind deswegen so beunruhigend, weil nachgewiesen wurde, dass die pathologische Veränderung der Arterien bereits im Kindesalter beginnt. Sie bleibt zunächst meist asymptomatisch, es werden aber bereits gefährliche Defekte gesetzt, die sich später negativ auswirken (Berenson *et al.*, 1998). Dass gerade bei jungen Menschen Übergewicht und Bewegungsmangel zunehmen, ist deshalb besonders alarmierend, weil beides zu den wichtigsten vermeidbaren Risikofaktoren für Atherosklerose zählt. So werden schon in der Kindheit vermeidbare Defekte gesetzt, die später nicht reversibel sind und zu kardiovaskulären Erkrankungen führen.

Um die subklinische Atherosklerose zu diagnostizieren und den Verlauf positiv zu beeinflussen, werden Verfahren benötigt, die den Gefäßstatus genau abbilden und eine Risikoabschätzung ermöglichen. Die Analyse der Intima-Media-Dicke (IMT) ist ein solches Verfahren, das für Erwachsene gute Ergebnisse liefert.

Die sonographische Messung der IMT hat sich seit ihrer Beschreibung im Jahre 1986 zu einer aussagekräftigen Untersuchungsmethode sowohl für die Forschung als auch für den klinischen Alltag entwickelt. Erste Nachweise, dass die nicht-invasiv bestimmte IMT mit der histologisch gemessenen übereinstimmt, veröffentlichten Pignoli *et al.*, 1986 in einer pathohistologischen Arbeit. Als Messort hat sich die *Arteria (A.) carotis* durchgesetzt.

Während die Auswirkungen der Atherosklerose erst in späteren, irreversiblen Stadien klinisch bemerkbar sind, zeigt die IMT Atherosklerose bereits in den frühen Stadien

durch eine Erhöhung an. Sie ist somit ein früher Indikator des kardiovaskulären Risikos und eignet sich zur Erfassung, Quantifizierung und Verlaufskontrolle des sklerotischen Prozesses. Auch als therapeutischer Endpunkt, beispielsweise für die medikamentöse Senkung der Blutfette und die Blutdrucksenkung ist die Intima-Media-Dicke bei Erwachsenen akzeptiert (Ludwig *et al.*, 2003).

Um die Genauigkeit der Messungen zu optimieren und die Inter-Untersucher-Variabilität zu minimieren, wurden computerbasierte dynamische Analyseprogramme entwickelt. Diese ermöglichen die Konturerkennung nicht nur in einem stehenden Bild, sondern über den Verlauf mehrerer Herzzyklen, wodurch die Genauigkeit der ermittelten Parameter wesentlich erhöht und die Arbeit des Untersuchers erleichtert wird (Schmidt-Trucksäss *et al.*, 2001; Haller *et al.*, 2007; Cheng *et al.*, 2010).

Im Zuge dieser Entwicklungen wurde die Intima-Media-Rauheit (IMR) als neuer Parameter beschrieben, der eine noch differenziertere Aussage über die Gefäßwand ermöglichen soll. Da die Auflösung der Messung mit automatischen Analyseprogrammen sehr hoch ist, gibt es sehr viele direkt nebeneinanderliegende Messorte. Die IMR gibt nun das arithmetische Mittel der Abweichungen der Messorte voneinander wieder. Sie ermöglicht somit einen erweiterten Blick auf den Zustand der Wandschichten. (Schmidt-Trucksäss *et al.*, 2003)

In Studien mit Erwachsenen ist diese Betrachtungsweise der Gefäßwand bereits zur Anwendung gekommen (Espeland *et al.*, 1994; Ishizu *et al.*, 2002; Schmidt-Trucksäss *et al.*, 2003; Ishizu *et al.*, 2004). Es wird dabei sogar vermutet, dass die IMR im Vergleich zur IMT ein besserer Indikator für pathologische Prozesse in der Arterienwand sei (Schmidt-Trucksäss *et al.*, 2003). Auswertungen und Normwerte für die IMR bei Kindern fehlen allerdings noch. Hinzu kommt, dass es unterschiedliche Ergebnisse über die Aussagekraft des Parameters IMT zur pathologischen Situation bei Kindern gibt. So wird vermutet, dass der am meisten Einfluss nehmende Faktor das Alter ist und beispielsweise Übergewicht noch keine Auswirkungen zeigt (Morrison *et al.*, 2010). Riggio *et al.* fanden in ihrer 2010 veröffentlichten Studie keinen signifikanten Unterschied der IMT zwischen Kindern mit Hypercholesterinämie und der gesunden Kontrollgruppe sowie keinen signifikanten Unterschied der IMT zwischen Kindern mit familiärer Hypercholesterinämie und der Kontrollgruppe. Beide

Untersuchungen geben Grund zur Annahme die IMT könne im Kindesalter nicht in allen Fällen als aussagekräftiger Risikoparameter verwendet werden.

Die Herausforderung ist es also, die Parameter zu validieren und in das richtige Licht zu rücken, um die Messmethode auch in der Prävention bei Kindern und Jugendlichen einsetzen zu können.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, wie sich die IMT und IMR bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 bis 17 Jahren verhält. Es werden Normwerte der IMT und IMR für die Messung mit dynamischen Methoden vorgestellt. Zudem soll gezeigt werden, ob die IMR im Kindesalter eine höhere Aussagekraft über den Gefäßzustand hat als die IMT oder wie diese in einen sinnvollen Zusammenhang gebracht werden können. Gleichzeitig soll untersucht werden, welchen Einfluss sportliche Ausdauer sowie anthropometrische Größen auf die IMT und IMR bei Kindern haben.

2. Grundlagen

2.1. Atherosklerose

Atherosklerose ist eine Erkrankung des Gefäßsystems, bei der es zu Ablagerungen verschiedener Substanzen in der Wand von Arterien kommt, die zu einem Wandumbau in den betroffenen Gebieten führen. Folge ist eine Verdickung und Verfestigung der Arterienwand, die zum Verlust der Elastizität und zur Lumen-Einengung führt. Durch die daraus resultierende Mangel durchblutung und die Gefahr der Thrombosebildung ist sie verantwortlich für eine Reihe kardiovaskulärer Erkrankungen und die häufigste Todesursache in den westlichen Industrienationen. Konkret konnten laut Statistischem Bundesamt im Jahr 2011 40,3% der Todesfälle auf eine Erkrankung des Herzkreislaufsystems zurückgeführt werden (Statistisches Bundesamt, 2012). Klinisch äußert sich die Erkrankung in Form von Herzkrankheiten wie Angina pectoris, Herzinsuffizienz und akutem Myokardinfarkt, in Form von zerebrovaskulären Krankheiten wie transitorischen ischämischen Attacken und Schlaganfall sowie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Dem zu Grunde liegt eine über Jahre verlaufende Veränderung der Gefäße, die sich erst bei fortgeschrittener Progression klinisch bemerkbar macht.

Der Beginn der Atherogenese konnte bislang noch nicht in allen Details geklärt werden, man geht heute aber von der „Response-to-injury“-Hypothese aus. Die Theorie, die im Jahre 1977 von Ross et al. veröffentlicht wurde, legt eine Zellschädigung mit folgender Antwort in Form von Entzündungs- und Umbauprozessen zu Grunde. Es lassen sich im Verlauf verschiedene Läsionstypen unterscheiden, die von H.C. Sary im Auftrag der American Heart Association histopathologisch beschrieben wurden und in Abbildung 3 (Seite 13) dargestellt sind. (Ross et al., 1977; Sary et al., 1994; Sary et al., 1995)

Die „Response-to-Injury-Hypothese“ geht nun davon aus, dass zu Beginn der Atherosklerose eine endotheliale Dysfunktion steht. Diese Zellschädigung (Typ-1-Läsion) kann durch verschiedenliche äußere Einwirkungen wie Hypertonie, Diabetes mellitus, Verletzungen, Hyperlipidämie, Infektionen mit z.B. *Chlamydia pneumoniae* oder Herpes-Viren sowie durch Noxen wie z.B. Nikotin hervorgerufen werden. Über die dadurch gesteigerte Endothelpermeabilität wird ein Lipoproteinstrom vom Blut

in die Intima verursacht, der zu einer Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Anreicherung in der Media führt. Dort wird das LDL oxidiert und abgelagert. Dieser Vorgang könnte von ausreichend High-Density-Lipoprotein (HDL) gehemmt werden. Passiert dies nicht, regt das oxidierte LDL die Endothelzellen zur Produktion von Chemokinen an, die Monozyten anlocken und deren Umwandlung in Makrophagen fördern. Diese phagozytieren das LDL und werden zu Lipophagen bzw. Schaumzellen, da sie das oxidierte LDL nur schlecht umbauen können und sich in der Folge mit dem LDL überladen. Es entstehen die so genannten Fettstreifen/„fatty-streaks“, die bereits makroskopisch sichtbar sind. (Typ-2-Läsion) Durch das folgende Absterben der mit Fett beladenen Makrophagen entstehen extrazelluläre Fetteinlagerungen in der Intima. In der frühen Phase mit wenigen Lipideinlagerungen wird diese als Lipidplaque (Typ-3-Läsion) bezeichnet. Eine solche Situation ist in Abbildung 1 dargestellt.

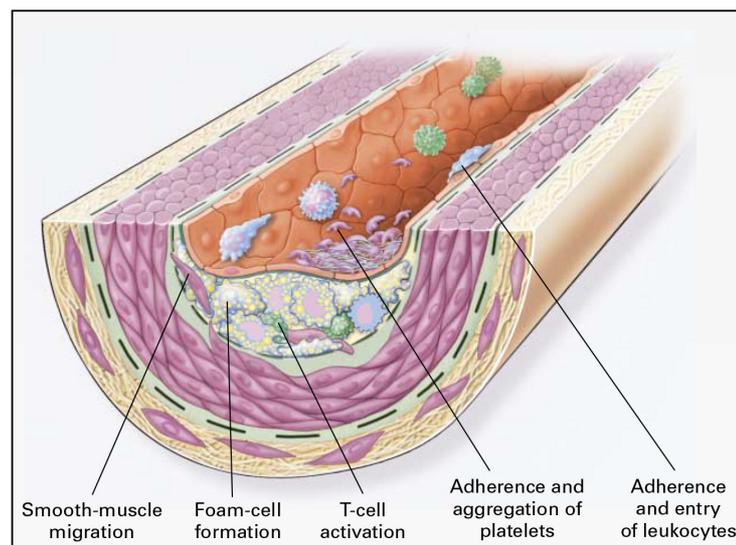


Abbildung 1 Arterie mit Fettstreifen im Quer- und Längsschnitt; zu Beginn bestehen die Fettstreifen aus mit LDL überladenen Makrophagen/Schaumzellen und angelockten T-Zellen. Zusätzlich wandern später glatte Muskelzellen in den Fettstreifen und im Lumen lagern sich Thrombozyten an. (Abbildung von Ross, 1999)

Mit fortschreitender Menge der Ablagerungen wird die Läsion als Atherom bezeichnet (Typ-4-Läsion). Bis hierhin sind die Vorgänge an der Arterienwand klinisch stumm und größtenteils reversibel, im Folgenden bilden sich jedoch irreversible Schäden, die symptomatisch werden und als fortgeschrittene Läsionen bestehen bleiben.

Die Lipophagen sezernieren jetzt vermehrt proinflammatorische Zytokine und Wachstumsfaktoren (Interleukin 6, „basic fibroblast growth factor“), die weitere

Makrophagen und T-Lymphozyten anlocken und die glatten Muskelzellen zur Proliferation anregen. Diese wandern auch in den Fettstreifen. So entwickelt sich durch eine fortgeschrittene entzündliche Reaktion und zunehmender Kalzifizierung die fibröse Plaque (Typ-5-Läsion). Über der Läsion formt sich eine Art Dach aus fibrösem Material und Muskelzellen. Dies kann als „Heilungsreaktion“ verstanden werden, da es die Plaque vom Lumen abzuschirmen scheint.

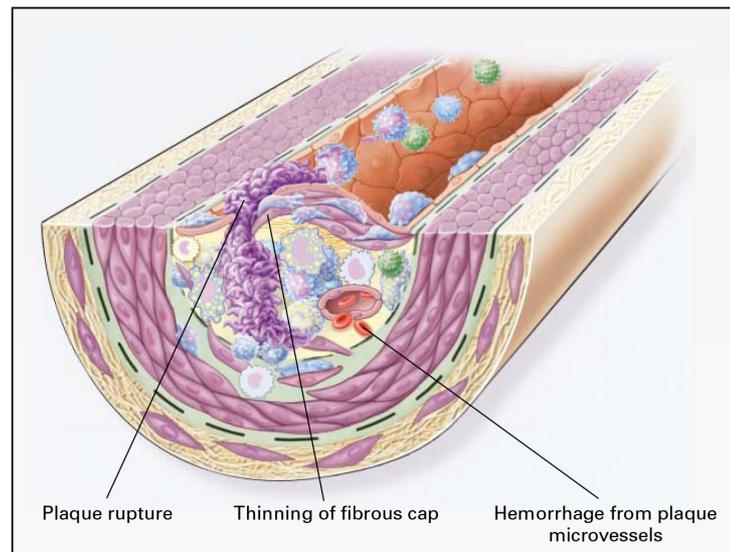


Abbildung 2 Arterie mit instabiler Plaque im Quer- und Längsschnitt; Durch verminderte Stabilität in Folge von Makrophagenaktivitäten reißt die Plaque an der dünnsten Stelle ein und entleert thrombogenes Material was zur Thrombenbildung führen kann (Abbildung von Ross, 1999)

Da während der Entzündungsreaktion unter anderem Gamma-Interferon ($\text{INF-}\gamma$) ausgeschüttet wird, werden die glatten Muskelzellen in der Produktion von Extrazellulärmatrix gehemmt. Dadurch und durch von Makrophagen ausgeschüttete Proteinasen kommt es zur Aufweichung und zur verminderten Stabilität der Plaques. So kann es zur Plaqueruptur (Abbildung 2) und zur Entleerung thrombogenen Materials in das Lumen kommen, was zur Bildung von Thromben führt. Eine solche Situation wird auch als instabile Plaque oder komplizierte Läsion bezeichnet (Typ-6-Läsion). Abbildung 3 zeigt die bisher aufgeführten Atherosklerosestadien in einer Übersicht.

Nomenclature and main histology	Sequences in progression	Main growth mechanism	Earliest onset	Clinical correlation
Type I (initial) lesion isolated macrophage foam cells		growth mainly by lipid accumulation	from first decade	clinically silent
Type II (fatty streak) lesion mainly intracellular lipid accumulation			from third decade	
Type III (intermediate) lesion Type II changes & small extracellular lipid pools				
Type IV (atheroma) lesion Type II changes & core of extracellular lipid		accelerated smooth muscle and collagen increase	from fourth decade	clinically silent or overt
Type V (fibroatheroma) lesion lipid core & fibrotic layer, or multiple lipid cores & fibrotic layers, or mainly calcific, or mainly fibrotic				
Type VI (complicated) lesion surface defect, hematoma-hemorrhage, thrombus		thrombosis, hematoma		

Abbildung 3 Übersicht der Atherosklerosestadien nach Stary et al. mit entsprechenden Manifestationszeiten und klinischem Korrelat. Bei Kindern können demnach klinisch stumme Läsionen bis Typ II vorkommen. Nicht abgebildet sind Typ-7/8-Läsionen. (Abbildung von Stary *et al.*, 1995)

Kommt es im Verlauf nicht zu einer Ruptur, werden mitogene und fibrogene Wachstumsfaktoren gebildet, die die Anlage einer harten, fibrösen Plaque induzieren. Diese ist zwar nicht mehr rupturgefährdet, führt aber zu Steifigkeit und zur Stenose des Gefäßes und so zur Mangel durchblutung der betroffenen Gewebe. (Typ-7/8-Läsion) Hierin liegt auch das Grundproblem der Atherosklerose begründet: die Gewebeversorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen kann nicht mehr gewährleistet werden. Betrifft dies ein lebenswichtiges Organ, kann die Atherosklerose letal enden. Eine andere letale Folge ist die Gefäßruptur eines großen Gefäßes. (Böhm, 2006; Riede und Freudenberg, 2008; Stary *et al.*, 1994; Stary *et al.*, 1995; Stary, 2000; Ross, 1999)

2.2. Herz-Kreislauf Risikofaktoren im Kindesalter

Es gilt heute als erwiesen, dass der atherosklerotische Prozess in Abhängigkeit von vorliegenden Risikofaktoren bereits im Kindesalter seinen Anfang nimmt. Trotzdem die Veränderungen bei Kindern in den allermeisten Fällen nur die ersten drei Atherosklerosestadien umfassen und somit subklinisch bleiben, ist man sich mittlerweile einig, dass in der Kindheit die Grundsteine für spätere Gefäßerkrankungen gelegt werden.

Eindrückliche Beweise hierfür lieferten die 2002 veröffentlichte „PDAY STUDY“ und die „Bogalusa Heart Study“ aus dem Jahre 1998. In beiden Studien wurden postmortal nach Unfällen Gefäßuntersuchungen bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt ("PDAY-STUDY": 3000 Personen, 15-34 Jahre; "Bogalusa Heart Study": 204 Personen, 2-39 Jahre). Dabei zeigte sich, dass vor allem die frühen, aber auch fortgeschrittene Stadien der Atherosklerose in der Kindheit und Jugend zu finden sind: die „PDAY STUDY“ fand heraus, dass 60% der 15- bis 19-jährigen Fettstreifen und Plaques in der rechten Koronararterie vorweisen (Zieske *et al.*, 2002). Noch früher in der Kindheit fand die „Bogalusa Heart Study“ bei allen untersuchten Personen Fettstreifen in der Aorta, sowie bei 50% der 2- bis 15-jährigen Fettstreifen in den Koronararterien. Die Prävalenz von fibrösen Plaques in den Koronararterien betrug 8% bei 2- bis 15-jährigen und 35% bei 16-bis 20-jährigen (Berenson *et al.*, 1998).

Die Folgerung aus diesen Ergebnissen ist, dass kardiovaskuläre Prävention im frühen Kindesalter beginnen muss. Deshalb wurden bereits in beiden genannten Studien Risikofaktoren analysiert und mit dem Fortschreiten der Atherosklerose korreliert, die zur Prävention herangezogen werden können. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die in den beiden Studien ermittelten signifikanten Risikofaktoren.

„PDAY STUDY“	„Bogalusa Heart Study“
BMI	BMI
Hypertonie	systolischer Blutdruck
Rauchen	Rauchen
LDL erhöht	LDL
HDL erniedrigt	Gesamt Cholesterin
	Triglyceride
HbA1c erhöht	
Apo B, E	
Alter	Alter

Tabelle 1 Signifikante Risikofaktoren für Atherogenese im Kindesalter nach Zieske *et al.*, 2002 und Berenson *et al.*, 1998 (Tabelle modifiziert nach Volz-Zang, 2006)

McGill *et al.*, 2008 schlägt als Folge der „PDAY Study“ vor, gefährdete Kinder auf bestimmte Risikofaktoren zu testen und diese mit einem Risiko-Score zu bewerten. Dieser enthält und bewertet die Faktoren Alter, Geschlecht, Cholesterinspiegel, Raucherstatus, Blutdruck, BMI und HbA1c. Zudem wird die Rolle von körperlicher Bewegung und Fitness betont. Dies betonen auch Ekelund, 2012 in ihrer Untersuchung, der die Daten von 14 Studien zu Grunde liegen. Demnach wirkt es sich positiv auf die kardiovaskulären Risikofaktoren Blutdruck, HbA1c, Triglyceride und HDL aus, mehr Zeit mit Sport und Bewegung zu verbringen.

Flechtner-Mors *et al.*, 2011 stellen in ihrer Analyse des EvAKuJ-Projekts (Evaluation Adipositas therapie bei Kindern und Jugendlichen) und der KiGGS-Studie (Kinder- und Jugendgesundheits survey) heraus, dass Blutdruck, Dyslipoproteinämie und BMI-Kategorie die besten Kenngrößen zur Bestimmung des kardiovaskulären Risikos sind.

Als nicht-invasive Risikofaktoren stehen also Alter, Geschlecht, Blutdruck, BMI und körperliche Fitness zur Verfügung. Hinzu kommen anthropometrische Indikatoren wie Bauchumfang und Taille-Hüft-Quotient (Waist-to-Hip-Ratio, WHR), die zur Erkennung der Körperfettverteilung bei Adipositas dienen. Für diese konnte ebenso ein Zusammenhang mit dem kardiovaskulären Risiko nachgewiesen werden (Carr, 2004; Snijder, 2005).

Juonala *et al.*, 2011 fanden in einer Meta-Analyse von vier prospektiven Studien (The Cardiovascular Risk in Young Finns Study, The Childhood Determinants of Adult Health Study, The Bogalusa Heart Study, The Muscatine Study) heraus, dass adipöse

und übergewichtige Kinder, die bis ins Erwachsenenalter einen normalen BMI erreichen, wieder das gleiche Risiko für Diabetes Typ 2, Hypertonie, Dyslipidämie und Atherosklerose haben wie Erwachsene, die nie adipös waren. Dies zeigt, dass eine Intervention in der Kindheit einen positiven Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko im Erwachsenenalter hat und eventuelle Schäden noch reversibel zu sein scheinen.

In einer weiteren Veröffentlichung kommen Juonala *et al.*, 2010 zu der Empfehlung, dass das Erkennen des kardiovaskulären Risikos mittels Risikofaktoren bei Kindern bereits ab dem Alter von neun Jahren sinnvoll ist.

Um beim Vorliegen von Risikofaktoren die frühe, subklinische Atherosklerose zu erkennen und Prävention sinnvoll zu steuern, werden Verfahren benötigt, die es erlauben, den genauen Gefäßstatus zu betrachten. Dabei wird deutlich, dass die Bestimmung von Risikofaktoren bereits in der Kindheit erfolgen sollte. Eine daraus folgende Betrachtung der Gefäße und eine frühe Prävention können so am meisten Wirkung zeigen.

Die Analyse der Gefäßwand der *A. carotis* mit hochauflösendem Ultraschall ist ein einfaches und nicht-invasives Verfahren, das sich bei nahezu allen Patienten anwenden lässt und sich somit gut zur Prävention eignet. Es wird auch von Kindern in der Regel ohne Probleme toleriert.

2.3. Intima-Media-Dicke (IMT)

Die IMT ist ein Teil der Gefäßwand, die sich im Ultraschall darstellen lässt. Sie lässt sich mit Hilfe verschiedener Verfahren vermessen. Somit ist es möglich, sklerotische Prozesse auch in den frühen Stadien sichtbar zu machen und zu quantifizieren.

2.3.1. Anatomie der Gefäßwandschichten

Blutgefäße haben mit wenigen Ausnahmen drei Wandschichten. Vom Lumen ausgehend findet sich zuerst die *Tunica intima* mit dem Endothel sowie einer subendothelialen Schicht. Die Endothelzellen exprimieren unter anderem den im Gerinnungsgeschehen relevanten *von-Willebrand-Faktor*. Die subendotheliale Schicht ist im Kindesalter noch extrem dünn und zellarm. Im Verlauf des Lebens wandern aber

an manchen Stellen Zellen ein, die dann zu unterschiedlichen Intimaverdickungen führen. In dieser Schicht finden auch die pathologischen atherosklerotischen Wandveränderungen statt.

Daran schließt sich die *Tunica media* als breiteste Schicht der Arterienwand an. Sie enthält je nach Arterientyp glatte Muskelzellen, elastische Fasern und Extrazellulärmatrix in unterschiedlicher Ausprägung. Somit ist sie für eine aktive Anpassung der Arterie, wie zum Beispiel der Wandspannung oder der Gefäßweite, verantwortlich. Die *Tunica media* ist luminal von der *Membrana elastica interna* und bei großen Arterien basal von der *Membrana elastica externa* umgeben. Diese bestehen aus elastischen Fasern und sind als Flechtwerk angeordnet.

Die äußerste Schicht der Arterienwand wird als *Tunica adventitia* oder *Tunica externa* bezeichnet. Sie verbindet die Arterie mit ihrer Umgebung und besteht aus Bindegewebe, Fibroblasten, elastischen Fasern und Kollagenfasern. Weiter enthält die *Tunica adventitia* die *Vasa vasorum* sowie Lymphgefäße und Nerven.

Abbildung 4 zeigt den schematischen Aufbau einer Arterie.

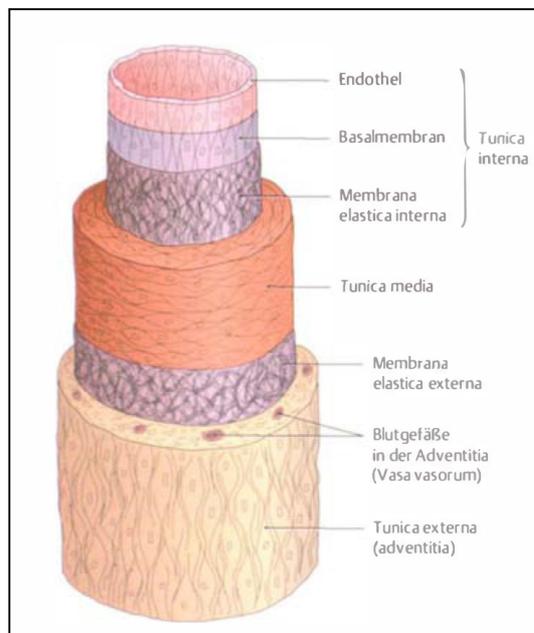


Abbildung 4 Schematischer Aufbau der Gefäßwand am Beispiel einer Arterie vom muskulären Typ. Die Gefäßwand besteht aus den drei Schichten *Tunica intima*, *Tunica media* und *Tunica adventitia*. (Abbildung von Schünke *et al.*, 2007)

Grundsätzlich werden zwei Bautypen von Arterien unterschieden. Die unterschiedliche Bauweise lässt sich vor allem durch die verschieden ausgeprägte *Tunica Media* erkennen.

In Arterien vom muskulären Typ besteht die *Tunica Media* aus reichlich zirkulär angeordneter glatter Muskulatur. Die *Tunica Media* von Arterien des elastischen Typs zeichnet sich hingegen durch konzentrisch angeordnete elastische Fasern aus, zwischen denen Schichten von glatten Muskelzellen eingelagert sind. Die Konstruktion ist durch Kollagenfasern verstärkt und je nach Kontraktionszustand der Muskulatur mit einer bestimmten Vorspannung versehen. Diese Bauweise dient der Erfüllung der Windkesselfunktion, die trotz der pulsatilen Arbeit des Herzens einen kontinuierlichen Blutfluss ermöglicht.

Der Wandaufbau der Arterien ist in den großen, herznahen Gefäßen vom elastischen Typ und geht nach peripher fließend in den muskulären Typ über. Die *Arteria (A.) carotis* zählt zu den Arterien vom elastischen Typ.

2.3.2. Nicht-invasive Messung der IMT

Theoretisch ist die Messung der IMT bei allen der Ultraschalluntersuchung zugänglichen Gefäßen möglich. In der Praxis werden die IMT-Messungen hauptsächlich an den *A. carotis comunis* (ACC) oder an der *Aorta abdominalis* durchgeführt. Seltener wird auch die *A. brachialis* oder die *A. femoralis* verwendet. Da die ACC durch ihre Lokalisation und Größe besonders gut zugänglich ist, sowie wegen der Bifurkation von *A. carotis interna* und *externa* eine Prädilektionsstelle für Atherosklerose darstellt, wird die ACC am häufigsten verwendet (Solberg und Eggen, 1971).

2.3.2.1. Physikalische Grundlagen

Bei der sonographischen Darstellung der IMT macht man sich die physikalischen Eigenheiten des Ultraschalls zunutze. Zunächst einmal ist der so genannte Grenzzonenreflex von Bedeutung, der die Darstellung der IMT überhaupt erst möglich macht. Er beruht auf der Tatsache, dass Ultraschall die Eigenschaft besitzt, beim

Übergang zwischen Medien verschiedener Dichte und somit verschiedener Impedanz, „Artefakte“ zu erzeugen.

Bei der longitudinalen Gefäßsonographie der ACC lässt sich dieses Phänomen sowohl an der sondennahen, als auch an der sondenfernen Wand beobachten. Durch die Impedanzunterschiede zwischen den verschiedenen Geweben der Arterienwand und dem Blut entsteht eine parallele Echostruktur: zwei echoreiche Linien umrahmen eine echoarme Linie. Abbildung 5 zeigt das Ultraschallbild einer ACC, in dem das Doppellinienmuster zu erkennen ist.

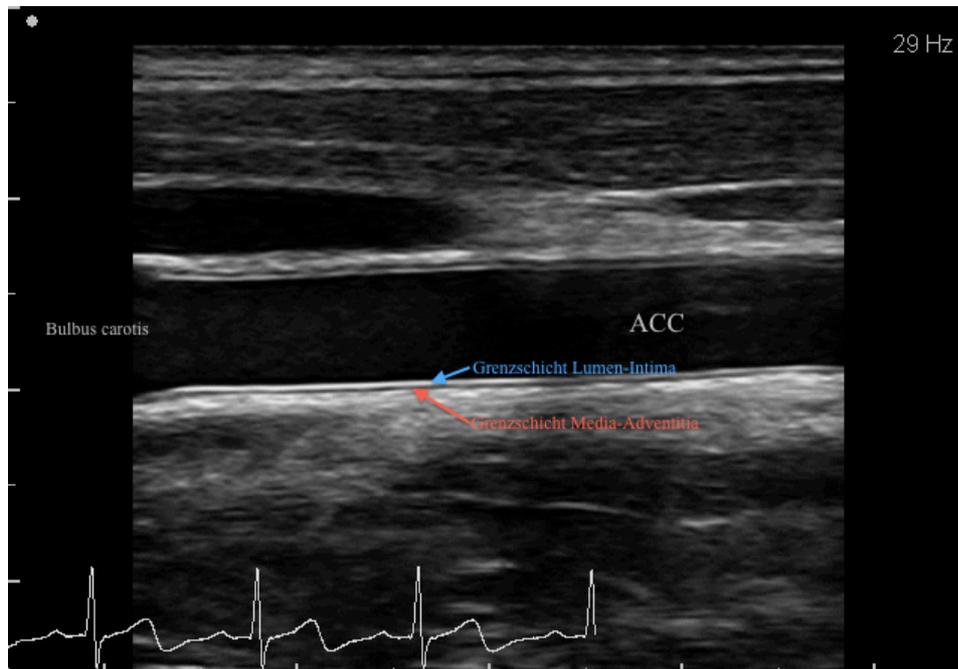


Abbildung 5 Ultraschallbild der ACC mit dem typischen Doppellinienmuster der Gefäßwand (eigene Abbildung)

Ende der 1970er und Anfang der 1980er Jahre beschäftigten sich mehrere Forschergruppen mit der Ultraschallbetrachtung von Arterien und im speziellen der ACC. Ziel war es, pathologische Veränderungen sichtbar zu machen und atherosklerotische Veränderungen zu beurteilen. (Cooperberg *et al.*, 1979; Comerota *et al.*, 1981; Zwiebel, 1982; James *et al.*, 1982)

Das entdeckte „Doppellinienmuster“ wurde dann 1984 von Terwey *et al.* beschrieben und mit der IMT in Zusammenhang gebracht. Zwei Jahre später gelang Pignoli *et al.* durch histopathologische Vergleiche dieses den Gefäßwandgrenzen zwischen Adventitia, Media und Intima zuzuordnen. Genauer konnten Pignoli *et al.* nachweisen,

dass die lumenseitige echoreiche Linie die Grenzschicht zwischen Lumen und Intima und die zweite äußere echoreiche Linie die Grenzschicht zwischen Intima und Adventitia darstellt. Es kann also angenommen werden, dass die lumenseitige echoreiche Linie zusammen mit der darauffolgenden echoarmen Linie der IMT entspricht. Eine Differenzierung zwischen Intima und Media ist allerdings nicht möglich, da die einzelnen Reflexe nicht den genauen Wandschichten entsprechen (Pignoli *et al.*, 1986). Auch Wong *et al.*, 1993 konnten in einer ähnlichen pathophysiologischen Untersuchung diese Ergebnisse bestätigen.

2.3.2.2. Messung und Messort

Die IMT wurde nach den oben beschriebenen Studienergebnissen als Abstand zwischen der Lumen-Intima und der Media-Adventitia Grenzschicht definiert. Gemessen wird mit der so genannten „leading edge“-Methode, bei der die obere Begrenzung des Grenzflächenechos als „leading edge“ und die untere Begrenzung als „far edge“ bezeichnet wird (Ludwig *et al.*, 2003). Es wird also der Abstand zwischen der lumenseitigen Begrenzung der inneren echoreichen Linie und der lumenseitigen Begrenzung der äußeren echoreichen Linie gemessen. Abbildung 6 soll dies verdeutlichen.

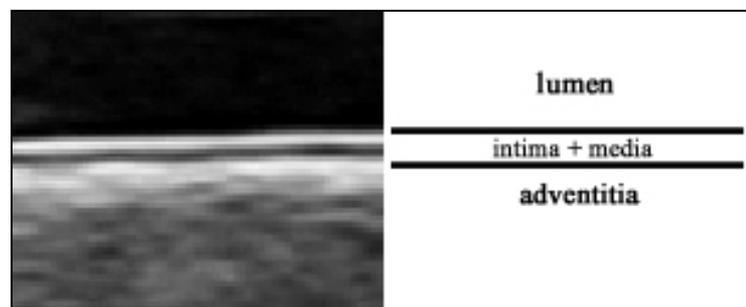


Abbildung 6 Gefäßwandschichten im Ultraschall (eigene Abbildung, angelehnt an Pignoli *et al.*, 1986)

Ein echoreiches, also optimales Bild entsteht, wenn der Schall möglichst senkrecht auf die Gefäßwand trifft. Auf Grund der Tatsache, dass der Schall an sondennaher und sondenferner Wand die Gewebeschichten in umgekehrter Reihenfolge durchläuft, sind die Echostrukturen an sondennaher und -ferner Arterienwand verschieden. Dies hat zur Folge, dass bei der Schallreflektion unterschiedliche Schichtgrenzen dargestellt werden.

Wie in Abbildung 7 verdeutlicht, ist somit die IMT-Messung nur an der sondenfernen Wand möglich. (Ludwig *et al.*, 2003; Meyer und Strobel, 2008)

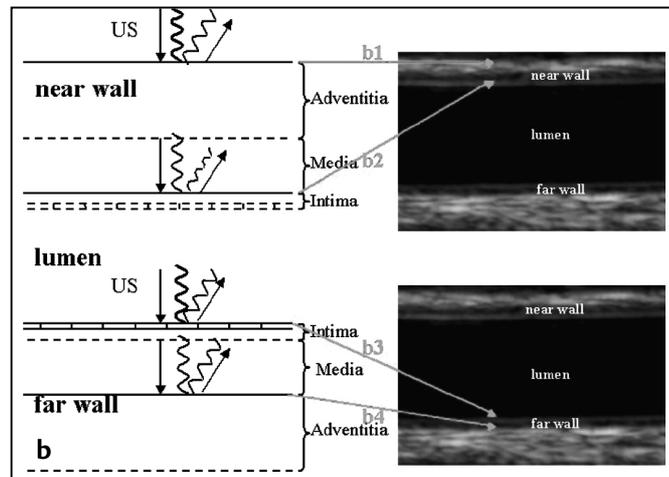


Abbildung 7 Vergleich des Verlaufs von Ultraschall an sondennaher Wand (near wall) und sondenferner Wand (far wall). Der Grenzzonenreflex entspricht nur für die sondenferne Wand der IMT. (Abbildung von Ludwig *et al.*, 2003)

Gemessen wird die IMT heute mit computergestützter automatischer oder semiautomatischer Konturerkennung. Bei der semiautomatischen Erkennung kann das Erkennungsergebnis manuell korrigiert werden. Ihren Anfang nahm die computergestützte Messung bereits 1988 in Untersuchungen von Poli *et al.*, die ein computerassistiertes Verfahren entwickelten. Touboul *et al.* gelang es 1992 ein semiautomatisches Verfahren vorzustellen, das sich die unterschiedlichen Graustufen-Intensitäten zunutze macht. Bis heute gibt es zahlreiche Weiterentwicklungen und es konnte gezeigt werden, dass die Genauigkeit der Messung durch den Einsatz von computergestützten Verfahren im Vergleich zu manuellen Methoden erheblich verbessert wird. (Schmidt-Trucksäss *et al.*, 2001; Sandrock *et al.*, 2002; Cheng *et al.*, 2002; Haller *et al.*, 2007; Santhiyakumari und Madheswaran, 2008; Cheng *et al.*, 2011) Vergleiche gänzlich automatischer und semiautomatischer Konturerkennungen zeigen, dass semiautomatische Programme die zuverlässigsten Ergebnisse liefern (Haller *et al.*, 2007; Teynor *et al.*, 2012).

Die Festlegung des Messortes wurde in mehreren Veröffentlichungen problematisiert. Wegen der unterschiedlichen anatomischen Verhältnisse der Abschnitte der ACC und der Carotisgabel ist die Wahl des Messortes von großer Wichtigkeit. Der „Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus“ (Touboul *et al.*, 2007) gibt drei mögliche

Messorte an, die ACC, den Bulbus carotis, sowie den Beginn der ACI, stellt aber heraus, dass diese nicht untereinander vergleichbar sind. Eine separate Auswertung nach Messort ist also erforderlich. Abbildung 8 zeigt die verschiedenen Messorte in einer schematischen Darstellung.

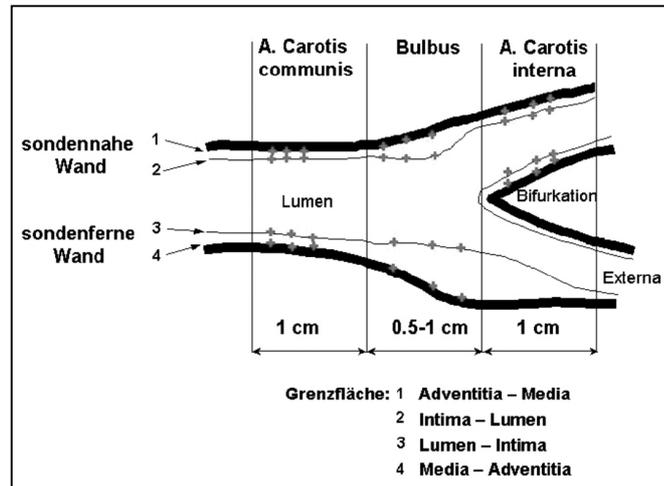


Abbildung 8 Schematische Darstellung der Gefäßwandgrenzflächen und der möglichen IMT-Messorte der Arteria carotis. Messorte sind: ACC, Bulbus carotis und Beginn der ACI (Abbildung aus Ludwig *et al.*, 2003)

Die Notwendigkeit der messortbezogenen Auswertung bestätigen auch Lorenz *et al.*, 2007 in ihrer Meta-Analyse und dem Vergleich der verwendeten Messorte in verschiedenen Studien. Die Autoren stellen dabei sogar noch heraus, dass in den zahlreichen Studien unterschiedliche Definitionen der Carotis-Segmente angewendet werden, wie in Abbildung 9 ersichtlich wird.

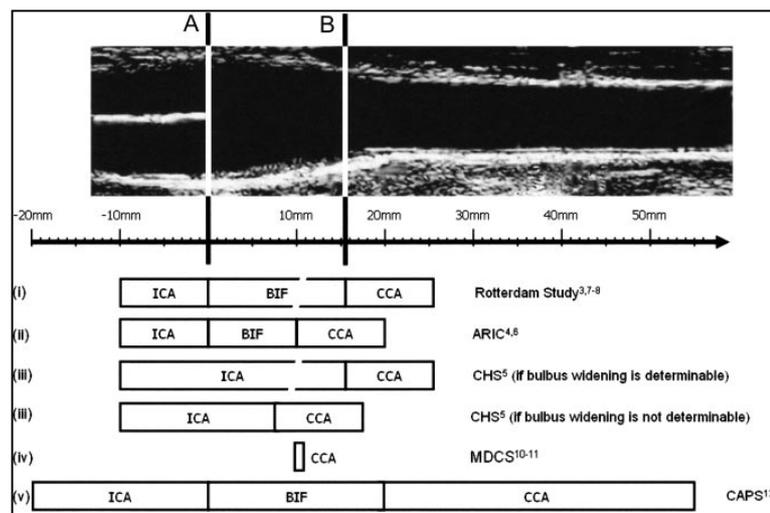


Abbildung 9 Vergleich der verschiedenen Segment-Definitionen in einigen Studien zur IMT (Abbildung von Lorenz *et al.*, 2007)

Die beschriebene Messmethode wird auf eine Strecke von ca. 1 bis 2cm und am besten über den Verlauf mehrerer Herzzyklen angewandt. Es können prinzipiell die in Tabelle 2 genannten Parameter in Bezug auf den Messzeitpunkt ermittelt werden.

IMT Messparameter
mittlere IMT (Avg-IMT)
systolische IMT
diastolische IMT
maximale IMT
minimale IMT
systolische IMR
diastolische IMR

Tabelle 2 mögliche IMT-Messparameter

Zwischen diesen Parametern bestehen bei Kindern signifikante Unterschiede, wie Menees *et al.*, 2010 in ihrer Arbeit zeigen, da sich die IMT während des Herzzyklus ändert. Als robustester Parameter erscheint die „mittlere IMT“ (Avg-IMT), der erstmals von Dratva *et al.*, 2013 beschrieben wurde. In diesen Parameter fließen alle einzelnen Messungen der semiautomatischen Messmethode während des Herzzyklus ein (64 Einzelmessungen pro 10mm). Systolische und diastolische IMT sind also in einem Parameter vereint und bieten somit eine gute Aussage über die durchschnittliche IMT.

Trotz des Versuches, einheitliche Messkriterien zu schaffen, werden in der Literatur verschiedene Messorte und Messzeitpunkte verwendet. Eine genaue Beschreibung und Anpassung des verwendeten Messprotokolls ist also für die Vergleichbarkeit von Studien unerlässlich.

2.3.3. Die IMT als Atherosklerose-Parameter

Zahlreiche Studien belegen den Zusammenhang von IMT und kardiovaskulärem Risiko im Erwachsenenalter. So konnten Mack *et al.*, 2000 für Erwachsene Probanden nachweisen, dass der mittels IMT-Messung nicht-invasiv gemessene Gefäßstatus mit dem kardiovaskulären Risiko übereinstimmt, das über die Koronarangiographie bestimmt wurde. Lorenz *et al.*, 2006 belegten in einer großen Follow-up-Studie (*Carotid Atherosclerosis Progression Study*, n=5056), dass die IMT vaskuläre Krankheiten unabhängig vorhersagen kann und dies sowohl für junge, als auch ältere

Erwachsene gilt. O'Leary *et al.*, 1999 fanden in einer Studie mit 5858 Probanden heraus, dass eine erhöhte IMT mit einem erhöhten Risiko für einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall zusammenhängt. Stein *et al.*, 2008 fassen zudem in ihrem Konsensus-Papier neun große Studien mit mehr als 1000 Probanden zusammen und kommen zu dem Schluss, dass es inzwischen breite Evidenz dafür gibt, die IMT als Risikoparameter für spätere kardiovaskuläre Erkrankungen zu verwenden.

Bei Kindern und Jugendlichen ist dieser Zusammenhang von kardiovaskulären Risikoparametern und der Progression der IMT hingegen nicht eindeutig geklärt. Morrison *et al.*, 2010 fanden beispielsweise in einer Studie an 148 Kindern (51 Probanden mit erhöhten LDL-Werten, 44 Probanden mit Übergewicht und 53 Kontrollprobanden) zwar signifikant erhöhte IMT-Werte bei der Hyperlipidämie-Gruppe, jedoch keine IMT-Erhöhung bei den adipösen Kindern. Riggio *et al.*, 2010 konnten in ihrer Untersuchung bei Kindern wiederum keinen signifikanten Unterschied der IMT zwischen Probanden mit Hypercholesterinämie und der gesunden Kontrollgruppe feststellen. Auch bestand kein signifikanter Unterschied der IMT zwischen Kindern mit familiärer Hypercholesterinämie und der gesunden Kontrollgruppe. Tounian *et al.*, 2001 konnten zudem bei 48 sehr adipösen Kindern eine endotheliale Dysfunktion der ACC nachweisen, die IMT an gleicher Stelle war jedoch nicht signifikant erhöht.

Dennoch gibt es auch Hinweise, dass die Erhöhung der IMT auch im Kindesalter pathologische Vorgänge anzeigt und mit kardiovaskulären Risikoparametern korreliert.

Unter anderem konnten Mayet *et al.*, 2002, Woo *et al.*, 2004, Reinehr *et al.*, 2006 und Stabouli *et al.*, 2012 in ihren Studien eine signifikant erhöhte IMT in der jeweiligen Gruppe mit adipösen Probanden nachweisen.

Auch für Probanden mit erhöhtem Blutdruck konnten in einigen Studien erhöhte IMT-Werte gefunden werden. (Järvisalo *et al.*, 2002; Litwin *et al.*, 2004; Jourdan *et al.*, 2005; Reinehr *et al.*, 2006; Dawson *et al.*, 2009)

Dalla Pozza *et al.*, 2011 fanden in einer Follow-up-Studie bei Kindern und Jugendlichen mit Typ 1 Diabetes nach vier Jahren zusätzlich zur Erhöhung der kardiovaskulären Risikofaktoren (Systolischer Blutdruck, BMI und HbA1c) auch eine Erhöhung der IMT.

Unumstritten ist der Zusammenhang zwischen Alter und IMT. Für die altersabhängige Zunahme der IMT gilt für Erwachsene die Faustregel von etwa 0,1mm pro Lebensdekade (Meyer und Strobel, 2008). Bei Kindern und Jugendliche zeigte sich in bisherigen Studien ebenfalls eine signifikante Zunahme der IMT, was zu einer altersspezifischen Betrachtung der Werte geführt hat. (Sass *et al.*, 1998; Jourdan *et al.*, 2005; Böhm *et al.*, 2009; Doyon *et al.*, 2013)

2.4. Intima-Media-Rauheit (IMR)

Im Zuge der Entwicklung hochauflösender Ultraschallgeräte, der Programmierung automatischer Konturdetektionsprogramme und der fortschreitenden Leistungssteigerung von Computern, verbesserten sich die Ergebnisse der sonographischen Intima-Media-Messungen in den letzten Jahren erheblich. Dabei stellte sich aber immer mehr heraus, dass die bisher bestimmten Werte maximale IMT, minimale IMT und mittlere IMT möglicherweise nicht für eine differenzierte Aussage über den Status der Arterienwand ausreichen. Genauer fiel bei den Messungen eine unterschiedliche Abweichung um den Mittelwert der IMT auf. Es kann also Patienten mit dem gleichen IMT-Mittelwert geben, die aber eine ganz verschiedene Oberflächenstruktur aufweisen. Diese Varianz der IMT zeigte sich besonders bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (Sugo *et al.*, 1997).

Ishizu *et al.*, 2002 entwickelten eine Herangehensweise über eine Formel, die als "Root Mean Square (RMS) - Difference" bezeichnet wurde und die Abweichungen der einzelnen Messwerte vom Mittelwert wiedergibt. Allerdings ist die Methode noch an die manuelle Messung angepasst und validiert.

Espeland *et al.*, 1994 und Graf *et al.*, 2009 beschrieben die Abweichungen als IMT-Inhomogenität mit Hilfe der Standardabweichung der IMT-Messwerte. Allerdings konnte für die IMT-Inhomogenität bei Graf *et al.*, 2009 keine bessere Korrelation zum Gefäßzustand gezeigt werden.

Um die Varianz der Messwerte zu beschreiben, entwarfen auch Schmidt-Trucksäss *et al.*, 2003 eine ähnliche Berechnung. Sie leiteten aus der Mechanik den Parameter „Mittelrauheit“ ab und passten diesen den Gegebenheiten der Arterienwand an. Die

Rauheit bezeichnet den arithmetischen Mittelwert der Profilabweichungen der IMT innerhalb eines bestimmten Arterienabschnitts (Schmidt-Trucksäss *et al.*, 2003). Der untere Teil von Abbildung 10 soll dies verdeutlichen: Die graue Linie stellt die mit dem Konturerkennungsprogramm gemessene IMT dar, die hellgraue Fläche die absoluten Abweichungen von der Regressionsgeraden (Nulllinie, mit dem Pfeil markiert). Die IMR berechnet sich dann aus dem Flächenmittelwert dieser Abweichungen und ist als gestrichelte Linie eingetragen. (Schwab *et al.*, 2005; Sandrock *et al.*, 2008)

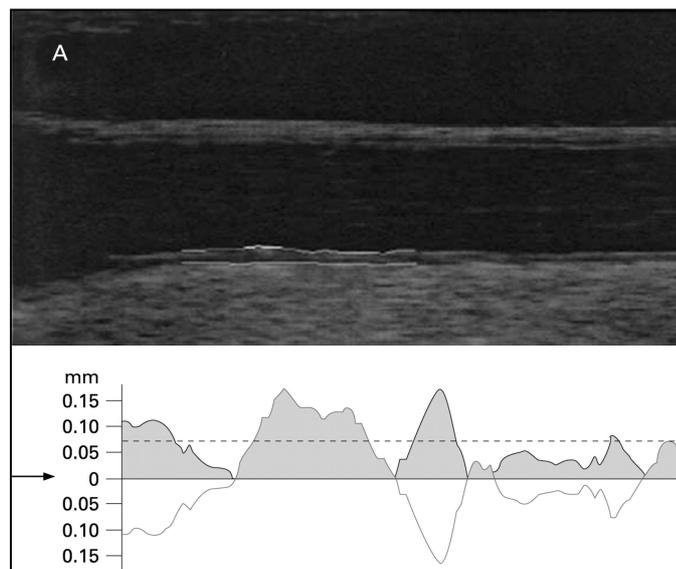


Abbildung 10 oberer Teil: Darstellung eines Ultraschallbildes und der Konturen von Intima und Adventitia; unterer Teil: grafische Darstellung der IMR (Abbildung von Sandrock *et al.*, 2008)

Der Parameter ist vom Internationalen Standard ISO 4287/1 „surface roughness; terminology, surface and its parameters“ abgeleitet und die Ermittlung auf diese Norm angepasst.

Grundlage für die Berechnung ist wie bei der mittleren IMT die Bildung einer Matrix über die Formel

$$IMT = Y2n - Y1n$$

Dabei ist $Y1n$ die Kontur der Adventitia und $Y2n$ die Kontur der Intima. In Abbildung 11 ist das Ergebnis der Formel in Bild A als IMT Linie bezeichnet.

Da für die korrekte Auswertung eine horizontale Regressionsgerade notwendig ist, muss die IMT Linie im folgenden Schritt rotiert werden. Hierfür wird die Regressionsgerade der IMT Linie aus allen Messpunkten des identifizierten Arteriensegments ermittelt

(Abbildung 11, Bild B). Der Unterschied zwischen der Regressionsgeraden und der Horizontalen und somit die nötige Rotation ist als Winkel α bezeichnet.

Aus den Profilabweichungen der IMT Linie von der Regressionslinie kann nun die Rauheit über das arithmetische Mittel berechnet werden:

$$R = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |y_i|$$

In der Formel sind die Abweichungen als y bezeichnet, n ist die Anzahl der Messpunkte. Bild D der Abbildung 11 zeigt die Profilabweichungen als graue Fläche. (Schmidt-Trucksäss *et al.*, 2003; Sandroock *et al.*, 2008)

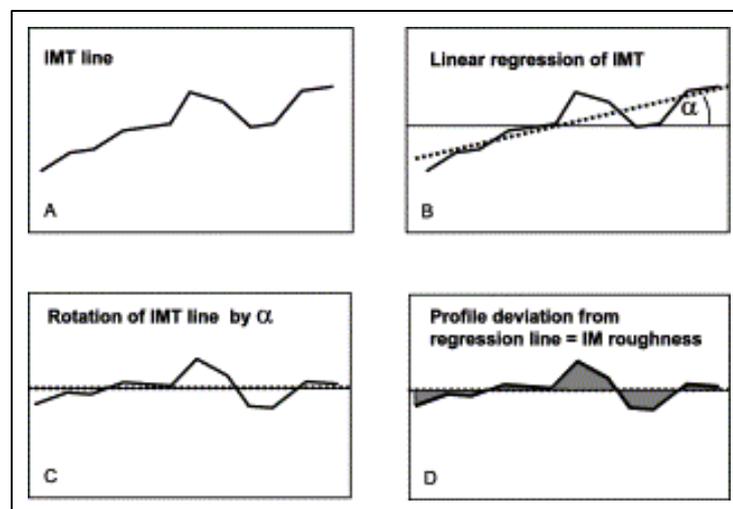


Abbildung 11 Darstellung der schrittweisen Ermittlung der IMR (Abbildung von Schmidt-Trucksäss *et al.*, 2003)

2.5. Körperliche Aktivität im Kindes- und Jugendalter

Als körperliche Aktivität werden grundsätzlich alle Bewegungen definiert, die die Skelettmuskulatur beanspruchen und somit Energie verbrauchen. Bei einer sportlichen Aktivität kommt hinzu, dass die Bewegungen strukturiert, geplant und wiederholend sind, und sie das Ziel der Leistungserhaltung oder -steigerung haben (Caspersen *et al.*, 1985). Alle „natürlichen“ Bewegungen von Kindern und Jugendlichen, wie Spielen,

verschiedene Arten der Fortbewegung und andere Freizeitbeschäftigungen, sind also in dieser Definition bereits enthalten.

Die WHO hat für alle Altersgruppen internationale Empfehlungen für den Mindestumfang der körperlichen Aktivität veröffentlicht, der sich positiv auf das kardiovaskuläre System, die Muskulatur, Knochen und Psyche auswirkt. So sehen die Empfehlungen vor, dass sich Kinder im Alter von 5 bis 17 Jahren täglich mindestens 60 Minuten bei moderater bis intensiver Intensität bewegen sollten. Dabei sollten die meisten Aktivitäten ausdauernder Art sein, eine gesteigerte Intensität, die Muskulatur und Knochen stärkt, jedoch mindestens drei Mal pro Woche erreicht werden. (World Health Organization, 2010)

Eine Auswertung von Daten der „European Youth Heart Study“ lieferte 2006 jedoch Hinweise dafür, dass diese Empfehlungen für den Schutz vor Insulinresistenz und eine ausreichende kardiovaskuläre Prävention noch nicht genügen. Hier wird der empfohlene Umfang moderater bis intensiver Aktivität auf 90 Minuten angehoben, für 9-jährige Kinder schien ein positiver Effekt sogar erst bei 116 Minuten einzutreten. (Andersen *et al.*, 2006)

Viel Bewegung und Sport ist also zweifellos von großer Wichtigkeit in der Gesundheitsprävention und kann ohne großen Aufwand betrieben werden.

Trotzdem scheint sich in den letzten Jahren ein Trend durchzusetzen, dass Kinder und Jugendliche immer weniger körperlich aktiv sind. Die WHO fand in Umfragen heraus, dass sich jeder dritte Jugendliche statt der mindestens empfohlenen Stunde pro Tag, insgesamt weniger als 2 Stunden pro Woche bewegt (World Health Organization, 2011).

Auch Daten der deutschen KIGGS-Untersuchung zeigen eine ähnliche Tendenz: die WHO-Empfehlung wird lediglich von 15,3% der 4- bis 17-jährigen Kinder und Jugendlichen erfüllt. Wie in Tabelle 3 ersichtlich, ist dabei eine Abnahme der täglichen Bewegungszeit mit zunehmendem Alter zu beobachten. Während sich im Alter von 4 bis 6 Jahren noch 29,2% der Kinder mindestens eine Stunde pro Tag bewegen, sind es bei den Jugendlichen im Alter von 14 bis 17 Jahren nur noch 6,6%. Zudem lässt sich

feststellen, dass sich Mädchen in allen Altersgruppen weniger bewegen als Jungen (Krug *et al.*, 2012).

	Geschlecht	n	4-6 Jahre	7-10 Jahre	11-13 Jahre	14-17 Jahre	Gesamt
Erfüllt	weiblich	356	25,3	17,4	8,4	4,9	13,1
	männlich	420	33,0	23,3	9,3	8,1	17,4
	<u>Gesamt</u>	<u>776</u>	<u>29,2</u>	<u>20,4</u>	<u>8,9</u>	<u>6,6</u>	<u>15,3</u>
nicht	weiblich	1678	74,7	82,6	91,6	95,1	86,9
Erfüllt	männlich	1637	67,0	76,7	90,7	91,9	82,6
	<u>Gesamt</u>	<u>3315</u>	<u>70,8</u>	<u>79,6</u>	<u>91,1</u>	<u>93,4</u>	<u>84,7</u>

Tabelle 3 Erfüllung der WHO-Aktivitätsempfehlung von Kindern und Jugendlichen nach Geschlecht und Alter, Häufigkeitsangaben in Prozent (Daten von Krug *et al.*, 2012)

Es scheint dringenden Handlungsbedarf zur Förderung der körperlichen Aktivität von Kindern und Jugendlichen zu geben. So fordert auch das Robert Koch-Institut im Hinblick auf die Ergebnisse der KIGGS-Untersuchung Maßnahmen in allen Bereichen des Lebens, wie den Ausbau von Sportangeboten an Schulen, die spezielle Bewegungsförderung von sozial benachteiligten Kindern und Jugendlichen, sowie die Einführung von Programmen zu gesunder Ernährung und Bewegung. Auch strukturelle Maßnahmen wie der Ausbau und die einfache Erreichbarkeit bewegungsfördernder Infrastruktur werden beschrieben (Robert Koch-Institut und Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, 2008). Ebenso sehen Kettner *et al.*, 2012 in ihrer Übersicht zur aktuellen Situation, Bedarf an Präventions- und Interventionsprogrammen zur Erhöhung der körperlichen Aktivität im Kindes- und Jugendalter. Dabei bewerten sie vor allem öffentliche Einrichtungen, wie Kindergärten, Schulen und Sportvereine als geeignete Orte und stellen die Notwendigkeit der Anpassung auf die individuellen Bedürfnisse verschiedener Zielgruppen heraus. Dies hatten auch bereits Starker *et al.*, 2007 bei der Vorstellung der KIGGS-Datenbasis herausgestellt, da sich die Ergebnisse hinsichtlich der Zielgruppen zum Teil stark unterschieden.

2.5.1. Ermittlung der sportlichen Ausdauerleistung

Der klassische Parameter für die Beurteilung der sportlichen Ausdauerleistung beziehungsweise der aeroben Leistungsfähigkeit ist die maximale Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}). Diese gibt die Menge an Sauerstoff an, die bei Belastung maximal vom

Körper aufgenommen und verarbeitet werden kann. Die VO_{2max} wird letztlich von allen mit Sauerstoffaufnahme und -verarbeitung assoziierten Systemen des Körpers beeinflusst. Dazu gehören Atmung mit Gasaustausch in der Lunge, Herzzeitvolumen, Sauerstofftransport und Sauerstoffaufnahme in der Muskulatur. Somit ist die VO_{2max} ein „Bruttokriterium der kardio-pulmonalen-metabolischen Kapazität“. (Meyer und Kindermann, 1999)

Ermittelt wird die VO_{2max} in der Regel über ein Spirometersystem unter Belastung auf dem Ergometer oder Laufband. Wie in Abbildung 12 zu sehen, nimmt der Sauerstoffverbrauch mit Zunahme der Belastungsintensität erst linear zu und erreicht kurz vor dem Belastungsmaximum ein Plateau, bei dem die Belastung weiter gesteigert werden kann und der Sauerstoffverbrauch gleich bleibt. Das Phänomen wird auch als „levelling off“ bezeichnet und ist ein Hinweis auf die Ausbelastung des Körpers. (Meyer und Kindermann, 1999; Maibäurl, 2010)

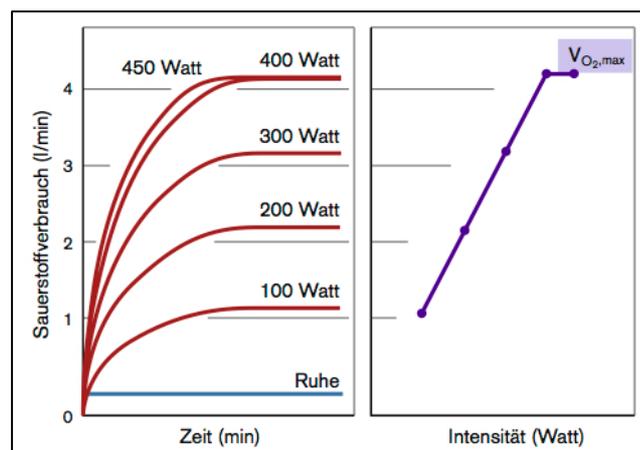


Abbildung 12 Zunahme des Sauerstoffverbrauchs bei Belastung (Abbildung von Maibäurl, 2010)

Da bei Kindern davon ausgegangen wird, dass ein solches Plateau nicht erreicht werden kann und Kriterien für die Ausbelastung unklar sind, wird in der Spirometrie bei Kindern häufig eher die Größe VO_{2peak} verwendet. Sie beschreibt den höchsten gemessenen O_2 -Verbrauch und bezeichnet somit im Prinzip den gleichen Wert. (Rowland und Cunningham, 1992; Meyer und Kindermann, 1999; Baquet *et al.*, 2003)

Um eine Abschätzung der Ausdauerleistung für größere Gruppen kostengünstig zu ermöglichen, entwickelte der Sportmediziner Kenneth Cooper für die US-AirForce den so genannten „Cooper-Test“. Bei diesem „Feldtest“ müssen die Testteilnehmer laufen

und nach 12 Minuten wird die zurückgelegte Strecke dokumentiert. Über das Ergebnis lässt sich dann die maximale Sauerstoffaufnahme abschätzen (Cooper, 1968). Am Cooper-Test wird kritisiert, dass eine selbstständige Krafteinteilung vorgenommen werden muss, dass es notwendig ist, 12 Minuten am Stück gleichmäßig zu laufen und der Test größere Motivation erfordert. Außerdem bleibt unklar, ob die Teilnehmer am Ende bereits anaerob gelaufen sind oder überhaupt an die aerobe Grenze gestoßen sind. (Léger und Lambert, 1982)

2.5.2. Der PACER-Shuttle Run Test zur Ermittlung der VO_{2max}

In den 1980er Jahren entwickelte Leger et al. den 20m-Shuttle-Run-Test. Dieser Feldtest hat das gleiche Ziel wie der Cooper-Test, nämlich die VO_{2max} zu ermitteln. Für die Testung läuft der Proband so lange zwischen zwei 20 Meter voneinander entfernten Markierungen hin und her, bis er die dafür vorgegebene Zeit nicht mehr einhalten kann. Die Zeit wird mit Tonsignalen vorgegeben und bestimmt somit die Laufgeschwindigkeit, die mit 8 km/h beginnt und jede Minute um 0,5km/h zunimmt. Die VO_{2max} kann über eine Formel, die Alter und maximal erreichte Geschwindigkeit enthält, berechnet werden. (Léger und Lambert, 1982; Léger et al., 1988)

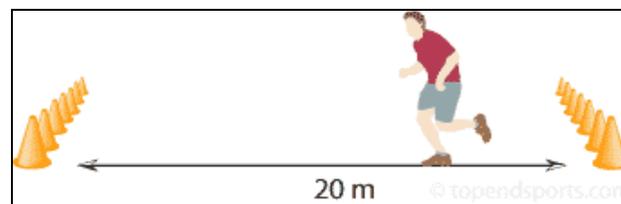


Abbildung 13 Prinzip des Cooper- und Pacer-Tests (Abbildung von <http://www.topendsports.com/testing/images/beep-test-diagram.gif> abgerufen am 19.09.2013)

Ein nach dem gleichen Prinzip funktionierender Test ist der vom 20m Shuttle Run abgeleitete PACER (*Progressive Aerobic Cardiovascular Endurance Run*). Dieser ist mit Musik unterlegt und eignet sich besonders für Kinder. Die Testung kommt der Ergometertestung insofern näher, als dass sie durch vorgegebene, ansteigende Laufgeschwindigkeiten ebenso eine Belastungssteigerung enthält. Die VO_{2max} kann, gestaffelt nach Alter und BMI, über die Anzahl der gelaufenen Runden ermittelt werden (Carrel et al., 2012). Allerdings sind die Werte des Tests bisher nur für US-amerikanische Kinder evaluiert (Mahar et al., 2011).

Scott et al. konnten erst kürzlich zeigen, dass es beim Vergleich von klassischem Laufbandtest und dem PACER keine signifikanten Abweichungen von VO_{2max} , maximaler Herzfrequenz und respiratorischer Austauschrate für 10- bis 15-jährige gibt (Scott *et al.*, 2013). Zudem zeigen frühere Untersuchungen zum 20m-Shuttle-Run-Test und weitere Evaluationen des PACER ebenso gute Zusammenhänge, sodass der PACER eine gute Darstellung der sportlichen Ausdauer bei Kindern zu liefern scheint. (Liu *et al.*, 1992; Mahar *et al.*, 2006; Boiarskaia *et al.*, 2011; Mahar *et al.*, 2011; Carrel *et al.*, 2012) Es konnte auch gezeigt werden, dass Kinder beim 20 Meter Shuttle-Run bis an ihre Leistungsgrenze gehen (Voss und Sandercock, 2009).

Andere Studien weisen allerdings signifikante Unterschiede zwischen der mittels Ergometer gemessenen und der im 20 Meter Shuttle Run ermittelten VO_{2max} auf (Bandyopadhyay, 2011; Esco *et al.*, 2012). Diese Untersuchungen sind allerdings deswegen problematisch, weil sie nur mit einer geringen Probandenzahl und einem ganz bestimmten Patientenkollektiv arbeiten. Eine Übertragung auf die Allgemeinheit erscheint schwierig.

Aus der vorliegenden Literatur kann insgesamt gefolgert werden, dass der Test, obwohl er nicht gänzlich und für alle Untersuchungsgruppen mit der VO_{2max} korrelieren mag, in sich einen guten Vergleichswert hinsichtlich der Ausdauerleistung für die untersuchten Probanden bietet.

3. Probanden und Methoden

3.1. Messmethodik

Sämtliche Daten wurden im Rahmen des Projektes „Sternstunden der Gesundheit“ im Schülerforschungszentrum Berchtesgaden erhoben. Das Projekt beinhaltete die Erhebung von anthropometrischen Daten, der körperlichen Fitness, sowie die sonographische Untersuchung der ACC. Im Folgenden soll auf die für diese Arbeit relevanten Parameter näher eingegangen werden.

3.1.1. Ultraschall

Durchgeführt wurde die Ultraschall-Untersuchung von zwei gleich erfahrenen Untersuchern (Heidi Weberruss und Raphael Pirzer). Dazu wurden zwei baugleiche prosound α 6 Geräte der Firma ALOKA mit einem linearen 5-13 MHz Schallkopf verwendet.

Für die Ultraschalluntersuchung wurde ein standardisiertes und an die von Touboul *et al.*, 2007 veröffentlichten Vorgaben angepasstes Aufnahmeprotokoll angewandt.

Die Kinder wurden nach etwa 15-minütiger Ruhepause auf eine flache Liege gelegt, der Kopf wurde leicht überstreckt, je nach Größe des Kindes mit Hilfe einer untergelegten Nackenrolle. Für die Ultraschalluntersuchung einer Seite wurde der Kopf zur jeweiligen Gegenseite geneigt. Anschließend wurde ein 3-Kanal-Extremitäten EKG mit selbstklebenden Elektroden angelegt, um ein mitlaufendes EKG auf dem Monitor angezeigt zu bekommen. Auf diese Weise können die Ultraschallbilder den Herzaktionen zugeordnet werden.

Die Untersuchung der ACC wurde nach standardisiertem Ablauf vorgenommen, zunächst auf der linken, anschließend auf der rechten Seite:

Auffinden der ACC und der Bifurkation zunächst im Querschnitt, dann Drehung des Ultraschallkopfes um 90° und Darstellung der Bifurkation sowie des Bulbus Carotis links im Bild. In dieser Einstellung sollte nun der Intima-Media-Komplex mit den typischen Doppellinien der nahen und fernen Wand für mindestens 2 cm kaudal der Bifurkation sichtbar sein. Horizontale Ausrichtung der Arterie im Bild und Einstellung

des Fokus auf die ferne Wand. Aufnahme des ersten Video-Loops über die Länge von mindestens fünf Herzzyklen. Wiederaufsuchen der gleichen Position für die zweite Aufnahme eines Video-Loops der gleichen Länge.

So entstanden vier Loops für jeden Probanden, zwei für jede Seite.

Die Video-Loops wurden als .avi-Dateien gespeichert und auf der internen Festplatte des Gerätes gesichert. Diese konnten zur Auswertung dann mittels eines eingebauten USB-Steckplatzes auf mobile Datenträger überspielt werden.

3.1.2. Detektionsprogramm DYARA

DYARA (*DY*namic *AR*tery *AN*alysis) ist ein automatisches Detektionsprogramm für Ultraschallaufnahmen von Gefäßen. Es analysiert die Wandschichten über mehrere Herzzyklen automatisch und bietet manuelle Korrekturmöglichkeiten für den Fall, dass der automatische Detektionsmodus fehlerhaft analysiert. Auf diese Weise können auch schlechtere Aufnahmequalitäten ausgewertet werden.

Das Programm arbeitet mit einem Konturdetektionsalgorithmus, der in Experimenten auf seine Verlässlichkeit geprüft wurde. Dieser durchsucht jedes einzelne Bild des Video-Loops Pixel für Pixel und errechnet daraus die Konturen. Es wurde an 40 Probanden validiert und eignet sich für die Messung der IMT und IMR in großen Studien (Teynor *et al.*, 2012). In solchen wurde das Programm auch bereits verwendet (Dratva *et al.*, 2013).

Die auszuwertenden Video-Loops sollten folgende Kriterien erfüllen:

- Im linken Teil der Aufnahme sichtbarer Bulbus Carotis
- Horizontaler Verlauf der Arterie
- Das Doppellinienmuster der IMT sollte über mindestens 2 cm für mindestens drei Herzzyklen erkennbar sein

Anwendung:

Beim Laden des Video-Loops in das Programm wird zunächst aus der B-mode-Aufnahme (*Brightness-Mode* = Helligkeitsmodus) eine virtuelle M-mode-Ansicht (*Motion-Mode* = Bewegungsmodus) erstellt. Dann wählt der Reader eine 1 cm lange „Region of Interest“ mit Hilfe einer Begrenzungslinie in der B-mode-Ansicht aus. Anschließend werden in der virtuellen M-mode-Ansicht drei Herzzyklen mit einer Begrenzungslinie markiert. Abbildung 14 zeigt die Benutzeroberfläche mit geladenem Video und definierter „Region of Interest“.

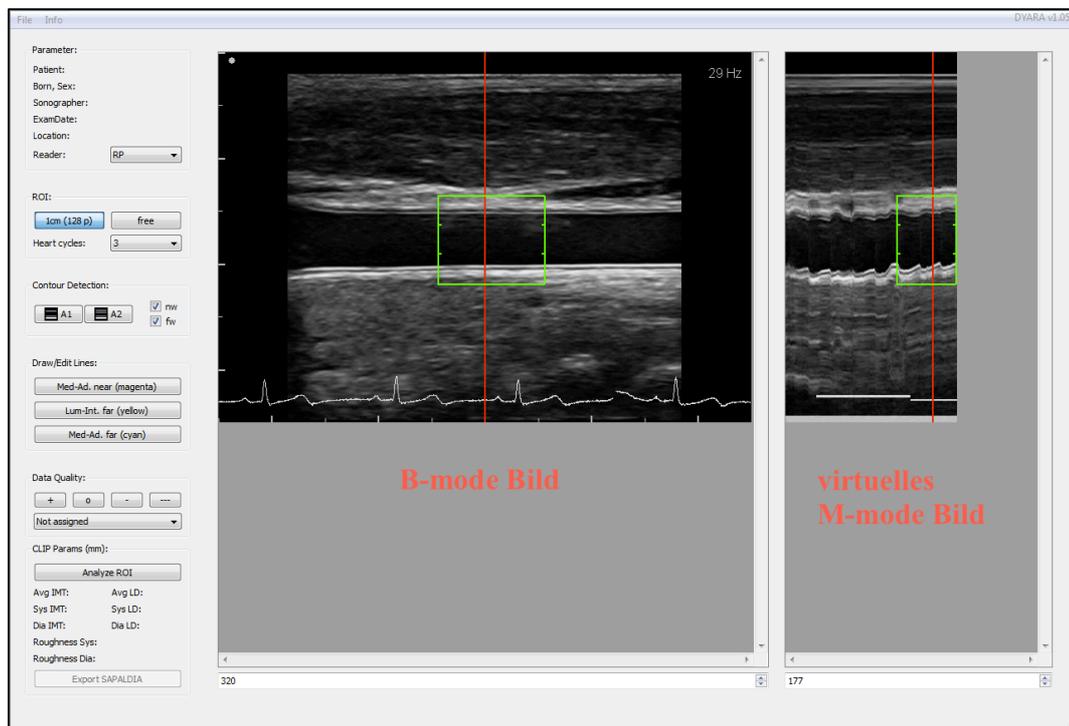


Abbildung 14 Bildschirmaufnahme DYARA mit geladenem Video-Loop und definierter „Region of Interest“ (eigene Abbildung)

Wie in Abbildung 15 zu erkennen, werden die Lumen-Intima-Grenze (gelb) und die Media-Adventitia-Grenze (blau) der schallkopffernen Wand sowie die Media-Adventitia-Grenze (magenta) der schallkopfnahen Wand detektiert.

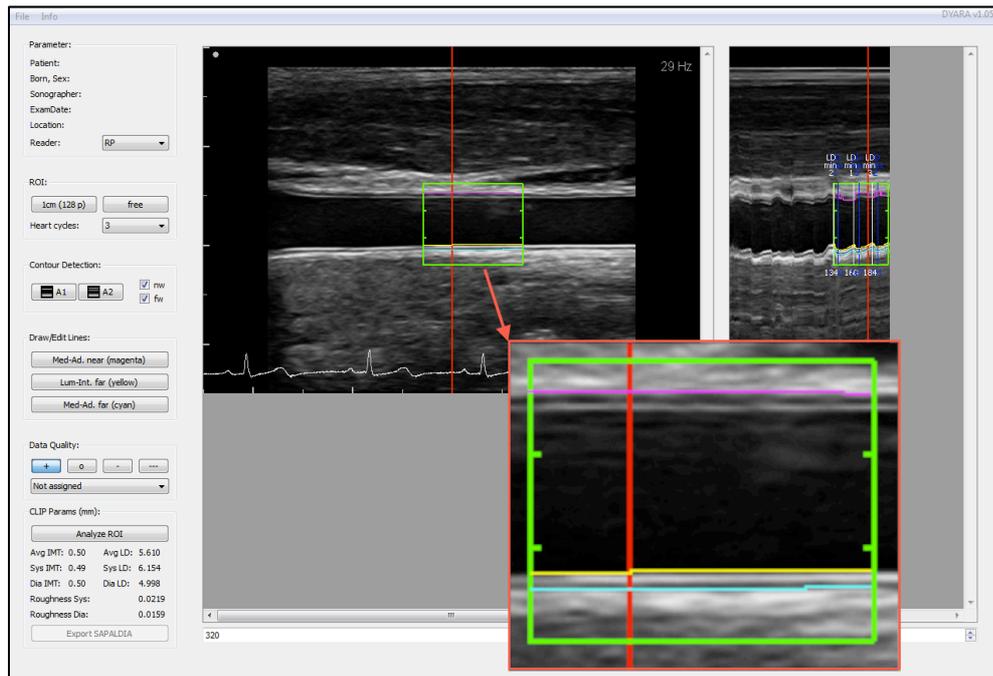


Abbildung 15 Bildschirmaufnahme DYARA mit detektierter "Region of Interest" (eigene Abbildung)

Im nächsten Schritt errechnet das Programm automatisch die Konturen innerhalb dieser „Region of Interest“, die der Reader anschließend kontrolliert und gegebenenfalls anpasst. Zuletzt wird die Qualität in GOOD, MEDIUM, BAD, TRASH bewertet, wenn nötig mit einem Kommentar versehen und das Ergebnis in einer .csv-Datei exportiert. Loops mit der Bewertung TRASH werden aussortiert.

Folgende Parameter werden auf Grundlage der detektierten Konturen von DYARA ausgegeben: Average-IMT (Avg-IMT), systolische IMT, diastolische IMT, systolische Rauheit, diastolische Rauheit, mittlerer Lumen-Durchmesser, systolischer Lumen-Durchmesser, diastolischer Lumen-Durchmesser.

Zur weiteren Analyse der Daten wurden die vier gemessenen Werte der Avg-IMT und die der diastolischen Rauheit gemittelt, um Messungenauigkeiten auszugleichen und jeweils einen Wert für Avg-IMT und diastolischer Rauheit pro Patient zu bekommen. Die Avg-IMT wird verwendet, da der Parameter durch die Verwendung von allen Messzeitpunkten die robusteste Aussage liefert.

Alle Daten wurden vom gleichen Reader (Raphael Pirzer) ausgewertet. Das Programm DYARA stellte Herr Prof. Dr. Schmidt-Trucksäss (Universität Basel) zur Verfügung.

3.1.3. Anthropometrie und Blutdruck

Parallel zur Ultraschall-Untersuchung wurde der periphere Blutdruck oszillatorisch mittels zweier gleicher Mobil-O-Graph® Messgeräte der Firma IEM (Stolberg) erhoben.

Alle Kinder wurden anthropometrisch vermessen. Hierfür wurden Größe, Gewicht, Hüftumfang und Taillenumfang mit geeichten Messinstrumenten ermittelt. Aus Größe und Gewicht wurde der BMI mit folgender Formel berechnet:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht}}{(\text{Körpergröße})^2}$$

Der Taillenumfang wurde mit einem nicht-elastischen, flexiblen Maßband in der Mitte zwischen unterem Rippenbogen und Crista iliaca gemessen (analog zu Kromeyer-Hauschild *et al.*, 2011), der Hüftumfang an der Stelle des größten Umfangs der Hüfte. Mit diesen Daten lässt sich der WHR aus dem Quotienten aus Taillenumfang und Hüftumfang berechnen:

$$\text{WHR} = \frac{\text{Taillenumfang}}{\text{Hüftumfang}}$$

3.1.4. Fitness-Test PACER

Der PACER ist Bestandteil der sportmotorischen Testbatterie FITNESSGRAM (Welk und Meredith, 2010), mit dem sich die $\text{VO}_{2\text{max}}$ berechnen lässt. Die Durchführung des Tests ist an die FITNESSGRAM-Guidelines angelehnt (Welk und Meredith, 2010).

Prinzip des Tests ist es, so häufig wie möglich zwischen zwei 20 Meter voneinander entfernten Markierungen hin- und herzulaufen. Die Laufgeschwindigkeit wird durch einen Signalton vorgegeben und erhöht sich mit zunehmenden Teststufen. Jede Stufe dauert etwa eine Minute, die Laufgeschwindigkeit beträgt zu Beginn 8 km/h und steigert sich pro Stufe um 0,5 km/h. Wenn es ein Teilnehmer zum zweiten Mal nicht schafft, beim Signalton die 20-m-Markierung zu erreichen, ist der Test beendet. Die gelaufenen Runden werden gezählt und gelten als Testergebnis. In den ersten Runden

läuft der Tester mit dem Probanden, um ihn mit dem Test vertraut zu machen. Anschließend motiviert der Tester den Probanden, möglichst viele Runden zu schaffen.

Um das Testergebnis in den Parameter $VO_{2\max}$ umzurechnen, wurde die von Mahar *et al.*, 2011 entwickelte Formel verwendet.

$$VO_{2\max} = 41,76799 + (0,49261 \times PACER) - (0,00290 \times PACER^2) - \\ (0,61613 \times BMI) + (0,34787 \times Geschlecht \times Alter)$$

Dabei werden für *PACER* die maximal erreichte Rundenzahl, für männliches Geschlecht 1, für weibliches Geschlecht 0 und das Alter des Teilnehmers in Jahren eingesetzt.

Für diese Formel liegt der Standardfehler der Berechnung bei 6,18 ml/kg/min und der Korrelationskoeffizient wird mit $r=0,75$ angegeben (Mahar *et al.*, 2011).

3.1.5. Fragebogen

Den Eltern von Kindern unter 11 Jahren wurde ein Fragebogen mit 30 Fragen zu Ernährungsverhalten, Freizeitverhalten und Familienanamnese zur Beantwortung verteilt. Kinder ab 11 Jahren beantworteten einen eigenen Fragebogen mit 14 Fragen zum Ernährungsverhalten, während die Eltern der Kinder 16 Fragen zu Freizeitverhalten und Familienanamnese erhielten. Die Fragen wurden dem auch in der KiGGS-Untersuchung verwendeten Fragebogen entnommen.

In der vorliegenden Arbeit wird die erhobene Anamnese zum Vorliegen einer „Gefäßerkrankung“ in der Familie verwendet.

3.2. Probanden, Vergleichsgruppen

Das Projekt „Sternstunden der Gesundheit“ im Schülerforschungszentrum Berchtesgaden und die damit verbundenen Studien wurden von der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München genehmigt (Projektnummer 5490/12). Den Eltern der teilnehmenden Kinder wurde im Vorfeld ein Informationsblatt zum Ablauf des Projekts und Art der Diagnostik, sowie eine

Einverständniserklärung zur Teilnahme ausgehändigt. Vor der Untersuchung im Projekt wurde das Vorliegen des schriftlichen Einverständnisses der Eltern überprüft.

3.2.1. Probanden

Alle Probanden wurden aus dem Pool der im Projekt „Sternstunden der Gesundheit“ untersuchten Kinder entnommen, das von Oktober 2012 bis Juli 2013 im Schülerforschungszentrum Berchtesgaden stattfand. Bei diesem Projekt der Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Universität München kamen Kinder im Rahmen eines „Gesundheitstages“ mit ihrer Klasse in das Schülerforschungszentrum Berchtesgaden und durchliefen dort ein Programm mit den Themen Ernährung, Sport, Gesundheit und Prävention. Zusätzlich wurden die Kinder zunächst sonographisch untersucht und dann sportmotorisch getestet. Insgesamt liegen die Daten von 729 Kindern vor, von denen 13 auf Grund von Verletzungen, Zeitmangel oder anderen Umständen nicht an der Sportuntersuchung teilnehmen konnten. Bei 21 Kindern lag kein Fragebogen zur Familienanamnese vor. Für die Aufnahme in die Auswertung gab es außer dem Fehlen der Einverständniserklärung keine Ausschlusskriterien. Die teilnehmenden Schüler im Alter von acht bis 17 Jahren, kamen aus 13 verschiedenen Schulen aller Schularten (Grundschule, Mittelschule, Realschule, Gymnasium, Förderschule, Berufsschule). Somit kann davon ausgegangen werden, dass es sich bei dem Probandenkollektiv um einen repräsentativen Querschnitt handelt.

3.2.2. Einteilung in Gruppen

Um die unterschiedliche Entwicklung der Kinder zu berücksichtigen, wurden die Probanden zur weiteren Auswertung in drei Altersgruppen eingeteilt und separat betrachtet. Die erste Altersgruppe von 8,00 bis 10,99 Jahren, die zweite Altersgruppe von 11,00 bis 13,99 Jahren und die dritte Altersgruppe mit Jugendlichen von 14,00-17,99 Jahren. Somit bestand Altersgruppe 1 aus 265 Kindern (weiblich 127, männlich 138), Altersgruppe 2 aus 358 Kindern (weiblich 156, männlich 202) und Altersgruppe 3 aus 106 Jugendlichen (weiblich 61, männlich 45). Das mittlere Alter lag in Altersgruppe 1 bei $9,6 \pm 1,0$ Jahren, in Altersgruppe 2 bei $12,0 \pm 0,7$ Jahren und in Altersgruppe 3 bei $15,1 \pm 1,0$ Jahren. Das mittlere Alter des gesamten Kollektivs lag bei $11,6 \pm 2,0$ Jahren.

Die Einteilung in „übergewichtig“ und „adipös“ wurde mit Hilfe des BMI vorgenommen. Dabei wurden die auf Alter und Geschlecht normierten Perzentile von Kromeyer-Hauschild verwendet, die auch in den Leitlinien der „Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter“ empfohlen sind. Als übergewichtig gelten demnach Kinder mit einem BMI über der 95. Perzentile, als adipös gelten Kinder mit einem BMI über der 97. Perzentile. Als untergewichtig werden Kinder unter einer Perzentile von 10 definiert (Kromeyer-Hauschild *et al.*, 2001; Wabitsch und Kunze, 2012).

Eine „Verdacht auf Hypertonie“ (V.a.) - Gruppe wurde mit Hilfe der Definition des vierten Berichts der „National High Blood Pressure Program Working Group“ (National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents, 2004) ermittelt. Demzufolge hat ein Kind ab einem systolischen oder diastolischen Blutdruckwert ab der 95. Perzentile Bluthochdruck. Allerdings wird ein Durchschnittswert aus drei Werten gefordert, weshalb in dieser Studie nur eine Gruppe „V.a. Hypertonie“ gebildet werden kann, in die alle Probanden eingeschlossen sind, die Blutdruckwerte ab der 95. Perzentile haben. Zu Grunde liegen der Einteilung die aktuellen KiGGS-Daten (Neuhauser *et al.*, 2011).

Da es für den Bauchumfang nur repräsentative Normdaten für Jugendliche ab 11 Jahren gibt, können diesbezüglich nur die Altersgruppen 2 und 3 betrachtet werden. Um eine Einteilung in Gruppen vorzunehmen, wurde der Empfehlung von Kromeyer-Hauschild *et al.* entsprochen, die 90. Perzentile als Grenze für Jugendliche zu verwenden, die nicht weiter zunehmen sollten und die 97. Perzentile für Jugendliche, die abnehmen sollten. Bei diesen Grenzwerten erhöht sich jeweils das kardiovaskuläre Risiko deutlich (Kromeyer-Hauschild *et al.*, 2011). Zudem wurde eine Gruppe „abdominelle Adipositas“ gebildet. Eingeschlossen wurden dabei alle Probanden, die einen BMI 97. Perzentile und einen Bauchumfang über der 90. Perzentile hatten.

Um die Probanden in sportlich, unспортlich und normal-sportlich einzuteilen, wurden die VO_{2max} -Werte betrachtet. Über einen z-Score der VO_{2max} wurden die Probanden zunächst in Relation zur Gruppe gesetzt. Dieser wurde für jede Altersgruppe und getrennt nach Geschlecht einzeln ermittelt, da sich die Gruppen teils signifikant voneinander unterschieden. Die Probanden mit einem Wert über der 90. Perzentile

bilden die Gruppe „sportlich“, die Probanden mit einem Wert unter der 10. Perzentile die Gruppe „unsportlich“. Der Rest stellt die Gruppe „normal-sportlich“ dar.

Für die Erstellung der Perzentile für Avg-IMT und IMR wurden übergewichtige und adipöse Probanden (über der 90. Perzentile) ausgeschlossen. Insgesamt konnten 631 Probanden in die Berechnung eingeschlossen werden. Da für die Bestimmung des Blutdrucks ein methodisches Problem vorlag (siehe Kapitel 5.1.4.), wurden Probanden mit „V.a. Hypertonie“ im Kollektiv belassen.

3.3. Datenverarbeitung und Software

Für die Auswertung der IMT- und IMR-Daten wurde das Programm DYARA (Version 1.05[©] 2009-2011 Alexandra Teynor, University of Freiburg, University of Basel) verwendet. Für die weitere Datenverarbeitung wurde Microsoft[©] Excel[©] für Mac 2011 (Version 14.0.0), für die Datenspeicherung Microsoft[©] Access[©] 2007 (Version 12.0) verwandt. Die statistische Auswertung wurde mit IBM[©] SPSS[©] Statistics für Mac (Version 22.0.0.0) durchgeführt. Die Perzentile und Normwerte wurden mit dem Programm R (Version 3.0.0) und dem Paket *gamlss* berechnet.

3.4. Statistik

Um eine Vergleichbarkeit der Anthropometrie- und Blutdruckmesswerte mit der Gesamtpopulation zu ermöglichen, wurden für Körpergröße, BMI, Bauchumfang sowie systolischen und diastolischen Blutdruck Standardabweichungs-Scores (SDS vom englischen *standard deviation score*) berechnet. Damit erhält man ein Maß für die Abweichung der einzelnen Probanden vom Normwert in der Bevölkerung in Abhängigkeit des Alters und für den Blutdruck zusätzlich in Abhängigkeit zur Körpergröße. Die zu Grunde liegenden Daten wurden den jeweils aktuell anerkannten Normdaten-Veröffentlichungen für deutsche Kinder entnommen. (Kromeyer-Hauschild *et al.*, 2001; Kromeyer-Hauschild *et al.*, 2011; Neuhauser *et al.*, 2011; Schaffrath Rosario *et al.*, 2011). Berechnet wurde der SDS mit Hilfe der LMS-Methode (LMS vom englischen *Least-Mean-Square*) nach Cole und Green, 1992:

$$z = \frac{\left(\frac{x}{M}\right)^L - 1}{L x S} \text{ für } L \neq 0 \quad \text{oder} \quad z = \frac{\ln\left(\frac{x}{M}\right)}{S} \text{ für } L=0$$

Dabei ist z der Standardabweichungs-Score und für x werden die jeweiligen Werte für Größe, BMI und Blutdruck eingesetzt. Weiterhin werden die Parameter L , M und S eingesetzt, die den Referenzstudien entnommen sind. L steht dabei für den Parameter Schiefe, M entspricht der 50. Perzentile, also dem Median, und S steht für den Variationskoeffizienten. Das Ergebnis ist ein für Alter und Geschlecht, sowie im Fall des Blutdrucks auch für die Körpergröße standardisierter Wert, der auf den Wertebereich einer Standardnormalverteilung transformiert ist und in direkter Beziehung zu den Perzentilen steht (Cole und Green, 1992; Robert Koch-Institut, 2013). Eine genau den Normwerten entsprechende Gruppe hat einen mittleren SDS-Wert von 0,0 mit einer Standardabweichung von 1,0.

Die Perzentile und Normwerte wurden ebenfalls mit Hilfe der LMS-Methode erstellt. So ist es möglich, geglättete Perzentilkurven zu erhalten und zufällige Schwankungen in den Perzentilen auszugleichen. Diese Berechnung führte Herr Dr. Beyerlein vom Helmholtz Zentrum in München durch.

Um die Inter-Untersucher-Variabilität zu ermitteln, wurde die Ultraschall-Untersuchung bei einigen Probanden von beiden Untersuchern durchgeführt. So konnten mittlere Differenz und Standardabweichung der Differenzen berechnet werden. Der Inter-Untersucher-Fehler (s) wurde mit Hilfe der Formel

$$s = \frac{\text{Standardabweichung}}{\sqrt{2}}$$

berechnet. Um den Variationskoeffizienten (CV) zu erhalten, wurde dieser in die Formel

$$CV = \frac{s \times 100\%}{x}$$

eingesetzt. x steht dabei für die „gepoolten“ Mittelwerte, also den Mittelwert aus allen Messungen der Variabilitätstestung.

Der Kolmogorov-Smirnov-Test wurde verwendet, um die Normalverteilung der zu vergleichenden Gruppen zu überprüfen.

Um normalverteilte unabhängige Stichproben zu vergleichen, wurde der t-Test für unabhängige Stichproben verwandt, für nicht-normalverteilte unabhängige Stichproben der Mann-Whitney-Test.

Zur Überprüfung der Korrelationen zwischen Variablen (normal und nicht-normalverteilt) wurde der Spearman rho Test verwendet.

Die partielle Korrelationsanalyse wurde verwendet, um die Korrelationen von Variablen für andere Variablen zu kontrollieren. Eine multiple lineare Regressionsanalyse wurde zur Klärung der Varianz von Variablen durchgeführt.

Um den Einfluss von Extremwerten und nicht-normaler Verteilung von Daten zu umgehen, wurden 95%-Konfidenzintervalle mit der Bootstrapping-Methode berechnet. Dabei wurde, falls nicht anders angegeben, eine Stichprobengröße von 1000 verwendet.

Ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen.

4. Ergebnisse

4.1. Gesamte Gruppe

4.1.1. Gesamte Gruppe – Anthropometrie und Blutdruck

Um zunächst einen Überblick über die Probandengruppe zu bekommen, sind in Tabelle 4 deskriptive Charakteristika dargestellt. Die Tabelle enthält auch die errechneten SDS. Über diese lässt sich ein Vergleich zu den Normdaten der Bevölkerung ziehen.

Altersgruppe (Jahre)		1 (8,00-10,99)	2 (11,00-13,99)	3 (14,00-17,99)
n	w	127	156	61
	m	138	202	45
Körpergröße (cm)	w	137,0±9,4 (112,5-159,0)	153,0±8,0 (129,5-173,0)	163,5±5,8 (153,0-178,5)
	m	139,0±8,5 (120,9-165,5)	152,0±8,1 (131,0-178,0)	172,5±8,7 (140,4-189,5)
Körpergröße SDS	w	0,1±1,1	-0,1±1,0	-0,2±1,0
	m	-0,1±1,0	0,1±1,0	-0,2±1,2
Körpergewicht (kg)	w	31,0±10,1 (17,1-77,3)	43,4±9,5 (20,0-84,6)	55,2±12,2 (40,0-93,2)
	m	32,4±8,4 (20,7-68)	42,3±10,6 (26,2-85,5)	61,2±14,3 (32,1-115,3)
BMI (kg/m²)	w	16,4±3,5 (12,8-31,4)	17,9±3,0 (11,9-32,6)	20,2±4,3 (16,8-37,3)
	m	16,9±3,0 (13,7-31,0)	18,1±3,2 (14,2-28,3)	20,3±3,8 (15,3-33,3)
BMI SDS	w	-0,1±1,2	-0,2±1,1	0,1±1,1
	m	0,0±1,1	0,1±1,1	-0,1±1,1
RR systolisch (mmHg)	w	114,0±10,6 (86-146)	117,0±9,5 (100-152)	117,0±9,8 (93-144)
	m	114,0±9,2 (95-151)	117,0±9,7 (85-147)	117,0±12,4 (101-162)
RR systolisch SDS	w	0,6±0,5	0,5±0,4	0,2±0,5
	m	1,4±1,0	1,2±1,1	0,1±1,3
RR diastolisch (mmHg)	w	68,0±8,0 (46-86)	69,0±8,1 (49-92)	70,0±8,8 (54-93)
	m	66,0±7,1 (53-90)	69,0±8,5 (44-94)	67,0±8,6 (50-83)
RR diastolisch SDS	w	0,7±1,2	0,6±1,2	0,3±1,3
	m	0,5±1,0	0,6±1,3	-0,3±1,2
Bauchumfang (cm)	w	59,0±8,8 (48,0-93,0)	63,0±8,2 (50,0-102,0)	67,0±9,7 (57,0-105,0)
	m	60,0±8,7 (50,0-101,0)	66,0±9,8 (51,0-98,0)	73,0±10,4 (62,0-109,0)
Bauchumfang SDS	w	-	-0,2±1,1	0,0±1,1
	m	-	-0,1±1,2	0,2±0,6
Hüftumfang (cm)	w	70,0±8,9 (55,0-105,0)	80,0±8,0 (58,0-110,0)	90,0±9,2 (80,0-121,0)
	m	70,0±7,5 (56,0-94,0)	79,0±8,8 (61,0-104)	89,0±10,3 (71,0-120,0)
WHR	w	0,9±0,1 (0,7-1,1)	0,8±0,1 (0,7-1,0)	0,8±0,1 (0,6-0,9)
	m	0,9±0,1 (0,7-1,1)	0,9±0,1 (0,7-1,0)	0,8±0,1 (0,8-1,0)

Tabelle 4 Anthropometrische Daten und Blutdruck der untersuchten Kinder: Median±Standardabweichung (Minimum-Maximum); n=Anzahl, w=weiblich, m=männlich, SDS=Standard Deviation Score, BMI=Bodymassindex, RR=Blutdruck;

Wie zu erwarten stiegen Körpergröße und Körpergewicht in den Altersgruppen im Vergleich zur vorherigen signifikant an (p-Werte $<0,001$). Die recht hohe Standardabweichung für beide Messwerte in allen Altersgruppen ist dem Altersunterschied von bis zu drei Jahren innerhalb der Gruppen geschuldet. Der mediane SDS für die Größe lag in allen Altersgruppen bei nahezu null, die Standardabweichung bei nahezu eins. Dies zeigt, dass alle Altersgruppen für Körpergröße und Körpergewicht im Rahmen der Normwerte lagen.

Ähnliches lässt sich über den BMI sagen: der signifikante Anstieg zwischen den Altersgruppen (p-Werte $<0,001$) ist zu erwarten und der mediane SDS mit einem Wert von fast null und einer Standardabweichung von fast eins weist darauf hin, dass die Gruppen nahe an der Normalbevölkerung liegen.

Die medianen Blutdruckwerte waren sowohl systolisch als auch diastolisch für alle Altersgruppen ähnlich und unterschieden sich nur zwischen Altersgruppe 1 und 2 signifikant. Es lag eine größere Abweichung zu den Normdaten vor. Die männlichen Probanden der Altersgruppe 8,00-10,99 Jahre wichen beim systolischen Blutdruck um $1,4 \pm 1,0$ mmHg von den Normdaten ab. Auch in der Altersgruppe 11,00-13,99 Jahre fand sich eine Abweichung von $1,2 \pm 1,1$ mmHg. Die restlichen Gruppen befanden sich mit einer medianen Abweichung von bis zu 0,6 mmHg noch in einem besseren Rahmen im Vergleich zu den Normwerten.

Der SDS des Bauchumfangs als anthropometrischer, kardiovaskulärer Risikofaktor zusätzlich zum BMI lag in den verschiedenen Gruppen mit mittleren Werten von knapp 0 und Standardabweichungen von 1,1 bis 1,2 im Bereich der Normwerte.

Die mediane WHR war für alle Alters- und Geschlechtsgruppen nahezu identisch. Auch die kleinsten und größten Werte waren bei allen Gruppen ähnlich.

4.1.2. Gesamte Gruppe – IMT und IMR

In Tabelle 5 sind die Messergebnisse der Intima-Media-Dicke und der Intima-Media-Rauheit für die drei Altersgruppen dargestellt. Bei keinem der untersuchten Kinder wurden Plaques festgestellt.

Alter (Jahre)		1 (8,00-10,99)	2 (11,00-13,99)	3 (14,00-17,99)
n	w	127	156	61
	m	138	202	45
Avg-IMT (mm)	w	0,46±0,03 (0,40-0,54)	0,48±0,03 (0,35-0,57)	0,49±0,03 (0,42-0,56)
	m	0,47±0,03 (0,38-0,59)	0,48±0,03 (0,37-0,55)	0,48±0,04 (0,35-0,53)
IMR (mm)	w	0,036±0,012 (0,020-0,108)	0,033±0,010 (0,019-0,081)	0,034±0,011 (0,022-0,077)
	m	0,032±0,010 (0,018-0,093)	0,031±0,010 (0,017-0,082)	0,032±0,010 (0,022-0,061)

Tabelle 5 Gefäßparameter der untersuchten Kinder: Avg-IMT und IMR; Median±Standardabweichung (Minimum-Maximum); n=Anzahl, w=weiblich, m=männlich;

Abbildung 16 stellt die Verteilungen der Avg-IMT und IMR mittels Boxplot graphisch dar. Bemerkenswert sind bei dieser Betrachtung die Ausreißer und Extremwerte. Während es bei der Avg-IMT Ausreißer nach oben und unten gab, existierten bei der IMR ausschließlich Ausreißer nach oben. Des Weiteren waren insgesamt sechs IMR-Extremwerte zu verzeichnen, während es nur drei Avg-IMT-Extremwerte gab.

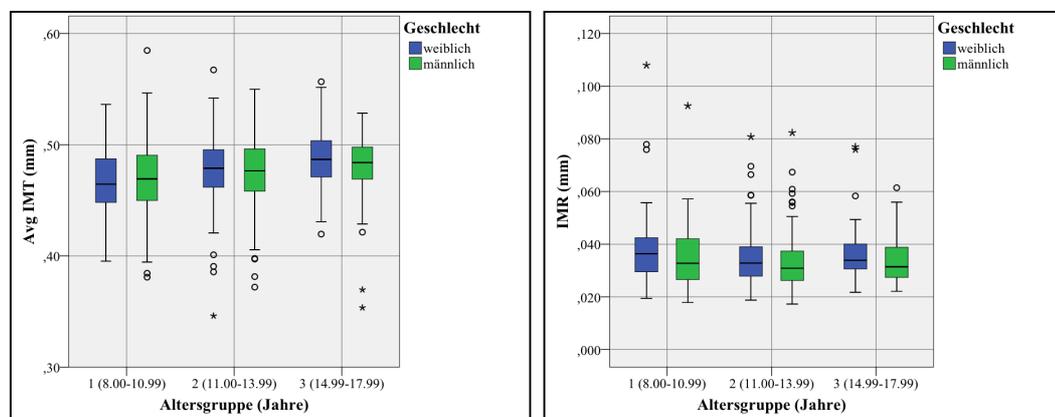


Abbildung 16 Boxplots der Avg-IMT und IMR gruppiert nach Altersgruppe und Geschlecht; ○Ausreißer, ★Extremwerte;

Für die Avg-IMT bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Mädchen und Jungen in allen Altersgruppen. Auch die IMR unterschied sich in keiner Altersgruppe signifikant zwischen Mädchen und Jungen. Zwischen den Altersgruppen bestanden inhomogene Unterschiede für die Avg-IMT. Bei allen Altersgruppen zeigte sich, dass die mediane Avg-IMT mit steigendem Alter höher wurde. Während die Avg-IMT bei

Mädchen in der jeweils älteren Altersgruppe signifikant höher war (p-Werte: $<0,001$ für Altersgruppe 1/2 und $.079$ für Altersgruppe 2/3), unterschieden sich die Werte für Jungen nur zwischen Altersgruppe 1 und 2 signifikant ($p=0,034$). Zudem war die Avg-IMT für beide Geschlechter in Altersgruppe 1 signifikant kleiner als in Altersgruppe 3 (p-Werte: $<0,001$ für weiblich und $0,030$ für männlich)

Für die IMR zeigte sich, dass der mediane Wert von Altersgruppe 1 zu 2 abfiel um dann in Altersgruppe 3 wieder anzusteigen. So war die IMR für Mädchen ($p=0,035$) und Jungen ($p=0,029$) in Altersgruppe 1 signifikant höher als in Altersgruppe 2. Altersgruppe 2 und 3 sowie Altersgruppe 1 und 3 unterschieden sich für die IMR hingegen nicht signifikant.

Um die Avg-IMT- und IMR-Messabweichungen zwischen den beiden Untersuchern festzustellen (Inter-Untersucher-Variabilität), wurde die Ultraschall-Untersuchung bei 28 Probanden von beiden Untersuchern durchgeführt. Die Avg-IMT und IMR wurde mit der gleichen Methode mit dem Programm DYARA gemessen und nach oben beschriebenem Verfahren gemittelt. Somit gibt es für jeden Probanden je zwei Werte für Avg-IMT und IMR, die verglichen wurden.

Für die Avg-IMT-Messung lag die mittlere Differenz bei $0,018\pm 0,016\text{mm}$ und der Variationskoeffizient bei $2,2\%$.

Die mittlere Differenz bei der IMR-Messung lag bei $0,008\pm 0,008\text{mm}$, der Variationskoeffizienten betrug $16,7\%$ und war somit deutlich höher als bei der IMT.

Um die Streuung der Messwertdifferenzen zu beurteilen, wurde ein Bland-Altman-Plot für die Messabweichungen von Avg-IMT und IMR erstellt (Abbildung 17). Hierbei wurden die Differenz der Messungen gegen den Mittelwert der Messwerte graphisch aufgetragen und mit Hilfe der Übereinstimmungsgrenzen (Mittelwert ± 2 Standardabweichungen) bewertet.

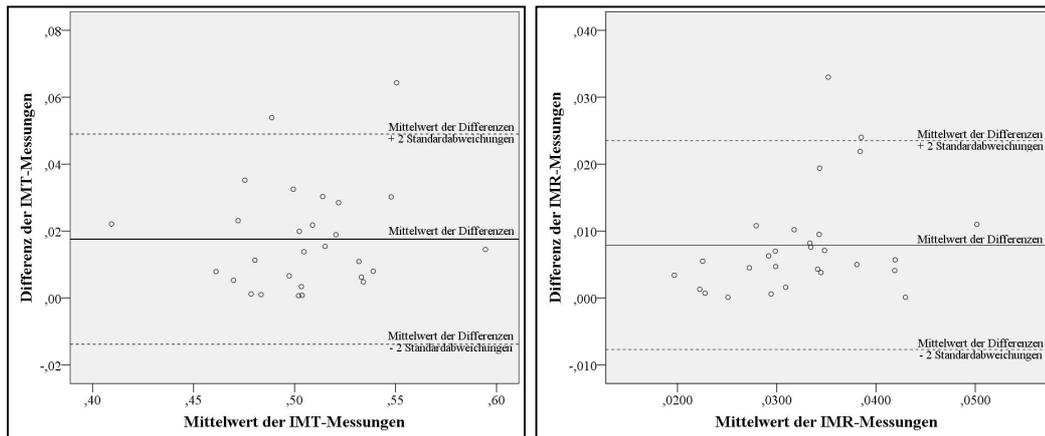


Abbildung 17 Bland-Altman-Plot für die Messabweichungen der Avg-IMT und der IMR

Bis auf zwei Probanden lagen alle Probanden für die Avg-IMT innerhalb einer Übereinstimmungsgrenze von $-0,014$ und $0,049$ mm (Standardabweichung $0,016$ mm). Für die IMR lagen bis auf zwei Probanden alle Probanden innerhalb einer Übereinstimmungsgrenze von $-0,0077$ und $0,0235$ mm (Standardabweichung $0,008$ mm).

Da für jeden untersuchten Probanden ein gemittelter Wert aus vier Einzelmessungen verwendet wurde, können mögliche Auswirkungen der Intra-Untersucher-Variabilität vernachlässigt werden.

4.1.3. Gesamte Gruppe – Aerobe Ausdauer

Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse der Sporttestung sowie die errechnete VO_{2max} .

Alter (Jahre)		1 (8,00-10,99)	2 (11,00-13,99)	3 (14,00-17,99)
n	w	123	155	60
	m	136	200	42
PACER (Anzahl Runden)	w	20,0±8,3 (8-50)	31,0±10,4 (10-66)	30,0±13,0 (7-64)
	m	24,0±11,4 (6-59)	35,0±14,9 (1-83)	35,0±12,9 (8-66)
errechnete VO_{2max} (ml/kg/min)	w	<u>40,1±4,1 (28-50)</u>	<u>43,3±4,2 (27-52)</u>	<u>41,8±5,8 (22-50)</u>
	m	<u>44,8±4,7 (30-55)</u>	<u>48,5±5,3 (31-57)</u>	<u>48,0±5,3 (31-55)</u>

Tabelle 6 Aerobe Ausdauer der untersuchten Kinder: PACER; Median±Standardabweichung (Minimum-Maximum); n=Anzahl. w=weiblich, m=männlich; signifikante Unterschiede der VO_{2max} zwischen m und w sind unterstrichen;

Die errechnete VO_{2max} unterschied sich in allen Altersgruppen signifikant zwischen Mädchen und Jungen (Abbildung 18, p-Wert für alle Altersgruppen $<0,001$). Die Altersgruppen 1 und 2 unterschieden sich für Mädchen und Jungen signifikant (p-Wert

für beide Vergleiche $<0,001$), die Altersgruppen 2 und 3 nur bei den Mädchen ($p=0,040$). Altersgruppe 1 und 3 unterschieden sich nicht signifikant. Sowohl bei Mädchen als auch bei Jungen war zu beobachten, dass die mediane VO_{2max} von Altersgruppe 1 zu 2 zunahm, von Altersgruppe 2 zu Altersgruppe 3 jedoch wieder abfiel.

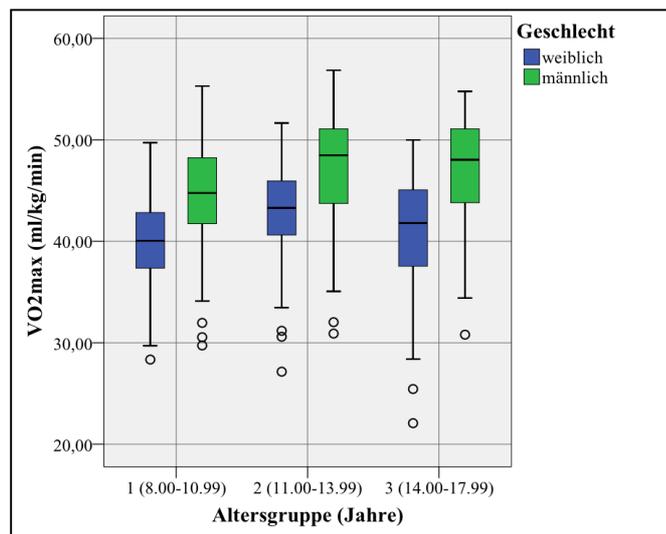


Abbildung 18 Boxplots der VO_{2max} gruppiert nach Altersgruppe und Geschlecht;

4.1.4. Gesamte Gruppe – Familiäre Vorerkrankungen

In Tabelle 7 sind familiäre Vorerkrankungen in Form von „Gefäßverkalkung“ abgebildet. Die Prävalenzrate lag bei 13,8% für alle Probanden ($n=708$).

Alter (Jahre)		1 (8,00-10,99)	2 (11,00-13,99)	3 (14,00-17,99)
n	w	127	156	59
	m	138	202	26
familiäre Vorerkrankungen	w	18 (14,2)	19 (12,2)	9 (15,2)
	m	14 (10,1)	36 (17,8)	2 (7,7)

Tabelle 7 Familiäre Vorerkrankungen der untersuchten Kinder: Anzahl (%); n=Anzahl, w=weiblich, m=männlich;

4.2. Normwerte der IMT und IMR

Aus den vorliegenden Messdaten für Avg-IMT und IMR wurden nach der LMS-Methode Perzentilen für Kinder und Jugendliche im Alter von 8 bis 17 Jahren berechnet. Mit Hilfe der angegebenen L, M und S - Werte kann außerdem der SDS für Probanden berechnet werden.

4.2.1. Normwerte für die IMT

Der Tabelle 8 können die alters- und geschlechtsspezifischen Normwerte sowie die LMS-Parameter für die Avg-IMT entnommen werden. In Abbildung 19 sind zusätzlich die entsprechenden Perzentilkurven für Mädchen und Jungen abgebildet. Es zeigte sich der schon bei der Betrachtung in Altersgruppen vermutete Trend, dass die IMT mit steigendem Alter höher wird.

Alter (Jahre)	L	S	P0,13 (-3SD)	P2,3 (-2SD)	P16 (-1SD)	P50 (M)	P84 (+1SD)	P97,7 (+2SD)	P99,87 (+3SD)
Weiblich									
8,00-8,99	1	0,0288	0,3706	0,3994	0,4283	0,4571	0,4859	0,5147	0,5436
9,00-9,99	1	0,0288	0,3762	0,4051	0,4339	0,4627	0,4916	0,5204	0,5492
10,0-10,99	1	0,0288	0,3819	0,4107	0,4395	0,4684	0,4972	0,526	0,5548
11,0-11,99	1	0,0288	0,3872	0,4161	0,4449	0,4737	0,5026	0,5314	0,5602
12,0-12,99	1	0,0288	0,3918	0,4206	0,4495	0,4783	0,5071	0,536	0,5648
13,0-13,99	1	0,0288	0,3955	0,4243	0,4531	0,482	0,5108	0,5396	0,5684
14,0-14,99	1	0,0288	0,3985	0,4273	0,4561	0,485	0,5138	0,5426	0,5714
15,0-15,99	1	0,0288	0,4012	0,4301	0,4589	0,4877	0,5165	0,5454	0,5742
16,0-16,99	1	0,0288	0,4041	0,4329	0,4617	0,4906	0,5194	0,5482	0,5771
17,0-17,99	1	0,0288	0,4072	0,436	0,4648	0,4936	0,5225	0,5513	0,5801
Männlich									
8,00-8,99	1	0,029	0,3829	0,4119	0,4409	0,47	0,499	0,528	0,557
9,00-9,99	1	0,029	0,3847	0,4137	0,4427	0,4717	0,5007	0,5298	0,5588
10,0-10,99	1	0,029	0,3864	0,4154	0,4445	0,4735	0,5025	0,5315	0,5606
11,0-11,99	1	0,029	0,3882	0,4172	0,4462	0,4753	0,5043	0,5333	0,5623
12,0-12,99	1	0,029	0,3899	0,4189	0,4479	0,477	0,506	0,535	0,564
13,0-13,99	1	0,029	0,3915	0,4205	0,4495	0,4786	0,5076	0,5366	0,5656
14,0-14,99	1	0,029	0,393	0,422	0,451	0,48	0,5091	0,5381	0,5671
15,0-15,99	1	0,029	0,3944	0,4234	0,4524	0,4814	0,5105	0,5395	0,5685
16,0-16,99	1	0,029	0,3957	0,4247	0,4538	0,4828	0,5118	0,5408	0,5699
17,0-17,99	1	0,029	0,397	0,426	0,4551	0,4841	0,5131	0,5421	0,5711

Tabelle 8 Alters- und geschlechtsspezifische L, M, S und Normwerte der Avg-IMT für Kinder und Jugendliche von 8 bis 17 Jahren (n=631); L=1 (Normalverteilung); P=Perzentile. M=Median, SD=Standardabweichung;

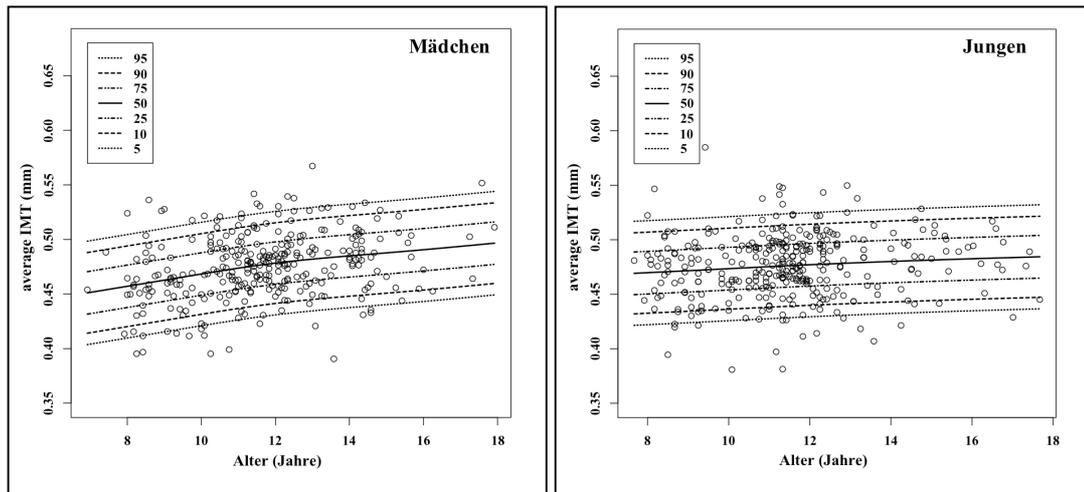


Abbildung 19 Geschlechtsspezifische Perzentilkurven der Avg-IMT für Kinder und Jugendliche im Alter von 8 bis 17 Jahren (n=631);

4.2.2. Normwerte für die IMR

Tabelle 9 zeigt die alters- und geschlechtsspezifischen Normwerte und L,M,S – Parameter für die IMR. Die entsprechenden Perzentilkurven sind Abbildung 20 zu entnehmen.

Auch für die IMR bestätigte sich bei dieser Betrachtung die in den Altersgruppen gemachte Beobachtung, dass der Parameter im Altersverlauf zunächst abfällt, um dann wieder anzusteigen. Dies lässt sich anhand der Werte auch weiter konkretisieren. Für Mädchen änderte sich der Trend bei 11 bis 12 Jahren, für Jungen bei 13 bis 14 Jahren.

Alter (Jahre)	L	S	P0,13 (-3SD)	P2,3 (-2SD)	P16 (-1SD)	P50 (M)	P84 (+1SD)	P97,7 (+2SD)	P99,87 (+3SD)
Weiblich									
8,00-8,99	-0,382	0,2504	0,0197	0,0242	0,0301	0,0382	0,0497	0,0666	0,0926
9,00-9,99	-0,4345	0,2513	0,0187	0,0228	0,0283	0,0359	0,0468	0,0633	0,0894
10,0-10,99	-0,487	0,2523	0,0176	0,0214	0,0265	0,0336	0,044	0,0599	0,0864
11,0-11,99	-0,5395	0,2533	0,0171	0,0206	0,0255	0,0323	0,0424	0,0583	0,0858
12,0-12,99	-0,592	0,2542	0,0172	0,0207	0,0255	0,0323	0,0425	0,0591	0,0891
13,0-13,99	-0,6445	0,2552	0,0176	0,0211	0,0259	0,0328	0,0434	0,0609	0,0942
14,0-14,99	-0,697	0,2562	0,018	0,0215	0,0263	0,0333	0,0441	0,0627	0,1
15,0-15,99	-0,7495	0,2571	0,0184	0,022	0,0268	0,0339	0,0451	0,0649	0,1073
16,0-16,99	-0,802	0,2581	0,019	0,0226	0,0275	0,0348	0,0464	0,0677	0,1166
17,0-17,99	-0,8545	0,2591	0,0197	0,0233	0,0283	0,0358	0,0479	0,0709	0,1282
Männlich									
8,00-8,99	-0,468	0,2685	0,0177	0,0219	0,0276	0,0359	0,0483	0,0679	0,1015
9,00-9,99	-0,4805	0,2639	0,0174	0,0215	0,027	0,035	0,0468	0,0655	0,0974
10,0-10,99	-0,489	0,2595	0,0172	0,0211	0,0264	0,034	0,0453	0,0631	0,0935
11,0-11,99	-0,5036	0,2551	0,0169	0,0206	0,0257	0,033	0,0438	0,0607	0,0894
12,0-12,99	-0,5446	0,2507	0,0164	0,02	0,0249	0,0317	0,0419	0,0578	0,0845
13,0-13,99	-0,6177	0,2465	0,016	0,0194	0,0241	0,0306	0,0402	0,0552	0,0804
14,0-14,99	-0,7073	0,2423	0,0161	0,0194	0,0239	0,0303	0,0396	0,0544	0,0797
15,0-15,99	-0,8003	0,2382	0,0167	0,02	0,0245	0,0308	0,0402	0,0554	0,0827
16,0-16,99	-0,8941	0,2342	0,0175	0,0207	0,0252	0,0315	0,0411	0,057	0,0873
17,0-17,99	-0,988	0,2302	0,0181	0,0213	0,0256	0,0319	0,0415	0,0581	0,092

Tabelle 9 Alters- und geschlechtsspezifische L, M, S und Normwerte der IMR für Kinder und Jugendliche im Alter von 8 bis 17 Jahren (n=631); P=Perzentile, M=Median, SD=Standardabweichung;

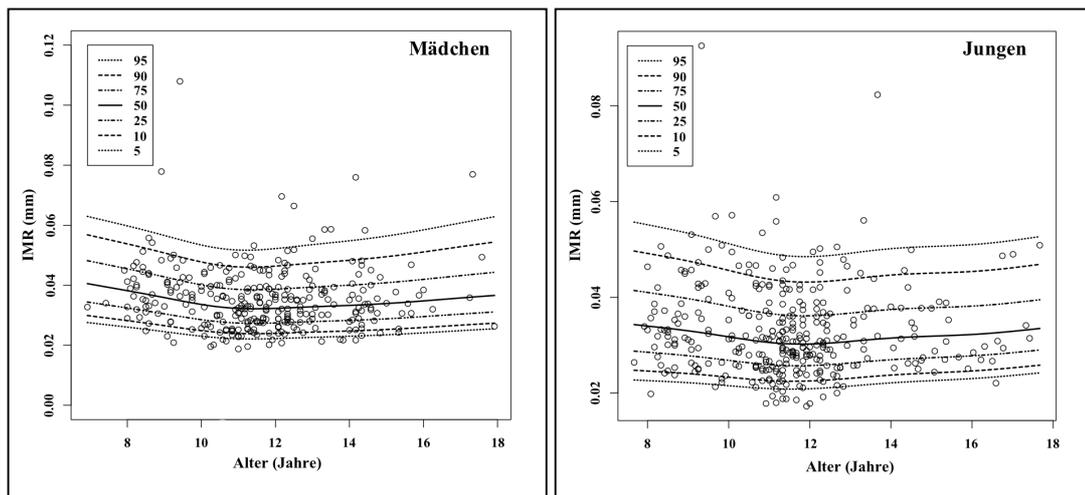


Abbildung 20 Geschlechtsspezifische Perzentilkurven der IMR für Kinder und Jugendliche im Alter von 8 bis 17 Jahren (n=631);

4.3. Gruppenvergleiche

Da sich die IMR in keiner Altersgruppe signifikant zwischen weiblichen und männlichen Probanden unterschied, wurden die Geschlechtergruppen für die folgenden Auswertungen zusammengeführt (pooled data).

Die Avg-IMT von Mädchen und Jungen unterschied sich in keiner Altersgruppe signifikant voneinander. Da auch in vorherigen IMT-Studien (Jourdan *et al.* 2005) kein signifikanter Unterschied zwischen Mädchen und Jungen bei der Einteilung in Altersgruppen gefunden werden konnte, wurden die Geschlechtergruppen auch für die Avg-IMT zusammengeführt.

4.3.1. Gruppenvergleich der IMT und IMR in Abhängigkeit des BMI

Nach der Berechnung des SDS wurden die Probanden in Gruppen abhängig ihres BMI-SDS eingeteilt. Insgesamt 4,3% (n=31) der Probanden sind in der Gruppe „übergewichtig“, 9,7% (n=71) in der Gruppe „adipös“ und 9,5% (n=69) in der Gruppe „untergewichtig“. Der Rest der Probanden bildete die Gruppe „normalgewichtig“. Mit diesem Gruppenvergleich sollte ermittelt werden, wie sich IMT und IMR bei unterschiedlichem BMI verhalten. In Tabelle 10 werden die Ergebnisse dieser Auswertung dargestellt.

Altersgruppe	Gewichtsgruppe	n	Avg-IMT (mm)	IMR (mm)
1 (8,00-10,99)	übergewichtig	12	0,46±0,04	0,035±0,009
	normalgewichtig	202	0,47±0,03	0,035±0,011
	<u>p-Wert</u>		n.s.	n.s.
2 (11,00-13,99)	übergewichtig	14	0,47±0,04	0,036±0,011
	normalgewichtig	272	0,48±0,03	0,031±0,009
	<u>p-Wert</u>		n.s.	<u>0,008</u>
3 (14,00-17,99)	übergewichtig	5	0,49±0,03	0,036±0,008
	normalgewichtig	84	0,49±0,03	0,032±0,010
	<u>p-Wert</u>		n.s.	n.s.
1 (8,00-10,99)	adipös	31	0,47±0,03	0,038±0,012
	normalgewichtig	202	0,47±0,03	0,035±0,011
	<u>p-Wert</u>		n.s.	n.s.
2 (11,00-13,99)	adipös	28	0,47±0,04	0,034±0,013
	normalgewichtig	272	0,48±0,03	0,031±0,009
	<u>p-Wert</u>		<u>0,007</u>	<u>0,045</u>
3 (14,00-17,99)	adipös	12	0,48±0,06	0,041±0,012
	normalgewichtig	84	0,49±0,03	0,032±0,010
	<u>p-Wert</u>		n.s.	<u>0,043</u>
1 (8,00-10,99)	untergewichtig	20	0,46±0,03	0,032±0,008
	normalgewichtig	202	0,47±0,03	0,035±0,011
	<u>p-Wert</u>		n.s.	n.s.
2 (11,00-13,99)	untergewichtig	44	0,49±0,03	0,032±0,012
	normalgewichtig	272	0,48±0,03	0,031±0,009
	<u>p-Wert</u>		n.s.	n.s.
3 (14,00-17,99)	untergewichtig	5	0,49±0,03	0,038±0,012
	normalgewichtig	84	0,49±0,03	0,032±0,010
	<u>p-Wert</u>		n.s.	n.s.

Tabelle 10 Vergleich der Avg-IMT und IMR zwischen Probanden mit Übergewicht, Probanden mit Adipositas, Probanden mit Untergewicht und Probanden mit Normalwerten nach Altersgruppen; Avg-IMT- und IMR-Median±Standardabweichung; Signifikanztest nach Mann-Whitney;

Die Avg-IMT war für adipöse Probanden in Altersgruppe 2 signifikant kleiner als die Avg-IMT der normalgewichtigen. Ansonsten bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen übergewichtig, adipös bzw. untergewichtig zur normalgewichtigen Gruppe.

Die IMR war bei übergewichtigen Probanden der Altersgruppe 2 signifikant größer als bei normalgewichtigen Probanden. Genauso war die IMR bei adipösen Probanden in Altersgruppe 2 und 3 signifikant größer als bei normalgewichtigen Probanden. Für alle anderen Vergleiche der IMR bestanden keine signifikanten Unterschiede. Es war jedoch

auch in den anderen Altersgruppen erkennbar, dass bei adipösen und übergewichtigen Probanden die mediane IMR höher als bei normalgewichtigen war.

4.3.2. Gruppenvergleich der IMT und IMR in Abhängigkeit des Blutdrucks

Probanden mit erhöhten systolischen Blutdruckwerten wurden bezüglich ihrer Avg-IMT und IMR mit Probanden mit normalen Blutdruckwerten verglichen. Die Gruppe „Verdacht auf Hypertonie“ bestand aus 124 Probanden (17,0%), die am Testtag einen Blutdruckwert über der 90. Perzentile hatten.

Dieser Vergleich könnte Hinweise dafür liefern, ob erhöhter Blutdruck die Avg-IMT bzw. die IMR bereits im Kindesalter beeinflusst. Wie in Tabelle 11 zu sehen, ergab die Auswertung keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, weder für die Avg-IMT noch für die IMR.

Altersgruppe	Blutdruckgruppe	n	Avg-IMT (mm)	IMR (mm)
1 (8,00-10,99)	„V.a. Hypertonie“	58	0,47±0,04	0,033±0,011
	Normalwert	207	0,47±0,03	0,036±0,011
	<u>p-Wert</u>		n.s.	n.s.
2 (11,00-13,99)	„V.a. Hypertonie“	60	0,48±0,03	0,032±0,010
	Normalwert	298	0,48±0,03	0,031±0,010
	<u>p-Wert</u>		n.s.	n.s.
3 (14,00-17,99)	„V.a. Hypertonie“	6	0,49±0,04	0,033±0,011
	Normalwert	100	0,49±0,03	0,034±0,010
	<u>p-Wert</u>		n.s.	n.s.

Tabelle 11 Vergleich der Avg-IMT und IMR zwischen Probanden mit erhöhten Blutdruckwerten und Probanden mit Normalwerten nach Altersgruppen; Avg-IMT- und IMR-Median±Standardabweichung; Signifikanztest nach Mann-Whitney;

4.3.3. Gruppenvergleich der IMT und IMR in Abhängigkeit des Bauchumfangs

Um Hinweise für den Einfluss des Bauchumfangs auf die Avg-IMT bzw. IMR zu bekommen, wurden die Probanden in drei Gruppen bezüglich ihres Bauchumfangs eingeteilt. Die Gruppe „nicht-zunehmen“ bestand aus n=33 (7,1%), die Gruppe „abnehmen“ aus n=23 (5,0%). Die restlichen Probanden bildeten die Gruppe „normal“. Die Gruppenvergleiche sind in Tabelle 12 zu sehen. Da nur für Jugendliche im Alter

von 11-17 Jahren repräsentative Normdaten veröffentlicht sind kann der Vergleich in den Altersgruppen 1 nicht durchgeführt werden.

Altersgruppe	Bauchumfang	n	Avg-IMT (mm)	IMR (mm)
2 (11,00-13,99)	nicht-zunehmen	26	0,47±0,03	0,036±0,011
	normal	317	0,48±0,03	0,031±0,009
	<u>p-Wert</u>		n.s.	<u>0,002</u>
3 (14,00-17,99)	nicht-zunehmen	7	0,48±0,02	0,031±0,010
	normal	91	0,49±0,03	0,032±0,010
	<u>p-Wert</u>		n.s.	n.s.
2 (11,00-13,99)	abnehmen	15	0,43±0,05	0,033±0,012
	normal	317	0,48±0,03	0,031±0,009
	<u>p-Wert</u>		<u>0,001</u>	n.s.
3 (14,00-17,99)	abnehmen	8	0,47±0,06	0,045±0,011
	normal	91	0,49±0,03	0,032±0,010
	<u>p-Wert</u>		<u>0,033</u>	<u>0,021</u>

Tabelle 12 Vergleich der Avg-IMT und IMR zwischen Probanden erhöhtem Bauchumfang und Probanden mit Normalwerten nach Altersgruppen; Avg-IMT- und IMR-Median±Standardabweichung; Signifikanztest nach Mann-Whitney;

Die Avg-IMT war bei den Probanden in Altersgruppe 2 und 3 in der Gruppe „abnehmen“ signifikant kleiner als in der Gruppe „normal“.

Die IMR war in der „nicht-zunehmen“-Gruppe in Altersgruppe 2 signifikant größer als in der Gruppe „normal“, in Altersgruppe 3 war sie im Vergleich zur Normalgruppe in der Gruppe „abnehmen“ signifikant größer.

4.3.4. Gruppenvergleich der IMT und IMR bei abdomineller Adipositas

In Altersgruppe 2 konnten 13 und in Altersgruppe 3 konnten 8 Probanden mit abdomineller Adipositas (BMI>97.Perzentile und Bauchumfang>90.Perzentile) ausgemacht werden. Somit hatten 4,7% der Probanden eine abdominelle Adipositas. Da für Altersgruppe 1 keine Normwerte für den Bauchumfang vorliegen, kann diese Gruppe nicht betrachtet werden. In Tabelle 13 werden die Ergebnisse des Vergleichs dargestellt.

Altersgruppe		n	Avg-IMT (mm)	IMR (mm)
2 (11,00-13,99)	abdom. Adipositas	13	0,46±0,05	0,033±0,011
	Normalgewicht	345	0,48±0,03	0,032±0,010
	<u>p-Wert</u>		<u>0,013</u>	n.s.
3 (14,00-17,99)	abdom. Adipositas	8	0,46±0,06	0,045±0,013
	Normalgewicht	98	0,49±0,03	0,033±0,010
	<u>p-Wert</u>		<u>0,012</u>	<u>0,034</u>

Tabelle 13 Vergleich der Avg-IMT und IMR zwischen Probanden mit abdomineller Adipositas und Probanden mit Normalgewicht nach Altersgruppen; Avg-IMT- und IMR-Median±Standardabweichung; Signifikanztest nach Mann-Whitney;

Die Probanden mit abdomineller Adipositas zeigten sowohl in Altersgruppe 2 als auch in Altersgruppe 3 eine signifikant kleinere Avg-IMT als Probanden mit Normalgewicht. Die mediane IMR war im Gegensatz dazu in beiden Altersgruppen bei Probanden mit abdomineller Adipositas kleiner. Dieser Unterschied war aber nur in Altersgruppe 3 signifikant.

4.3.5. Gruppenvergleich der IMT und IMR in Abhängigkeit der aeroben Ausdauerleistung

Nach der Berechnung des z-Scores der VO_{2max} wurden die Probanden in die Gruppen „sportlich“, „normal-sportlich“ und „unsportlich“ eingeteilt. Zunächst wurde der z-Score der VO_{2max} berechnet. Danach konnten alle Probanden, die an der Sporttestung teilgenommen haben, über ihren Rang in der Gruppe in die beschriebenen Sportlichkeits-Gruppen eingeteilt werden und bezüglich der Avg-IMT und IMR verglichen werden. 8,1% (n=58) der Probanden waren demnach in der Gruppe „sportlich“, 81,1% (n=581) in der Gruppe „normal-sportlich“ und 10,8% (n=77) in der Gruppe „unsportlich“. Nun sollte der Gruppenvergleich Hinweise dafür liefern, wie sich die aerobe Ausdauerleistung auf die beiden Gefäßparameter auswirkt. Die Ergebnisse sind Tabelle 14 zu entnehmen.

Altersgruppe	Sportlichkeit	n	Avg-IMT (mm)	IMR (mm)
1 (8,00-10,99)	sportlich	24	0,47±0,03	0,030±0,008
	normal-sportlich	209	0,47±0,03	0,035±0,011
	<u>p-Wert</u>		n.s.	n.s.
2 (11,00-13,99)	sportlich	27	0,49±0,02	0,029±0,011
	normal-sportlich	288	0,48±0,03	0,032±0,009
	<u>p-Wert</u>		<u>0,010</u>	n.s.
3 (14,00-17,99)	sportlich	7	0,50±0,03	0,028±0,009
	normal-sportlich	84	0,48±0,03	0,033±0,010
	<u>p-Wert</u>		n.s.	<u>0,041</u>
1 (8,00-10,99)	unsportlich	26	0,46±0,04	0,038±0,009
	normal-sportlich	209	0,47±0,03	0,035±0,011
	<u>p-Wert</u>		n.s.	<u>0,029</u>
2 (11,00-13,99)	unsportlich	40	0,46±0,04	0,032±0,013
	normal-sportlich	288	0,48±0,03	0,032±0,009
	<u>p-Wert</u>		n.s.	n.s.
3 (14,00-17,99)	unsportlich	11	0,47±0,05	0,045±0,012
	normal-sportlich	84	0,48±0,03	0,033±0,010
	<u>p-Wert</u>		n.s.	n.s.
1 (8,00-10,99)	unsportlich	26	0,46±0,04	0,038±0,009
	sportlich	24	0,47±0,03	0,030±0,008
	<u>p-Wert</u>		n.s.	<u>0,011</u>
2 (11,00-13,99)	unsportlich	40	0,46±0,04	0,032±0,013
	sportlich	27	0,49±0,02	0,029±0,011
	<u>p-Wert</u>		<u>0,016</u>	<u>0,032</u>
3 (14,00-17,99)	unsportlich	11	0,47±0,05	0,045±0,012
	sportlich	7	0,50±0,03	0,028±0,009
	<u>p-Wert</u>		n.s.	<u>0,044</u>

Tabelle 14 Vergleich der Avg-IMT und IMR zwischen sportlichen, normal-sportlichen und unsportlichen Probanden nach Altersgruppen; Avg-IMT- und IMR-Median±Standardabweichung; Signifikanztest nach Mann-Whitney;

Im Vergleich zwischen den Sportlichkeits-Gruppen zeigte sich, dass die Avg-IMT in der Tendenz bei sportlichen Probanden größer war als bei unsportlichen bzw. normal-sportlichen. Diese Tendenz machte in Altersgruppe 2 einen signifikanten Unterschied aus.

Bei der IMR zeigt sich eine umgekehrte Tendenz. Sie scheint bei sportlichen Probanden kleiner zu sein als bei unsportlichen bzw. normalsportlichen. Die IMR von Probanden der Gruppe „sportlich“ ist in allen Altersgruppen signifikant kleiner als in der Gruppe „unsportlich“. In Altersgruppe 2 war die IMR bei sportlichen Probanden signifikant kleiner als bei normal-sportlichen. Im Vergleich zwischen den Gruppen „normal-

sportlich“ und „unsportlich“ ließ sich nur in Altersgruppe 1 ein signifikanter Unterschied feststellen.

4.3.6. Gruppenvergleich der IMT und IMR in Abhängigkeit der Prävalenz einer familiären Vorerkrankung

Um herauszufinden, ob ein Unterschied in der Avg-IMT und IMR zwischen Probanden mit einer „Gefäßverkalkung“ in der Familienanamnese und Probanden ohne Vorerkrankung besteht, wurden die beiden Gruppen mit dem Signifikanztest nach Mann-Whitney verglichen.

Dabei konnte in den drei Altersgruppen weder für die Avg-IMT, noch für die IMR ein signifikanter Unterschied festgestellt werden, weswegen auf eine weitere Darstellung verzichtet wurde.

4.4. Korrelation und Regression der erhobenen Parameter mit IMT und IMR

Um einen Überblick zu bekommen und die Korrelationen graphisch zu betrachten, wurden zunächst Streudiagramme für die verschiedenen Parameter mit der Avg-IMT und IMR erstellt. Abbildung 21 zeigt diese in einer Streudiagramm-Matrix, Abbildung 22 zeigt das Streudiagramm von Avg-IMT und IMR.

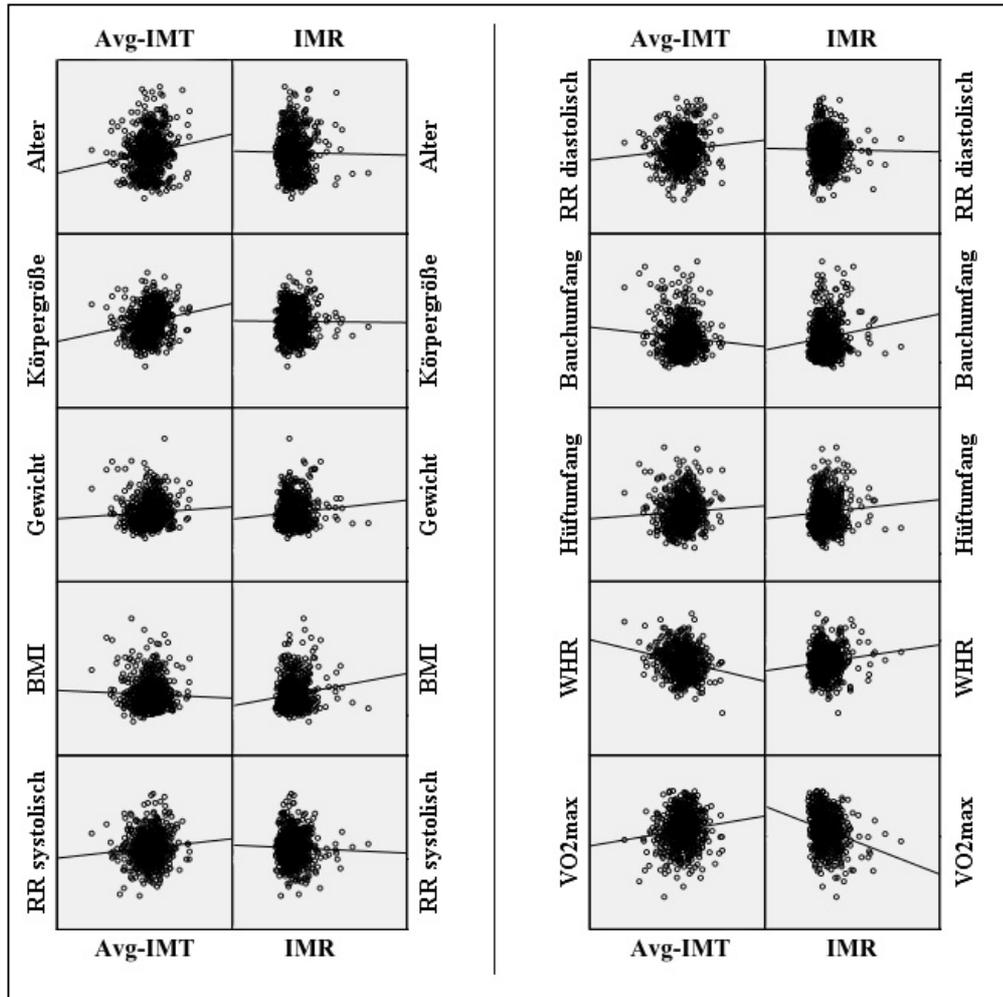


Abbildung 21 Matrix-Streudiagramm der Avg-IMT und IMR mit den erhobenen Parametern aller Probanden ($n=729$; für $VO_{2\max}$ $n=716$) jeweils mit linearer Regressionsgerade

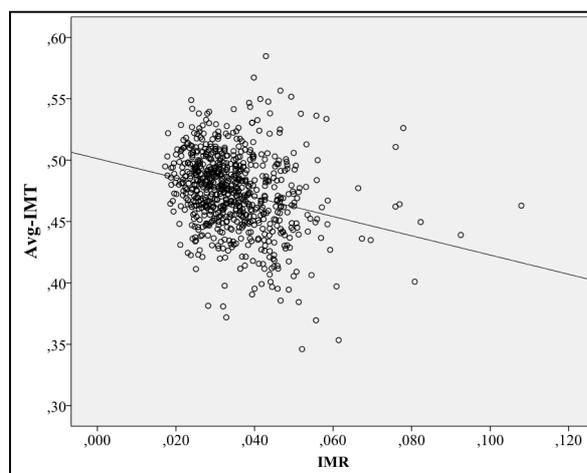


Abbildung 22 Streudiagramm von Avg-IMT und IMR aller Probanden ($n=729$) mit linearer Regressionsgerade;

Bereits bei Betrachtung der Streudiagramme zeigt sich, dass die Korrelationen eher gering ausfallen. Die stärksten Korrelationen scheinen für die Avg-IMT mit dem Alter, der Körpergröße und der WHR zu bestehen.

Für die IMR scheinen die Korrelationen mit dem Bauchumfang, dem BMI und der VO_{2max} am stärksten zu sein.

4.4.1. Korrelationsanalyse

Die mit Hilfe der univariaten Korrelationsanalyse nach Spearman ermittelten Korrelationskoeffizienten werden in Tabelle 15 zusammen mit dem entsprechenden Bootstrap-95%-Konfidenzintervall dargestellt.

n=729 für VO_{2max} n=716	Avg-IMT r_s	95% Konfidenzintervall	IMR r_s	95% Konfidenzintervall
Alter	0,194**	0,121 ; 0,264	-0,050	-0,118 ; 0,030
Größe	0,245**	0,174 ; 0,312	-0,017	-0,92 ; 0,061
Gewicht	0,133**	0,055 ; 0,205	0,066	-0,015 ; 0,145
BMI	0,000	-0,077 ; 0,077	0,117**	0,033 ; 0,193
BMI SDS	-0,070	-0,141 ; 0,010	0,138**	0,063 ; 0,213
RR sys	0,119**	0,039 ; 0,199	-0,010	-0,085 ; 0,063
RR sys SDS	-0,017	-0,91 ; 0,063	-0,042	-0,128 ; 0,047
RR dia	0,091*	0,012 ; 0,166	0,002	-0,071 ; 0,075
RR dia SDS	0,045	-0,037 ; 0,118	0,015	-0,070 ; 0,095
Bauchumfang	-0,004	-0,080 ; 0,070	0,112**	0,032 ; 0,189
Bauchumfang SDS	-0,053	-0,145 ; 0,040	0,150**	0,045 ; 0,250
Hüftumfang	0,097**	0,021 ; 0,169	0,059	-0,023 ; 0,137
WHR	-0,218**	-0,285 ; -0,144	0,137**	0,060 ; 0,215
VO_{2max}	0,179**	0,100 ; 0,250	-0,233**	-0,306 ; -0,155
IMR	-0,268**	-0,341 ; -0,193	–	

Tabelle 15 Korrelationen zwischen den erhobenen Parametern mit der Korrelationsanalyse nach Spearman; r_s =Korrelationskoeffizient nach Spearman; ** Signifikanz zum Niveau $p<0,01$ (zweiseitig); * Signifikanz zum Niveau $p<0,05$ (zweiseitig);

Die Avg-IMT zeigte mit dem Alter, den anthropometrischen Daten Größe und Gewicht, sowie dem Blutdruck und dem Hüftumfang, eine signifikant positive Korrelation. Mit der WHR zeigte sich eine signifikant negative Korrelation. Die aerobe Ausdauer war signifikant positiv mit der Avg-IMT korreliert. Keine signifikante Korrelation ergab sich für die Avg-IMT mit dem BMI, dem BMI-SDS dem Bauchumfang, dem Bauchumfangs-SDS, sowie mit systolischem und diastolischem Blutdruck-SDS.

Die Korrelationsanalyse für die Avg-IMT und IMR ergab eine signifikant negative Korrelation.

Die IMR korreliert nach der univariaten Analyse signifikant positiv mit dem BMI, dem BMI-SDS, dem Bauchumfang, dem Bauchumfang SDS und der WHR. Für die VO_{2max} zeigte sich eine signifikant negative Korrelation mit der IMR. Keine signifikante Korrelation zeigte sich für Alter, Größe, Gewicht, Hüftumfang und Blutdruck.

Die stärkste signifikante Korrelation zeigte sich für die Avg-IMT mit der Körpergröße ($r=0,220$) und für die IMR mit der aeroben Ausdauer ($r=0,233$).

Diese stärksten Korrelationen wurden mit Hilfe der partiellen Korrelationsanalyse nochmals auf ihre unabhängige Korrelation überprüft.

Kontrolliert für Alter und WHR betrug der partielle Korrelationskoeffizient von Körpergröße und Avg-IMT 0,131 ($p<0,001$; Bootstrap-Konfidenzintervall [0,052 ; 0,212]).

Der partielle Korrelationskoeffizient für die aerobe Ausdauer und die IMR betrug kontrolliert für BMI und Bauchumfang -0,208 ($p<0,001$; Bootstrap-Konfidenzintervall [-0,284 ; -0,141]), änderte sich also nur geringfügig.

4.4.2 Regressionsanalyse

Um herauszufinden inwiefern die Variablen, die mit der IMT bzw. IMR signifikant korrelierten, die Varianz der Avg-IMT bzw. IMR erklären, wurde im nächsten Schritt eine multiple lineare Regressionsanalyse durchgeführt.

Als abhängige Variable wurde zunächst die Avg-IMT festgelegt, als unabhängige Variablen Alter, Körpergröße, Gewicht, Hüftumfang und VO_{2max} . Die Ergebnisse dieser Analyse können Tabelle 16 entnommen werden.

abhängig: Avg-IMT	Koeffizient B (Konfidenzintervall)	Standardfehler B	Standardisierter Koeffizient β	p-Wert
Konstante	0,328 (0,275 ; 0,381)	0,027		<0,001*
Alter	0,000 (-0,002 ; 0,002)	0,001	-0,006	0,920
Körpergröße	0,001 (0,001 ; 0,001)	0,000	0,388	<0,001*
Gewicht	-0,001 (-0,001 ; 0,000)	0,000	-0,226	0,079
Hüftumfang	0,000 (-0,001 ; 0,001)	0,000	-0,001	0,993
VO_{2max}	0,001 (0,000 ; 0,001)	0,000	0,096	0,056

Tabelle 16 Multiples Lineares Vorhersagemodell der Avg-IMT für Alter, Größe, Gewicht, Hüftumfang und VO_{2max} ; 95% Konfidenzintervall und Standardfehler mit Bootstrap-Korrektur; n=716; * zum Niveau $p < 0,05$ signifikant;

Lediglich die Körpergröße zeigte in der multiplen Regressionsanalyse einen signifikanten Zusammenhang mit der Avg-IMT. Alle anderen Variablen wiesen keinen signifikanten Zusammenhang mehr auf.

Somit lässt sich sagen, dass bei Anstieg der Körpergröße um eine Standardabweichung, die Avg-IMT um 0,388 Standardabweichungen größer wird.

Das multiple R für das Modell (Alter, Körpergröße, Gewicht, Hüftumfang, VO_{2max}) betrug 0,292. Dies entspricht einem R^2 von 0,085 (angepasstes $R^2 = 0,079$), wonach das Modell eine Varianz der Avg-IMT von ca. 8% erklärt.

Das schrittweise Entfernen von zuerst Alter, dann Hüftumfang, dann VO_{2max} ergab kaum eine Änderung von R (0,292 dann 0,292 dann 0,287). Dies bedeutet, dass die Varianz durch Körpergröße und Gewicht zu erklären ist. Betrachtet man diese getrennt voneinander, stellt sich heraus, dass das R für Körpergröße 0,215 beträgt und damit den

größten Teil ausmacht. Es erklärt mit einem R^2 von 0,046 (angepasstes $R^2 = 0,045$) ca. 4,5% der Varianz.

Dann wurde die IMR als abhängige Variable festgelegt, während BMI, Bauchumfang und VO_{2max} als unabhängige Variablen eingesetzt wurden. In Tabelle 17 sind die Ergebnisse dieser Analyse zu sehen.

abhängig: IMR	Koeffizient B (Konfidenzintervall)	Standardfehler B	Standardisierter Koeffizient β	p-Wert
Konstante	0,0540 (0,0430 ; 0,0650)	0,0060		<0,001*
BMI	-0,0003 (-0,0010 ; 0,0003)	0,0003	-0,099	0,278
Bauchumfang	0,0001 (-0,0001 ; 0,0003)	0,0001	0,089	0,261
VO_{2max}	-0,0005 (-0,0010 ; -0,0003)	0,0001	-0,252	<0,001*

Tabelle 17 Multiples Lineares Vorhersagemodell der IMR für BMI, Bauchumfang und VO_{2max} ; 95% Konfidenzintervall und Standardfehler mit Bootstrap-Korrektur; n=716; * zum Niveau $p < 0,05$ signifikant;

Nur die VO_{2max} zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit der IMR. Der Zusammenhang zwischen BMI und IMR sowie zwischen Bauchumfang und IMR war dagegen nicht mehr signifikant.

Das multiple R für das Modell (BMI, Bauchumfang, VO_{2max}) lag bei $R=0,247$ und änderte sich mit der schrittweisen Entfernung von BMI und Bauchumfang nur geringfügig (ohne BMI: $R=0,244$; ohne BMI und Bauchumfang: $R=0,244$).

Somit lässt sich schließen, dass die VO_{2max} den stärksten Vorhersagewert für die IMR hat. Genauer gesagt: wenn die VO_{2max} um eine Standardabweichung steigt, sinkt die IMR um 0,252 Standardabweichungen.

Das R^2 der VO_{2max} betrug 0,059 (angepasstes $R^2 = 0,058$), die aerobe Ausdauerleistung erklärt also ca. 6% der Varianz in der IMR. Für das Modell mit BMI, Bauchumfang und VO_{2max} betrug das R^2 0,061 (angepasstes $R^2 = 0,057$), was dem R entsprechend keinen großen Unterschied macht.

5. Diskussion

Dass Atherosklerose eine Krankheit ist, die bereits im Kindes- und Jugendalter beginnt, gilt seit der „Bogalusa Heart Study“ und der „PDAY Study“ als erwiesen (Berenson *et al.*, 1998; Zieske *et al.*, 2002). Und obwohl sich die Folgeerkrankungen der Atherosklerose, wie ischämische Herzkrankheiten, zerebrovaskuläre Krankheiten oder die periphere arterielle Verschlusskrankheit im Kindes- und Jugendalter nicht oder nur selten manifestieren, ist klar, dass der frühe Beginn von Atherosklerose das Risiko im Erwachsenenalter mitbestimmt. (Davis *et al.*, 2001; Freedman *et al.*, 2003; Raitakari *et al.*, 2003; Baker *et al.*, 2007)

Die Folgerung aus diesen Erkenntnissen ist die Beschäftigung mit der Frage, wie dieser Prozess aufzuhalten ist. Zahlreiche Studien weisen bereits den positiven Effekt von gesunder Ernährung, Normalgewicht und ausreichender Bewegung sowie die Notwendigkeit der Behandlung von Grunderkrankungen wie Diabetes mellitus oder Hypertonie nach. (Stone *et al.*, 1998; Järvisalo *et al.*, 2001; Woo *et al.*, 2004; Schwab *et al.*, 2006; Sandrock *et al.*, 2008; Flechtner-Mors *et al.*, 2011; Maggio *et al.*, 2011)

Es gibt also bereits eine Reihe von Ansätzen für Prävention der Atherosklerose, wobei Erfolge sicherlich nur im Zusammenspiel der einzelnen Bereiche möglich sind. Umso wichtiger ist es, sinnvolle, nicht-invasive Messparameter zu etablieren, die eine möglichst genaue Aussage über den Bedarf oder Erfolg von Prävention treffen. Gerade in der Kinder- und Jugendmedizin ist es wichtig, dass diese Parameter nicht-invasiv zu bestimmen sind und gut von den Patienten toleriert werden. Ein einfach zu bestimmender valider Gefäßparameter ist somit von großer Bedeutung. Dies gilt sowohl für die klinische Maßnahmenentscheidung als auch für die Präventionskontrolle bei gefährdeten Patienten. Die Messung der IMT und IMR mittels Sonographie an der *A. carotis* ist ein solches Verfahren, das gut in großen Studien und im klinischen Alltag durchgeführt werden kann, da es einfach zu erlernen ist und gut toleriert wird. Da die in der Erwachsenen-Medizin akzeptierte IMT für Kinder und Jugendliche zum Teil widersprüchliche Studienergebnisse lieferte, ist der Aussagewert derselben nicht gänzlich geklärt. So vermuten Singh *et al.*, 2003, dass bereits vor dem Anstieg der IMT bei Kindern und Jugendlichen strukturelle Veränderungen an den Gefäßen auftreten. In

der Studie wiesen die untersuchten Kinder mit Typ-1 Diabetes bereits eine Endothel-Dysfunktion auf, aber keine Veränderung der IMT. Ebenso fanden Tounian *et al.*, 2001 in ihrem Studienkollektiv aus adipösen Kindern bereits eine Veränderung der Gefäßsteifigkeit und eine endotheliale Dysfunktion, obwohl die IMT nicht erhöht war. Zu diesem Ergebnis kommen auch Riggio *et al.*, 2010, die bei Kindern mit Hypercholesterinämie Veränderungen der Gefäße mittels Pulswellengeschwindigkeit und Augmentationsindex feststellen konnten, wobei die IMT aber keine Erhöhung zeigte.

Der Parameter IMR steht im Verdacht stärker mit dem atherosklerotischen Prozess zusammenzuhängen als die IMT. Schmidt-Trucksäss *et al.*, 2003 folgerten dies aus der Tatsache, dass die IMR in ihrer Studie sensitiver für Patienten mit Koronarer Herzkrankheit als die IMT war.

Ob diese Vermutung auch für Kinder und Jugendliche zutrifft und wie sich die IMR und IMT in Zusammenhang mit anderen Risikoparametern verhält, war Hauptfragestellung dieser Arbeit. Dies konnte an einem repräsentativen Querschnittskollektiv untersucht werden. Die Vergleiche mit den anthropometrischen Normwertdaten bestätigen dies.

5.1. Interpretation der Ergebnisse – die untersuchten Parameter in Zusammenhang mit IMT und IMR

Zahlreiche Studien weisen den Zusammenhang der verschiedenen atherogenen Risikofaktoren mit dem Auftreten einer Atherosklerose-Erkrankung nach. Im Folgenden werden einige der wichtigsten möglichen Einflussfaktoren auf IMT und IMR, die in der vorliegenden Studie erhoben wurden, näher beleuchtet. Die Abhängigkeit von diesen Faktoren stellt dann ein wichtiges Kriterium zur Beurteilung der Aussagekraft der Parameter dar.

5.1.1. Alter und Geschlecht

Gerade in der Kinder- und Jugendmedizin kommt dem Alter, dem offensichtlichsten Indikator für die Entwicklung eines Kindes, eine wichtige Rolle bei der Einordnung von Messwerten zu. Die meisten Normwerte beziehen sich, anders als in der

Erwachsenenmedizin, auf alters- und geschlechtsspezifische Werte. Dies ist sinnvoll, da sich die körperlichen Voraussetzungen im Laufe der Entwicklung ändern. Hinzu kommt, dass sich diese bei Mädchen und Jungen teilweise verschiedenartig und zu unterschiedlichen Zeiten ändern. Deshalb ist es von großer Wichtigkeit, auch den Gefäßzustand und die damit verbundenen Parameter auf diese Veränderungen im Laufe der kindlichen und pubertären Entwicklung zu überprüfen.

Die IMT zeigt in der vorliegenden Untersuchung für Mädchen signifikante Unterschiede zwischen den drei Altersgruppen, wobei die IMT jeweils geringfügig zunahm. Für Jungen bestand für die beiden jüngeren Altersgruppen ein signifikanter Unterschied. Die Korrelationsanalyse ergab zudem eine signifikante Korrelation mit dem Alter.

Unterschiede zwischen den Altersgruppen zeigten sich auch in den Normwertstudien von Jourdan *et al.*, 2005 und Böhm *et al.*, 2009. Außerdem wurde die Abhängigkeit der IMT vom Alter bei Kindern und Jugendlichen auch in Ishizu *et al.*, 2004, Maher *et al.*, 2009, Morrison *et al.*, 2010 und Stabouli *et al.*, 2012 gezeigt. Auch für das Erwachsenenalter sind altersspezifische Werte empfohlen (Lorenz *et al.*, 2007). Die vorliegenden Daten bestätigen also die bisherige Vorgehensweise, IMT-Werte für Kinder und Jugendliche altersspezifisch auszuwerten, da sich der natürliche Alterungsprozess bereits früh in der IMT abzubilden scheint.

Beim Vergleich von Mädchen und Jungen bestand in keiner Altersgruppe ein signifikanter Unterschied. Die bisherigen Veröffentlichungen hierzu sind jedoch nicht einheitlich. Jourdan *et al.*, 2005 konnten keinen signifikanten Geschlechtsunterschied finden, Böhm *et al.*, 2009 und Mittelman *et al.*, 2010 jedoch schon. Bei Doyon *et al.*, 2013 ist ein signifikanter Unterschied erst ab einem Alter von 15 Jahren beschrieben. Zu bemerken ist, dass die Fallzahlen der beiden Normwertstudien (Böhm *et al.*, 2009: n=267; Jourdan *et al.*, 2005: n=247) deutlich geringer sind als in der vorliegenden Untersuchung (n=729). Doyon *et al.*, 2013 haben mit n=1051 die größte Fallzahl. Es scheint also nicht gänzlich geklärt, welchen Einfluss das Geschlecht auf die IMT hat. In der Literatur sprechen die Mehrzahl der Ergebnisse für einen Unterschied zwischen Mädchen und Jungen, zumindest ab einem bestimmten Alter. Deshalb, und um eine

Vergleichbarkeit mit den vorliegenden Studien zu ermöglichen, wurden die Normwerte geschlechtsspezifisch ermittelt.

Für die zusätzlichen Berechnungen in dieser Arbeit wurde im Sinne einer konsequenten Statistik jedoch auf eine Trennung der Geschlechter verzichtet.

Auch die IMR wies in dieser Untersuchung in keiner Altersgruppe einen signifikanten Unterschied zwischen Mädchen und Jungen vor. Dennoch gibt es bei der Betrachtung der vorgelegten Normwerte geringfügige Unterschiede zwischen Mädchen und Jungen.

Die IMR zeigte in der vorliegenden Studie keine signifikante Korrelation mit dem Alter. So konnten die Ergebnisse von Ishizu *et al.*, 2004 und Schwab *et al.*, 2005 bestätigt werden, dass die IMR keine Altersabhängigkeit im Kinder- und Jugendalter zeigt. Allerdings bestanden signifikante Unterschiede zwischen den definierten Altersgruppen. In Altersgruppe 2 ist die IMR für Jungen und Mädchen signifikant kleiner als in Altersgruppe 1. In Altersgruppe 3 ist die IMR für Jungen und Mädchen dann wieder größer, ohne jedoch einen signifikanten Unterschied zu zeigen. Bisherige Untersuchungen der IMR haben ebenfalls ergeben, dass sich die IMR nicht bzw. nur geringfügig mit dem Alter ändert. So fanden Schmidt-Trucksäss *et al.*, 2003 eine signifikante, aber schwach ausgeprägte Erhöhung mit dem Alter. Bei jungen Probanden (22,3±2,4 Jahre) lag die IMR im Mittel bei 0,035±0,008mm, ältere Probanden (62,5±4,3 Jahren) kamen auf einen Wert von 0,040±0,014mm. Dies passt gut zu den Werten dieser Studie, bei der die IMR-Mediane der Altersgruppen bei Mädchen und bei Jungen in einem ähnlichen, wenn auch etwas geringeren Rahmen bewegen (zwischen 0,032±0,010mm und 0,036±0,012mm). Ebenso fanden Schwab *et al.*, 2005 keine Altersabhängigkeit der IMR für junge Probanden zwischen 6 und 20 Jahren. Ishizu *et al.*, 2004 die mit einem anderen Parameter, ähnlich der IMR die Wandbeschaffenheit darstellten (Root-Mean-Square Roughness), fanden ebenfalls keinen Zusammenhang mit zunehmendem Alter.

Aus der vorliegenden Datenlage lässt sich also schließen, dass die IMR und somit die Beschaffenheit der Arterienwand im jungen Alter weitgehend unabhängig vom Alter und vom Geschlecht ist. Bei Erwachsenen werden zwar wahrscheinlich geringfügige Änderungen mit dem Alter bemerkbar, für das Kindes- und Jugendalter sind diese aber

offenbar noch nicht relevant. Trotzdem wurde sich in dieser Studie, wegen kleiner Unterschiede und in Analogie zu den IMT-Normwerten für eine altersspezifische Betrachtung der IMR entschieden.

5.1.2. Körpergröße

Die Körpergröße und das Körpergewicht sind zwei wichtige Beurteilungskriterien zum Entwicklungsstand eines Kindes. Bei allen vorgeschriebenen Vorsorgeuntersuchungen werden beide Parameter erhoben, die dann zur Verlaufsbeurteilung der körperlichen Entwicklung beitragen. Einige der weiter erhobenen Beurteilungsparameter, wie zum Beispiel der Blutdruck, werden dann zusätzlich zu Alter und Geschlecht auch mit Hilfe der Körpergröße bewertet, da sie von dieser abhängig sind. Gemeinsam ergeben Körpergröße und Körpergewicht den BMI, der separat abgehandelt wird.

Die Abhängigkeit des Gefäßparameters IMT von der Körpergröße ist in den bisherigen IMT-Normdaten für Kinder und Jugendliche von Jourdan *et al.*, 2005 und Doyon *et al.*, 2013 aufgenommen. Böhm *et al.*, 2009 beschreiben zwar den Zusammenhang von Körpergröße und IMT für beide Geschlechter, lassen diese aber nicht in die Normdaten einfließen. Auch in einigen anderen Untersuchungen wird auf den Zusammenhang von IMT und Körpergröße hingewiesen. So beschreiben Schiel *et al.*, 2007 einen Korrelationskoeffizienten von $r=0,346$ für diesen Zusammenhang, Hacıhamdioğlu *et al.*, 2011 berichten von einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,45$. Auch in der vorliegenden Untersuchung zeigte sich eine positive Korrelation mit der Körpergröße mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,245$. Die dann durchgeführte multiple Regressionsanalyse ergab sogar, dass die Körpergröße die stärkste Vorhersagekraft der untersuchten Parameter für die IMT hatte. Daraus lässt sich folgern, dass bei der Betrachtung der IMT auch ein Augenmerk auf die Körpergröße geworfen werden sollte. Besonders bei Kindern und Jugendlichen, die besonders groß oder klein für ihr Alter sind, sollte die Aussagekraft des IMT-Wertes noch einmal kritisch hinterfragt werden. Zudem könnte es sinnvoll sein, auch größenspezifische Perzentilen für die IMT zu berechnen. Für "normalgroße" Kinder sind altersspezifische Perzentilen, die die Körpergröße über das Alter gewissermaßen abdecken, jedoch sicherlich ausreichend.

Die IMR zeigte in der vorliegenden Studie keine signifikante Korrelation zur Körpergröße. In der bisher veröffentlichten Literatur zur IMR wurde dieser Zusammenhang noch nicht untersucht. So liefert diese Untersuchung erste Hinweise auf die Unabhängigkeit der IMR zu den Körpermaßen.

Die beiden weiteren erhobenen anthropometrischen Daten, der Bauchumfang und die WHR, werden im folgenden Kapitel besprochen, da sie ein Maß zur Beurteilung von Übergewicht und Adipositas darstellen.

5.1.3. BMI

Adipositas im Kindesalter ist ein zunehmendes Problem in der westlichen Welt. Epidemiologische Studien zeigen, dass es immer mehr Kinder gibt, die übergewichtig sind (Kurth und Schaffrath Rosario, 2007).

Es gilt als unumstritten, dass Adipositas einen negativen Einfluss auf das kardiovaskuläre System hat und mit den verbundenen Veränderungen des Körpers für den Organismus schädlich ist (Messiah *et al.*, 2011).

Die Evidenz des Zusammenhangs zwischen hohem BMI und einer größeren IMT ist in der Literatur mehrfach beschrieben. So stellen die bereits genannten Normwertstudien von Jourdan *et al.*, 2005 sowie Doyon *et al.*, 2013 den BMI als Einflussvariable für die IMT heraus. Böhm *et al.*, 2009 bestätigen dies ebenfalls, allerdings nur für Mädchen. Iannuzzi *et al.*, 2004, Woo *et al.*, 2004, Meyer, 2006, Reinehr *et al.*, 2006, Ozcetin *et al.*, 2012 und Stabouli *et al.*, 2012 fanden beim Vergleich der IMT von adipösen Kindern mit normalgewichtigen Kontrollgruppen signifikant größere IMT-Werte bei den adipösen Kindern. Wunsch *et al.*, 2006 konnten zeigen, dass die IMT bei 24 übergewichtigen Kindern nach Gewichtsverlust, gemeinsam mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Blutdruck, Blutfetten und Insulin-Resistenz-Indizes rückläufig war. Bei einer Kontrollgruppe aus 32 adipösen Kindern konnte dies während des Dokumentationszeitraums der Arbeit nicht verzeichnet werden.

Li *et al.*, 2003 haben bei 486 Erwachsenen, deren kardiovaskuläre Risikofaktoren aus der Kindheit bekannt sind, im Rahmen der "Bogalusa Heart Study" gezeigt, dass der BMI in der Kindheit die IMT im frühen Erwachsenenalter vorhersagt. Eine weitere

Studie aus den Niederlanden von Oren *et al.*, 2003 kam zu dem gleichen Ergebnis, dass der Kindheits-BMI das kardiovaskuläre Risiko, gemessen an der IMT, im Erwachsenenalter bestimmt. Allerdings gibt es bei beiden Studien von den Probanden keine IMT-Werte aus der Kindheit, die man zum Vergleich heranziehen könnte.

Zu bemerken ist, dass die Definitionen von Übergewicht in den Studien verschieden sind. Stabouli *et al.*, 2012, Ozcetin *et al.*, 2012 und Iannuzzi *et al.*, 2004 definieren die 95. Perzentile als Unterwert für Adipositas, während Wunsch *et al.*, 2006, Meyer, 2006, Reinehr *et al.*, 2006 und Böhm *et al.*, 2009 die 97. Perzentile verwenden.

Für die vorliegende Studie wurden die in den Leitlinien der „Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kinder- und Jugendalter“ empfohlenen Werte von Kromeyer-Hauschild verwandt, die Werte zwischen der 90. und 97. Perzentile als Übergewicht festlegen und Werte über der 97. Perzentile als adipös definieren. Anhand dieser Parameter konnten 31 übergewichtige (4,3%) und 71 adipöse Probanden (9,7%) ausgemacht werden. Damit sind in der Stichprobe dieser Arbeit weniger übergewichtige Probanden als in der KiGGS-Veröffentlichung von 2007 (Kurth und Schaffrath Rosario, 2007) angegeben (15%). Der Anteil der adipösen Probanden war in vorliegender Untersuchung höher als bei der KiGGS-Studie (6,3%).

Allerdings ergaben die Vergleiche der übergewichtigen und adipösen Gruppen mit der normalgewichtigen Gruppe für die IMT nicht die erwarteten Unterschiede: in Altersgruppe 2 war die IMT der adipösen signifikant kleiner als die der normalgewichtigen Kinder. In Altersgruppe 1 hat der IMT-Median von adipösen Probanden die gleiche Größe, wie der von normalgewichtigen, in Altersgruppe 3 ist er geringfügig kleiner, ohne dabei signifikant kleiner zu werden.

Beim Vergleich von Probanden mit abdomineller Adipositas zeigte sich ein ähnliches Ergebnis. Die IMT war in Altersgruppe 2 und 3 bei Probanden mit abdomineller Adipositas signifikant kleiner als die von Normalgewichtigen.

Auch die Korrelationsanalyse fiel für die IMT anders als erwartet aus. Während Mittelman *et al.*, 2010, Dawson *et al.*, 2009 und Maher *et al.*, 2009 signifikante Zusammenhänge des BMI mit der IMT nachweisen, blieb die Korrelationsanalyse für

den BMI mit der IMT in dieser Studie nicht signifikant. Ebenso blieb die Korrelation der IMT zum Ausmaß des Übergewichts mittels BMI-SDS nicht signifikant.

Die beiden Querschnitts-Studien von Mittelman *et al.*, 2010 und Dawson *et al.*, 2009 mit ähnlichen Fallzahlen wie in dieser Studie, fanden jedoch signifikante Korrelationen zwischen BMI und IMT. Bei Dawson *et al.*, 2009 fiel die Korrelation von BMI und IMT mit $r=0,173$ nur schwach aus. Mittelman *et al.*, 2010 ermittelten für Jungen $r=0,18$ und für Mädchen $r=0,30$ bei der Korrelation von IMT und BMI z-score, also ebenfalls dem Ausmaß des Übergewichts entsprechend.

Ishizu *et al.*, 2004 fanden keine signifikante Korrelation zwischen dem BMI und der IMT und schließen daraus, dass Übergewicht ohne das Vorliegen weiterer Risikofaktoren nicht unbedingt den atherogenen Prozess beschleunigt. Eine Vermutung wäre, dass erst bei dem Vorliegen einer durch Adipositas bedingten Hypertonie oder anderer resultierender Risikofaktoren eine Progression der IMT zu erwarten ist und dies im Kindes- und Jugendalter noch keine starken Auswirkungen zeigt. Da die Blutdruckbestimmung in dieser Untersuchung methodische Probleme aufwies (siehe Kapitel 5.1.4.), konnte dies an dieser Stelle leider nicht weiter überprüft werden.

Ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse im Vergleich zu vorherigen Studien könnte auch die verschiedene Anzahl an adipösen Probanden sein, die in die Wertung einfließen. In den oben genannten Studien, die Gruppenvergleiche zwischen adipösen und normalgewichtigen Kindern ziehen, sind jeweils bis ca. 100 adipöse Probanden, die mit 25-50 gesunden Probanden verglichen werden. In der vorliegenden Studie ist das Verhältnis wegen des Querschnitt-Studiendesigns jedoch umgekehrt.

Die IMR zeigte im Gruppenvergleich der adipösen mit den normalgewichtigen Probanden ebenfalls keine eindeutigen Ergebnisse. Nur in Altersgruppe 2 und 3 hatten die normalgewichtigen eine signifikant kleinere IMR als die adipösen Probanden. Außerdem hatten übergewichtige Probanden in Altersgruppe 2 eine signifikant größere IMR als normalgewichtige Probanden. Für alle anderen Alters- und Geschlechtsgruppen war der IMR-Median bei Übergewichtigen bzw. Adipösen geringfügig größer als bei Normalgewichtigen, der Unterschied blieb jedoch nicht signifikant.

Zusätzlich dazu ergab sich jedoch eine signifikante Korrelation von IMR und BMI. Diese fällt mit einem Korrelationskoeffizienten von $r=0,117$ zwar schwach aus, sie gibt aber den angenommenen Zusammenhang von BMI und dem atherosklerotischen Prozess wieder. Es kann also davon ausgegangen werden, dass bei Kindern und Jugendlichen ein hoher BMI mit einer leichten Erhöhung der IMR zusammenhängt. Dieser Trend zeigte sich auch bei dem Vergleich von Probanden mit der besonders schlechten Form von Adipositas, der abdominalen Adipositas, mit Probanden mit Normalgewicht. In Altersgruppe 3 war die IMR signifikant höher als bei normalgewichtigen Kindern. Die medianen Werte von 0,045mm bei Probanden mit abdominaler Adipositas waren zudem besonders hoch im Vergleich zu 0,033mm bei normalgewichtigen Probanden. In Altersgruppe 2 war der Unterschied zwar nicht signifikant, die IMR-Mediane der Probanden mit Normalgewicht waren aber dennoch kleiner als die der Probanden mit abdominaler Adipositas.

Zur Beurteilung des Risikos von Übergewicht und Adipositas werden zusätzlich zum BMI auch der Bauchumfang und die WHR empfohlen (Messiah *et al.*, 2011). Obwohl sich ebenfalls das Robert-Koch-Institut für die Messung des Bauchumfangs ausspricht, hat sich diese noch nicht in der klinischen Praxis durchgesetzt (Robert Koch-Institut, 2013). Für beide Parameter, die ein Maß für die Fettverteilung im Körper sind, konnte unter anderem in den Studien von Freedman *et al.*, 1999, Moreno *et al.*, 2002 und Hirschler *et al.*, 2005 gezeigt werden, dass sie auch bereits im Kindesalter mit den wichtigen kardiovaskulären Risikofaktoren zusammenhängen.

Studien zur IMT, die auch Bauchumfang und WHR untersucht haben, beschreiben signifikante Korrelationen zur IMT. Maher *et al.*, 2009 fanden einen Korrelationskoeffizienten von $r=0,35$ für IMT und Bauchumfang, sowie einen Korrelationskoeffizienten von $r=0,42$ für IMT und WHR bei erwachsenen Probanden. Für Kinder und Jugendliche konnten Morrison *et al.*, 2010 eine signifikante Korrelation für IMT und Bauchumfang nachweisen. Mittelman *et al.*, 2010 fanden eine signifikante Korrelation bei Kindern für IMT und Bauchumfang, sowie WHR (Bauchumfang $r=0,26$ bis $0,33$ und WHR $r=0,13$ bis $0,20$). Dawson *et al.*, 2009 beschrieben schließlich einen Korrelationskoeffizienten von $0,31$ für den Zusammenhang zwischen IMT und WHR bei Kindern.

In vorliegender Arbeit fand sich keine signifikante Korrelation für die IMT mit dem Bauchumfang und eine signifikante negative Korrelation mit der WHR, die mit $r=-0,174$ gering ausfiel.

Für den Bauchumfang und die WHR bestand eine geringe signifikant positive Korrelation (Bauchumfang $r=0,112$ und WHR $r=0,137$) mit der IMR. Dies entspricht wiederum eher den Erwartungen, die der aktuellen Forschungslage zu Bauchumfang und WHR entsprechen.

Ähnlich dem BMI entspricht dieser Befund für Bauchumfang und WHR nicht der Literatur. Die IMT zeigt somit in dieser Untersuchung nicht die nötige Sensitivität, atherosklerotische Prozesse bei Kindern und Jugendlichen mit Adipositas zu detektieren. Die IMR weist hingegen sowohl beim BMI als auch bei Bauchumfang und WHR die erwartbaren Korrelationen auf.

Aus den in dieser Studie zu BMI, Bauchumfang und WHR gewonnenen Daten lässt sich schließen, dass die IMR die pathologischen Veränderungen, die Adipositas in den Gefäßen verursacht, besser wiedergibt als die IMT. Diese zeigt sich in der vorliegenden Untersuchung nicht in dem zu erwartenden Rahmen und filtert damit nicht die Patienten aus, die den postmortem-Studien von Berenson *et al.*, 1998 und Zieske *et al.*, 2002 zufolge für frühe atherosklerotische Veränderungen anfällig sind.

5.1.4. Blutdruck

Erhöhter Blutdruck ist ein wichtiger Risikofaktor für Atherosklerose. Grund hierfür ist zum einen, dass die Belastung durch den höheren Druck für die Gefäßwand größer ist. Die Gefahr für Endothelverletzung wird dadurch erhöht, da Läsionen besonders an Stellen mit hoher mechanischer Belastung entstehen. Hinzu kommt, dass bei Patienten mit Hypertonie die Angiotensin-II-Spiegel oft erhöht sind. Dieses Hauptprodukt des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems ist ein wirkungsvoller Vasokonstriktor, der zusätzlich zu einer weiteren Erhöhung des Blutdrucks unter anderem auch das Wachstum von glatten Muskelzellen stimuliert. Daraus folgt eine Hypertrophie derselben, sowie die gesteigerte Aktivität von Lipoxxygenasen aus den Muskelzellen.

Diese wiederum induzieren einen inflammatorischen Prozess, der die Oxidation von LDL und damit den atherosklerotischen Prozess beschleunigt. (Ross, 1999)

Somit trägt Bluthochdruck über mehrere Mechanismen maßgeblich zur Initiierung der Atherosklerose bei. Auch beide bereits erwähnten postmortem-Studien bei Kindern, die „PDAY-Study“ und die „Bogalusa Heart Study“, zählen systolischen Bluthochdruck zu den bedeutungsvollen Risikofaktoren für das Vorliegen von Atherosklerose (Berenson *et al.*, 1998 und Zieske *et al.*, 2002).

In den bisher veröffentlichten Daten scheint sich zu bestätigen, dass sich dieser Zusammenhang durch eine IMT-Zunahme bei Probanden mit Bluthochdruck auswirkt. So fanden Lande *et al.*, 2006 in ihrer Studie mit Kindern und Jugendlichen mit diagnostizierter primärer Hypertonie signifikant höhere IMT-Werte als bei dem gesunden Kontrollkollektiv. In einer weiteren Studie mit von Litwin *et al.*, 2004, hatten Kindern und Jugendlichen mit Hypertonie auch eine signifikant größere IMT als die gesunde Vergleichsgruppe. In einer anderen Studie von Stabouli *et al.*, 2012 konnte eine positive Korrelation zwischen dem über 24 Stunden erhobenen Blutdruck und IMT gezeigt werden.

Bei der Bestimmung des Blutdrucks stellt sich allerdings ein großes methodisches Problem. Wie schon zuvor beschrieben, kann laut der Definition des vierten Berichts der „National High Blood Pressure Program Working Group“, Bluthochdruck erst mit einem Durchschnittswert aus drei Messwerten von verschiedenen Tagen diagnostiziert werden. Besser noch ist die Langzeit-Blutdruckmessung über 24 Stunden, bei der alle 15 bis 20 Minuten während des Tages und alle 30 Minuten während der Nacht Werte ermittelt werden. Da bei großen Studien dieser Aufwand kaum zu bewältigen ist, können sich die Autoren meist nur auf weniger Messungen als eigentlich nötig wären stützen. Es besteht allerdings die Gefahr, dass der Grund für die hohen Blutdruckwerte in die Kategorie der „Weißkittel-Hypertonie“ einzuordnen ist. Gerade in einem Studiensetting, bei dem viele Probanden gleichzeitig, zum Beispiel im Klassenverbund, untersucht werden, besteht Grund zur Annahme, dass hohe Werte artifiziell sind. Eine weiterführende Differenzierung wäre nur durch wiederholte Messungen möglich.

Trotz dieser Einschränkung werden in einigen Studien diese „Einmal-Werte“ verwendet. So fanden Dawson *et al.*, 2009 bei den untersuchten Probanden im Alter von 11 bis 17 Jahren eine signifikante Korrelation der IMT mit dem systolischen Blutdruck. Denselben Zusammenhang fanden Reinehr *et al.*, 2006, sowie die Studien von Järvisalo *et al.* (Järvisalo *et al.*, 2001 und Järvisalo *et al.*, 2002). In den Normwertstudien von Jourdan *et al.*, 2005, Böhm *et al.*, 2009 und Doyon *et al.*, 2013 wurde die Korrelation von Blutdruck und IMT gezeigt und der Blutdruck als Vorhersagewert der IMT identifiziert.

Auch in der vorliegenden Untersuchung bezieht sich der Blutdruckwert lediglich auf eine Messung. Es konnten insgesamt 124 Probanden mit erhöhten Blutdruckwerten (über der 95. alters- und geschlechtsabhängigen Perzentile) ausgemacht werden. Die IMT zeigte in der Korrelationsanalyse mit diesen Werten schwach positive Korrelationen. Dies passt zu den beschriebenen Ergebnissen der vorliegenden Studien. Allerdings blieb der Vergleich der „Verdacht auf Hypertonie“-Gruppe mit der Normalwert-Gruppe in allen Altersgruppen nicht signifikant. Vermutlich lässt sich dies auf die beschriebene methodische Problematik zurückführen, die eine Identifizierung der Probanden mit einer tatsächlichen Hypertonie nicht zulässt.

Die IMR zeigt in den Analysen der vorliegenden Untersuchung keinen Zusammenhang zum Blutdruck. Es besteht weder eine signifikante Korrelation der IMR mit dem Blutdruck, noch ist der Unterschied zwischen der „Verdacht auf Hypertonie“-Gruppe und der Normalwert-Gruppe signifikant. Grund hierfür könnten ebenfalls die methodischen Probleme der Blutdruck-Messung sein. Es gibt aber bislang noch keine Veröffentlichungen, die sich mit der IMR und dem Blutdruck beschäftigen, weswegen eine Bewertung der Ergebnisse schwierig ist. Wenn die IMR Gefäßschädigungen besser anzeigt, müsste sie bei erhöhtem Blutdruck Veränderungen aufweisen. Um hier Klarheit zu verschaffen, müssten genauere Auswertungen von Kindern und Jugendlichen mit einer diagnostizierten Hypertonie durchgeführt werden, wie es für die IMT in der Studie von Lande *et al.*, 2006 gemacht wurde.

5.1.5. Familiäre Vorerkrankung

Für die Entstehung der Atherosklerose spielen auch genetische Faktoren eine wichtige Rolle.

Morrison *et al.*, 2010 wiesen eine signifikante Korrelation der IMT mit dem selbstberichteten Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit bei Verwandten nach. Doyon *et al.*, 2013 fanden jedoch keine signifikante Korrelation mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder Gefäßkrankheiten in der Familienanamnese.

Auch in vorliegender Studie konnte dieser Zusammenhang nicht reproduziert werden. Die Probanden, die eine „Gefäßerkrankung“ in der Familiengeschichte angaben, hatten keine signifikant unterschiedliche IMT gegenüber Probanden ohne Familienanamnese. Auch bestand kein signifikanter Zusammenhang für die IMR mit der Familienanamnese.

Aus der aktuellen Datenlage kann also nicht gefolgert werden, dass eine positive kardiovaskuläre Familienanamnese eine erhöhte IMT oder IMR bedingt.

5.1.6. Aerobe Ausdauerleistung

Bewegung und Sport wirken sich auf viele Bereiche des Körpers und der Gesundheit positiv aus und gerade Bewegung im Kindesalter scheint mit einer guten Gesundheit auch im Erwachsenenalter zusammenzuhängen. Diese positive Auswirkung von Sport im Kindes- und Jugendalter auf die Gesundheit und der Zusammenhang mit kardiovaskulären Risikofaktoren ist in vielen Veröffentlichungen beschrieben.

In der umfassenden Literaturanalyse von Janssen und Leblanc, 2010 zu diesem Thema werden sieben Bereiche herausgestellt, die von ausreichend Bewegung positiv beeinflusst werden: Blutfette, Blutdruck, metabolisches Syndrom, Adipositas und Übergewicht, Knochendichte, Depression sowie Verletzungen.

Ekelund *et al.*, 2006 näherten sich der Thematik, indem sie den Zusammenhang zwischen Bewegung und metabolischen Risikofaktoren betrachteten. Dabei stellte sich heraus, dass die Faktoren Blutdruck, Blutzucker, Triglyceridspiegel und Insulinspiegel jeweils unabhängig vom Maß an Bewegung sind. Ebenso fanden Rizzo *et al.*, 2007 eine

signifikante Korrelation mit einem Risiko-Score bestehend aus Insulinspiegel, Blutzucker, Triglyceridspiegel, HDL-Spiegel, Blutdruck und Körperfett.

Im Hinblick auf kardiovaskuläre Prävention konnten in der spezielleren Forschung ebenso positive Effekte von ausreichend Bewegung aufgezeigt werden. Thijssen *et al.*, 2012 kommen in ihrer Analyse verschiedener Studien mit erwachsenen Probanden zum Einfluss von Sport auf die Arterienwand zu dem Schluss, dass Sport eine positive Wirkung sowohl auf gesunde, als auch für kranke Menschen hat. Nicht geklärt werden konnte allerdings welches Ausmaß für eine optimale Wirkung nötig ist und welche Mechanismen dabei Einfluss auf die Arterienwände haben. Das Review von Andersen *et al.*, 2011 mit 850 Studien über sportliche Aktivität und kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Kindern resümierte, dass die Datenlage immer mehr dafür spreche, dass durch sportliche Aktivität die kardiovaskulären Risikofaktoren positiv beeinflusst werden. Farpour-Lambert *et al.*, 2009 fanden in ihrer Untersuchung mit adipösen Kindern heraus, dass regelmäßige Bewegung den Blutdruck verbessert, Bauchfett abbaut, die kardiorespiratorische Fitness fördert, sowie pathologische Umbauprozesse von Arterien verlangsamt. Eine andere Studie von Dencker *et al.*, 2012 konnte nachweisen, dass eine niedrige VO_{2max} mit erhöhten kardiovaskulären Risikofaktoren wie Blutdruck, Pulsdruck, abdominelles Fett, sowie linker Vorhofdurchmesser und Wanddicke in der Herzechokardiographie zusammenhängt.

Auch der direkte Einfluss von körperlicher Bewegung auf die IMT wurde mehrfach beleuchtet. Laut der Studie von Schmidt-Trucksäss *et al.*, 1999 besteht für Erwachsene eine negative Korrelation zwischen der wöchentlichen Dauer an körperlicher Bewegung und der IMT. Zum gleichen Schluss kam eine andere Studie von Gando *et al.*, 2011: weniger sportliche Probanden hatten eine signifikant höhere IMT als sportliche Probanden. Außerdem lagen bei den sportlichen Probanden weniger kardiovaskuläre Risikofaktoren vor. Die Untersuchungen von Park *et al.*, 2012 ergaben, dass regelmäßige Bewegung positive Effekte auf das kardiovaskuläre System hat. Dabei wurde eine Gruppe adipöser Kinder, die ein tägliches 80-minütiges Sportprogramm absolvierte, mit einer Kontrollgruppe verglichen. Nach 12 Wochen konnte eine Verbesserung der Endothelfunktion und ein Rückgang der IMT bei der Bewegungsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden. Auch Trigona

et al., 2010 fanden eine verbesserte Endothelfunktion bei Kindern mit höherer sportlicher Aktivität. Meyer *et al.*, 2006 konnten nach einem sechsmonatigen intensiven Sportprogramm eine Abnahme der zuvor erhöhten IMT bei adipösen Kindern nachweisen. Schließlich fanden auch Sandrock *et al.*, 2008 einen signifikanten Zusammenhang zwischen guter sportlicher Ausdauer und reduzierter IMT. In dieser Studie wurde auch erstmals gezeigt, dass die IMR bei sportlich Inaktiven signifikant größer war als bei körperlich aktiven Probanden. Allerdings handelte es sich hierbei um Probanden mit einem mittleren Alter von ca. 64 Jahren.

In der vorliegenden Arbeit konnte dieser Zusammenhang nun erstmals auch für Kinder und Jugendliche bestätigt werden. Die mittels VO_{2max} erfasste sportliche Ausdauer korrelierte signifikant negativ mit der IMR ($r=-0,233$). Und auch der Gruppenvergleich zwischen der unsportlichen und sportlichen Gruppe, die nach der VO_{2max} eingeteilt wurden, ergaben für alle drei Altersgruppen signifikante Unterschiede: Die IMR war bei den sportlichen Probanden signifikant kleiner. Diese Unterschiede fanden sich sogar beim Vergleich der IMR von sportlichen und normal-sportlichen Probanden, signifikant war der Unterschied jedoch nur in Altersgruppe 3. Im Vergleich von unsportlichen und normal-sportlichen Probanden waren die IMR-Werte bei unsportlichen zwar im Mittel größer als bei Normal-sportlichen, allerdings blieben die Unterschiede bis auf Altersgruppe 1 nicht signifikant. Trotzdem ist der Trend klar: je sportlicher ein Proband in vorliegender Untersuchung war, desto kleiner war seine IMR.

Die IMT verhielt sich in dieser Untersuchung hingegen nicht so eindeutig wie die IMR. Es ergab sich eine positive Korrelation mit der VO_{2max} und der Gruppenvergleich von sportlichen, normal-sportlichen und unsportlichen Probanden fiel in keiner Altersgruppe signifikant aus. Die IMT-Werte waren sogar in einigen Gruppenvergleichen bei weniger sportlichen Probanden kleiner.

Eine mögliche Erklärung für diesen Befund liefern Abergel *et al.*, 1998 und Mayet *et al.*, 2002, die ebenfalls eine höhere IMT bei sportlich aktiven Menschen fanden. Vermutet wird, dass während des Trainings ein höherer kardialer Auswurf mit vermehrtem Blutfluss in den ACC und höheren Blutdruckwerten auftritt. Damit verbunden sei eine Erhöhung des Lumendurchmessers, die wiederum eine Erhöhung der Druck- und Scherkraftbelastung auf die Arterienwand nach sich zieht. Zur

Kompensation dieser Kräftebelastung verdickt sich die IMT. In Ruhe könnten unter anderem diese Adaptionsprozesse dazu beitragen, dass sportliche Probanden tendenziell einen niedrigeren Ruheblutdruck haben, was sich in dieser Untersuchung allerdings nicht zeigte (Andersen *et al.*, 2011). Beide Studien kommen somit zu dem Schluss, dass Sportler eine „physiologisch“ erhöhte IMT haben können, die jedoch keinen atherogenen Prozess darstellen.

Aus der Literatur lässt sich schließen, dass ausreichend Bewegung und Sport die Gefäße vor atherosklerotischen Prozessen auch bereits im Kindes- und Jugendalter schützen. So zeigen unter anderem Hofmann und Walter, 1989 in einer Follow-up-Studie, dass sich vermehrter Sport bei Kindern und Jugendlichen positiv auf die kardiovaskulären Risikofaktoren Blutdruck, Blutfette und BMI auswirken. Gleichzeitig verdichten sich aber die Hinweise dafür, dass die IMT bei sportlich aktiven Menschen auf Grund von physiologischen Umbauprozessen vergrößert sein kann und der Parameter somit nicht zur Detektion subklinischer Atherosklerose bei diesen geeignet sein könnte. Die vorliegende Studie bestätigt die Vermutung, die auch von Sandrock *et al.*, 2008 in einem ähnlichen Zusammenhang gestellt wurde, dass die IMR hier Abhilfe schaffen kann, da sie allem Anschein nach sensitiver für pathologische Gefäßveränderungen ist.

5.2. Normwerte der IMT im Kindes- und Jugendalter

Die Messung der IMT zur Quantifizierung von subklinischer Atherosklerose und des kardiovaskulären Risikos bei Kindern und Jugendlichen ist ein einfach durchzuführender und zunächst aussagekräftig erscheinender Parameter. Durch neue computergestützte Analyseverfahren ist die Ermittlung des Parameters gut vor Untersucher- und Auswertungsfehlern geschützt, was sich auch in vorliegender Studie durch einen niedrigen Variationskoeffizienten zwischen den beiden Untersuchern bestätigt. In der Literatur ist der Zusammenhang mit den meisten Risikofaktoren auch für Kinder und Jugendliche belegt.

Allerdings weist die Ermittlung von Normwerten einige zu beachtende Besonderheiten auf.

Hier ist zunächst die Methode der IMT-Messung zu nennen. Bei den bisherigen Normwertstudien werden hierbei immer wieder unterschiedliche Methoden verwandt. So haben Jourdan *et al.*, 2005 ein manuelles Messverfahren, Böhm *et al.*, 2009 eine semiautomatische Konturerkennung und Doyon *et al.*, 2013 sowohl manuell als auch semiautomatisch bestimmte Daten verwendet. In der ältesten Normwertstudie von Sass *et al.*, 1998 ist nicht beschrieben ob die Auswertung manuell oder per Computer erfolgt ist. Nach der heutigen Datenlage ist jedoch davon auszugehen, dass die semiautomatische Messmethode die validesten Ergebnisse liefert. Die Auswertung der Bilder beruht hierbei auf der maximal möglichen Anzahl an Messungen über die Messstrecke und die Konturerkennung kann durch den Algorithmus bis auf ein Pixel genau erfolgen.

Weitere Beachtung sollte der Berechnung des IMT-Parameters geschenkt werden. In der Studie von Sass *et al.*, 1998 werden nicht näher erklärte gemittelte Werte verwendet. Bei Jourdan *et al.*, 2005 und Doyon *et al.*, 2013 ist der Parameter ebenfalls nicht näher bezeichnet. Böhm *et al.*, 2009 verwenden den Mittelwert aus drei end-systolischen Messungen. Der in der vorliegenden Arbeit verwendete Wert Avg-IMT stellt dabei den wohl genauesten Parameter dar. Durch die Mittelung aller Messwerte aus Diastole und Systole kann damit eine fundiertere Aussage über die „tatsächliche“ IMT gemacht werden. Möglich wird dies wiederum erst durch die semiautomatische Bestimmung mittels Algorithmus, da hier sehr viele einzelne Werte einfließen.

Diese unterschiedlichen Methoden bedeuten, dass die Normwerte der verschiedenen Studien teils sehr unterschiedliche Wertebereiche haben. Jourdan *et al.*, 2005 und Doyon *et al.*, 2013 haben mit 0,38mm bis 0,41mm die niedrigsten Medianwerte, Böhm *et al.*, 2009 mit 0,48mm bis 0,59mm die höchsten. Auch die älteren Werte von Sass *et al.*, 1998 sind im Vergleich höher.

Normdaten für die robustere Avg-IMT konnten nun erstmals in dieser Arbeit vorgestellt werden. Im Vergleich mit den anderen bisher veröffentlichten Normdaten liegen die mit Medianwerten von 0,46mm bis 0,49mm zwischen den bisherigen.

Letztlich stehen die neu vorgestellten IMT-Normwerte für valide ermittelte Daten und bieten mit einem robusten Parameter eine höhere Aussagekraft. Sie stellen somit die derzeit methodisch sichersten Normwerte für das Kindes- und Jugendalter dar.

5.3. Normwerte der IMR im Kindes- und Jugendalter

Die IMR soll einen erweiterten Blick auf den Zustand der Arterienwand geben und in Zusammenschau mit der IMT eine bessere Aussage über das Vorhandensein von subklinischer Atherosklerose liefern. Sie gibt das arithmetische Mittel der Profilabweichungen der IMT innerhalb des Messabschnitts wieder und lässt sich mit Hilfe von semiautomatischen Konturerkennungsprogrammen berechnen.

Die vorliegende Arbeit präsentiert erstmals eine umfassende Auswertung des Parameters an einem großen Querschnittskollektiv. Weiterhin konnten erstmals Normwerte für die IMR im Kindes- und Jugendalter vorgestellt werden. Diese bewegen sich im Bereich von 0,031mm bis 0,036mm und sind unabhängig von den anthropometrischen Daten Körpergröße und Gewicht.

Zu beachten ist allerdings, dass der Parameter in vorliegender Untersuchung eine hohe Streuung aufwies. Die Messungen ergaben verhältnismäßig viele Ausreißer und Extremwerte, die bis das Siebenfache der Standardabweichung erreichten (Abbildung 16, Seite 46). Besonders anfällig scheint die IMR für falsch-hohe Werte zu sein. Erklären lässt sich dies möglicherweise über eine Abhängigkeit von der Aufnahmequalität. Die meisten der Probanden mit besonders hohen IMR-Werten hatten tendenziell eher schwierige Schallverhältnisse, woraus eine schlechtere Qualität der Aufnahme resultierte. In früheren IMR-Studien ist diese hohe Streuung nicht beschrieben, allerdings sind die Fallzahlen wesentlich geringer und die Schallverhältnisse bei erwachsenen Probanden möglicherweise besser als bei Kindern. Der IMR-Analyse sind somit offenbar gewisse Grenzen gesetzt, da für die valide Bestimmung des Parameters eine gute Aufnahmequalität nötig zu sein scheint.

Weitere Beachtung verdient die im Vergleich zur IMT (2,2%) wesentlich höhere Inter-Untersucher-Variabilität der IMR von 16,7%. Da die Parameter im gleichen Analyseschritt, der gleichen Videosequenz und in gleicher Weise weiterverarbeitet

wurden, verwundert dies besonders. Auch hier ist ein Erklärungsansatz die höhere Anfälligkeit für schlechtere Bildqualität. Da der Parameter um eine Zehnerpotenz geringere Ergebnisse liefert, erscheint es folgerichtig, dass Anforderungen an die Aufnahmequalität besser sein müssen als bei der IMT. In vorherigen Studien zur IMR wurden die Ultraschall-Aufnahmen von nur einem Untersucher durchgeführt, sodass keine Vergleichswerte vorliegen und weitere Untersuchungen hierzu sinnvoll wären.

Trotz der geschilderten Einschränkungen liefert diese Studie durch die hohe Fallzahl und die semiautomatische Auswertung eine gute Datengrundlage für erste Normwerte.

5.4. Klinische Schlussfolgerungen

Die Ermittlung der Gefäßparameter IMT und IMR sollte mit semiautomatischen Analyseverfahren erfolgen. Für diese besteht laut der aktuellen Datenlage die beste Genauigkeit. Um die Probleme der IMT-Interpretation, auf die in dieser Arbeit hingewiesen wurde, zu umgehen, wird empfohlen, zusätzlich die IMR zu bestimmen. Der robusteste IMT-Parameter ist die Avg-IMT, da sie die IMT während des gesamten Herzzyklus wiedergibt.

Bei der Interpretation von IMT-Werten in der Praxis sollten nach aktueller Datenlage weitere Gegebenheiten beachtet werden. Wichtig ist zunächst die Abhängigkeit der IMT vom Alterungsprozess, vom Geschlecht und von der Körpergröße. IMT-Werte sollten deshalb immer alters-, und geschlechtsspezifisch betrachtet werden. Zudem sollten bei auffälligen Werten bei besonders großen oder kleinen Kindern, weitere Atherosklerose-Parameter mit in die Interpretation einbezogen werden.

Grenzen sind dem Parameter IMT nach aktueller Datenlage auch bei sportlichen Kindern und Jugendlichen gesetzt. Für diese wurden in der Literatur erhöhte IMT-Werte beschrieben. Dies fand sich in auch in vorliegender Studie wieder. Es lässt sich jedoch vermuten, dass die IMT-Erhöhung bei diesen Probanden auf Grund der körperlichen Anpassungen als physiologisch einzustufen ist und nicht mit einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos einhergeht. Es gibt somit einige physiologische Erklärungen für erhöhte IMT-Werte, die nicht per se als subklinische Atherosklerose gelten müssen.

Die IMR stellt für die Beurteilung und Quantifizierung von subklinischer Atherosklerose einen geeigneten Zusatzparameter zur IMT dar und dient der weiteren Differenzierung des Befundes. Sicher zu stellen ist jedoch eine gute Aufnahmequalität der Ultraschallsequenzen, da es bei schlechter Qualität zu falsch-hohen Werten kommen kann.

Zudem sollte der Parameter IMR in Folgestudien weiter untersucht werden. So besteht für den Zusammenhang von Blutdruck und IMR derzeit keine ausreichende Datenlage. Um hier weitere Klarheit zu schaffen, sind prospektive Studien, die Kinder und Jugendliche mit diagnostizierter Hypertonie mit einer gesunden Kontrollgruppe in

Relation setzen erforderlich. Auch sind bislang keine Studien veröffentlicht, die sich mit dem Verhältnis der IMR mit invasiv bestimmten kardiovaskulären Risikoparametern beschäftigen. Ebenfalls werden Studien, die Blutwerte wie Serum-Lipide, Glukosespiegel oder Entzündungsmarkern in Betracht ziehen, zur weiteren Evaluation des Parameters benötigt.

Empfohlen werden kann die Messung von IMT und IMR bei allen Kindern und Jugendlichen, die atherogene Risikofaktoren aufweisen. Hierzu zählen die in den postmortem-Studien von Berenson *et al.*, 1998 und Zieske *et al.*, 2002 gefundenen Faktoren wie hoher BMI, Hypertonie, Rauchen, erhöhte Blutfette und Diabetes. So kann die Evaluation der beiden Parameter eine sinnvolle Hilfe zur Entscheidung für eine therapeutische Intervention bei gefährdeten Kindern und Jugendlichen sein.

Da derzeit vor allem die IMR noch starken untersucher- und qualitätsbedingten Schwankungen unterliegt, sollte die Messung der beiden Parameter spezialisierten Einrichtungen vorbehalten sein. Die Weiterentwicklung der Technik macht in Zukunft aber sicherlich auch eine großflächigere Nutzung möglich.

5.5. Stärken und Schwächen der Arbeit – Methodenkritik

Die dieser Arbeit zu Grunde liegende Studie ist eine Querschnittsstudie, sodass die Ergebnisse aufgrund des repräsentativen Aufbaus auf die gesamte Bevölkerung zurückgeführt werden können. Allerdings besteht die charakteristische Einschränkung, dass keine kausalen Zusammenhänge nachweisbar sind.

Die IMR wurde zum ersten Mal für ein größeres Kollektiv bestehend aus Kindern und Jugendlichen im Alter von acht bis 17 Jahren, ausgewertet. Es konnten erste Normdaten für die IMR und differenzierte Normdaten für die IMT vorgestellt werden. Ferner wurde erstmals der Zusammenhang zwischen der IMR und der VO_{2max} bei Kindern untersucht und dieser mit dem der IMT und der VO_{2max} verglichen.

Die Studie weist jedoch einige methodische Probleme auf. Zunächst sind die mittels Fragebogen anamnestisch erhobenen Daten nicht ausreichend, um relevante Rückschlüsse auf die erhobenen Gefäßparameter zu ziehen. Gefäßrelevante Vorerkrankungen der Probanden wie Diabetes mellitus und Hypertonie wurden nicht konkret genug abgefragt. Des Weiteren war die Familienanamnese mit der Frage nach „Gefäßkrankungen“ diesbezüglich nicht ausreichend und ist damit eingeschränkt aussagekräftig.

Die Tanner-Stadien wurden nicht ermittelt. Somit bleibt die Pubertätsentwicklung und deren Auswirkung auf IMT und IMR in dieser Untersuchung unklar, die ein weiterer wichtiger Parameter wäre, um die Abhängigkeit der beiden Parameter zur körperlichen Entwicklung im Kindes- und Jugendalter zu zeigen.

Da sich die Studie auf nicht-invasive Parameter beschränkte, wurden keinerlei Blutwerte, die mit dem kardiovaskulären Risiko zusammenhängen, erhoben, was im Hinblick auf atherogene Risikofaktoren jedoch sinnvoll wäre.

Der PACER-Test stellt nicht den Goldstandard zur Ermittlung der VO_{2max} dar. Die VO_{2max} kann also nur als Näherungswert angesehen werden, weist jedoch für große Studien eine ausreichende Korrelation mit der tatsächlichen VO_{2max} auf.

Zudem werden in der Literatur noch weitere Formeln für die Berechnung der VO_{2max} aus dem PACER-Testergebnis beschrieben. Allerdings gibt es einige Unterschiede in Testaufbau und anschließender Berechnung. So liegt den Berechnungen des

ursprünglichen Lauftests von Léger *et al.*, 1988 eine Startgeschwindigkeit von 8,5 km/h zu Grunde, während der in dieser Untersuchung angewandte Test mit 8,0 km/h beginnt. Folglich liefert die dort verwendete Formel keine ausreichend zuverlässigen Werte. Ein weiteres Problem stellt der Eingang des Testergebnisses in die Formel dar. Dabei gibt es im Grunde zwei Vorgehensweisen: Léger *et al.*, 1988 und Barnett *et al.*, 1993 verwenden in ihren Formeln die erreichte Geschwindigkeit, während Mahar *et al.*, 2011 die Eingabe der gelaufenen Rundenzahl einsetzen. Für erstere Variante werden wiederum keine einheitlichen Startgeschwindigkeiten verwendet. Weiter wird die Geschwindigkeit im Test mit steigenden Levels und nicht mit der Rundenzahl erhöht. Ein Teilnehmer, der den Test zu Beginn eines bestimmten Levels beendet, hätte somit die gleiche VO_{2max} wie ein Teilnehmer, der zum Ende des Levels herausfällt, obwohl er die Geschwindigkeit länger halten konnte. So erscheinen Berechnungsformeln, denen die Rundenzahl zu Grunde liegen zuverlässiger und genauer. Für die vorliegende Arbeit wurde die Formel von Mahar *et al.*, 2011 als die am besten geeignete bewertet, da sie in den genannten Punkten mit dem verwendeten Test übereinstimmt und eine gute Korrelation ($r=0,75$) mit den gemessenen VO_{2max} -Werten liefert.

6. Zusammenfassung

Die vorgelegte Studie untersuchte die Intima-Media-Dicke (IMT) und Intima-Media-Rauheit (IMR) bei 729 Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 bis 17 Jahren. Es wurden Normdaten für die mittlere IMT (Avg-IMT) und IMR ermittelt. Ferner wurde untersucht, in welchem Zusammenhang anthropometrische Daten sowie sportliche Ausdauer zu IMT und IMR stehen.

Bei allen Probanden wurde die *A. carotis* mittels Ultraschall in einer drei Herzzyklen langen Videosequenz aufgezeichnet. Danach konnten die Parameter Avg-IMT und IMR mit dem semiautomatischen Analyseprogramm "DYARA" vermessen werden. Zudem wurden anthropometrische Daten, sowie die sportliche Ausdauer ermittelt. Es konnten zunächst Normdaten abhängig von Geschlecht und Alter berechnet werden. Anschließend folgte die Analyse des Einflusses von Alter, Körpergröße, BMI, Blutdruck und sportlicher Ausdauerleistung auf Avg-IMT und IMR. Hierfür wurden die Probanden in Gruppen eingeteilt, die sich auf die Perzentilplatzierung des jeweiligen Parameters bezogen. Über Gruppenvergleiche und weitere statistische Analysen wurde die Aussagekraft der Parameter in Hinblick auf die ermittelten kardiovaskulären Risikofaktoren überprüft.

Den hier vorgestellten Normdaten für die IMT liegt erstmals der robuste Parameter Avg-IMT zu Grunde. Durch den Einbezug von mehr als 200 Messzeitpunkten während Diastole und Systole gibt dieser Wert besonders gut über die tatsächliche Dicke der Intima-Media Schicht Auskunft. In bisherigen Normwert-Studien wurden meist systolische oder diastolische Werte verwendet. Diese sind jedoch für Änderungen der Gefäßschicht während des Herzzyklus anfällig.

Erstmals konnten Normwerte für das Kindes- und Jugendalter für den Parameter IMR vorgestellt werden und in einem Normkollektiv ausgewertet werden.

Für die Avg-IMT wurde eine statistische Abhängigkeit von der Körpergröße gezeigt. Daraus folgt in Zusammenschau mit weiterer Literatur, dass bei der Interpretation der IMT-Werte zusätzlich auch die Körpergröße betrachtet werden sollte, um eine adäquate Beurteilung zu erzielen. Da die IMR keinen signifikanten Zusammenhang mit der Körpergröße zeigte, ist es nicht notwendig, diese in Relation zur Körpergröße zu setzen.

Es konnte in der durchgeführten Auswertung kein eindeutiger Zusammenhang zwischen IMT bzw. IMR und BMI gezeigt werden. Anders als in vorhergehenden Studien fiel der Vergleich der IMT zwischen adipösen und normalgewichtigen Probanden nicht signifikant aus. In einigen Vergleichen zeigte sich sogar die gegenläufige Tendenz, dass adipöse Probanden signifikant geringere IMT-Werte hatten als normalgewichtige. Auch die Korrelationsanalyse ergab keine weiteren Hinweise für einen klinisch verwertbaren Zusammenhang. Hier muss die Frage gestellt werden, welche Faktoren bei vorliegender Adipositas tatsächlich atherogen sind und inwieweit sich dies bereits im Kindes- und Jugendalter auswirkt.

Auch die Abhängigkeit der Parameter IMT und IMR vom Blutdruck konnte in der vorliegenden Arbeit nicht ausreichend belegt werden. Auf Grund der Methode von Blutdruck-Einmalmessungen im angegebenen Testsetting muss davon ausgegangen werden, dass einige falsch-hohe Werte im Sinne einer Weißkittelhypertonie zu werten sind. Die statistische Auswertung zeigte für beide Parameter keinen klinisch relevanten Zusammenhang. Hier sollte in einer weiterführenden Studie eine differenziertere Betrachtung bei Probanden mit diagnostizierter Hypertonie angestrebt werden.

Anhand der in dieser Studie vorgestellten Ergebnisse lässt sich jedoch zeigen, dass die IMR für die Beurteilung subklinischer Atherosklerose einen geeigneten Zusatzparameter zur IMT darstellt. So zeigt diese Arbeit, dass bei einer physiologischen Erhöhung der IMT, zum Beispiel bei sportlichen Probanden, die IMR eine wertvolle Zusatzinformation liefert: während die IMT bei sportlichen Probanden zum Teil signifikant höher lag als im normal- bzw. unsportlichen Kollektiv, verhielt sich die IMR gegenläufig und war signifikant geringer. Zudem zeigt die Korrelationsanalyse, dass die VO_{2max} signifikant negativ mit der IMR korreliert, also bei sportlichen Probanden geringer ist. Dies gibt Anlass zu vermuten, dass der Parameter IMR die nachgewiesene, protektive Wirkung des Sports besser anzeigt als die IMT. Während die IMT, wie hier beschrieben, anfällig für physiologische Prozesse der Arterienwand scheint, bleibt die IMR sensitiv für pathologische Atherosklerose und erfüllt damit ihren Zweck als Differenzierungsparameter bei diesen Probanden.

Literaturverzeichnis

- Abergel, E.; Linhart, A.; Chatellier, G.; Gariépy, J.; Ducardonnet, A.; Diebold, B.; Menard, J. (1998). Vascular and cardiac remodeling in world class professional cyclists. *Am Heart J*, 136 (5), S. 818–823.
- Andersen, L. B.; Harro, M.; Sardinha, L. B.; Froberg, K.; Ekelund, U.; Brage, S.; Anderssen, S. A. (2006). Physical activity and clustered cardiovascular risk in children: a cross-sectional study (The European Youth Heart Study). *Lancet*, 368 (9532), S. 299–304.
- Andersen, L. B.; Riddoch, C.; Kriemler, S.; Hills, A. (2011). Physical activity and cardiovascular risk factors in children. *Br J Sports Med*, 45 (11), S. 871–876.
- Baker, J.; Olsen, L.; Sorensen, T. (2007). Childhood Body-Mass Index and the Risk of Coronary Heart Disease in Adulthood. *N Engl J Med*, 357 (23), S. 2329–2337.
- Bandyopadhyay, A. (2011). Validity of 20 meter multi-stage shuttle run test for estimation of maximum oxygen uptake in male university students. *Indian J Physiol Pharmacol*, 55 (3), S. 221–226.
- Baquet, G.; Praagh, E.; Berthoin, S. (2003). Endurance Training and Aerobic Fitness in Young People. *Sports Medicine*, 33 (15), S. 1127–1143.
- Barnett, A.; Chan, L.; Lawrence, Y. S.; Bruce, I. C. (1993). A Preliminary Study of the 20-m Multistage Shuttle Run as a Predictor of Peak VO₂ in Hong Kong Chinese Students. *Pediatr Exerc Sci*, 5 (1), S. 42.
- Berenson, G. S.; Srinivasan, S. R.; Bao, W.; Newman, W. P., 3rd; Tracy, R. E.; Wattigney, W. A. (1998). Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*, 338 (23), S. 1650–1656.
- Böhm, B.; Hartmann, K.; Buck, M.; Oberhoffer, R. (2009). Sex differences of carotid intima-media thickness in healthy children and adolescents. *Atherosclerosis*, 206 (2), S. 458–463.

- Böhm, M. (2006). Herz und Koronarkreislauf. In: W. Siegenthaler und H. Blum: *Klinische Pathophysiologie*. 9. Aufl., S. 580–660. Stuttgart: Thieme.
- Boiarskaia, E. A.; Boscolo, M. S.; Zhu, W.; Mahar, M. T. (2011). Cross-Validation of an Equating Method Linking Aerobic FITNESSGRAM® Field Tests. *American Journal of Preventive Medicine*, 41 (4, Supplement 2), S. 124–130.
- Carr, M. C. (2004). Abdominal Obesity and Dyslipidemia in the Metabolic Syndrome: Importance of Type 2 Diabetes and Familial Combined Hyperlipidemia in Coronary Artery Disease Risk. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89 (6), S. 2601–2607.
- Carrel, A.; Bowser, J.; White, D.; Moberg, D. P.; Weaver, B.; Hisgen, J. *et al.* (2012). Standardized Childhood Fitness Percentiles Derived from School-Based Testing. *J Pediatr*, 161 (1), S. 120–124.
- Caspersen, C. J.; Powell, K. E.; Christenson, G. M. (1985). Physical Activity, Exercise, and Physical Fitness: Definitions and Distinctions for Health-Related Research. *Public Health Reports*, 100 (2), S. 126–131.
- Cheng, D. C.; Schmidt-Trucksäss, A. S.; Cheng, K.-S.; Burkardt, H. (2002). Using snakes to detect the intimal and adventitial layers of the common carotid artery wall in sonographic images. *Comput Methods Programs Biomed*, 67 (1), S. 27–37.
- Cheng, D. C.; Schmidt-Trucksäss, A. S.; Liu, C.-H.; Liu, S.-H. (2010). Automated Detection of the Arterial Inner Walls of the Common Carotid Artery Based on Dynamic B-Mode Signals. *Sensors*, 10 (12), S. 10601–10619.
- Cheng, D. C.; Billich, C.; Liu, S.-H.; Brunner, H.; Qiu, Y.-C.; Shen, Y.-L. *et al.* (2011). Automatic detection of the carotid artery boundary on cross-sectional MR image sequences using a circle model guided dynamic programming. *BioMed Eng OnLine*, 10 (1), S. 26.
- Cole, T. J.; Green, P. J. (1992). Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood. *Stat Med*, 11 (10), S. 1305–1319.

- Comerota, A. J.; Cranley, J. J.; Cook, S. E. (1981). Real-time B-mode carotid imaging in diagnosis of cerebrovascular disease. *Surgery*, 89 (6), S. 718–729.
- Cooper, K. H. (1968). A means of assessing maximal oxygen intake. Correlation between field and treadmill testing. *JAMA*, 203 (3), S. 201–204.
- Cooperberg, P. L.; Robertson, W. D.; Fry, P.; Sweeney, V. (1979). High resolution real time ultrasound of the carotid bifurcation. *J Clin Ultrasound*, 7 (1), S. 13–17.
- Dalla Pozza, R.; Beyerlein, A.; Thilmany, C.; Weissenbacher, C.; Netz, H.; Schmidt, H.; Bechtold, S. (2011). The effect of cardiovascular risk factors on the longitudinal evolution of the carotid intima medial thickness in children with type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*, 10, S. 53.
- Davis, P. H.; Dawson, J. D.; Riley, W. A.; Lauer, R. M. (2001). Carotid Intimal-Medial Thickness Is Related to Cardiovascular Risk Factors Measured From Childhood Through Middle Age: The Muscatine Study. *Circulation*, 104 (23), S. 2815–2819.
- Dawson, J. D.; Sonka, M.; Blecha, M. B.; Lin, W.; Davis, P. H. (2009). Risk Factors Associated With Aortic and Carotid Intima-Media Thickness in Adolescents and Young Adults. *Journal of the American College of Cardiology*, 53 (24), S. 2273–2279.
- Dencker, M.; Thorsson, O.; Karlsson, M. K.; Lindén, C.; Wollmer, P.; Andersen, L. B. (2012). Aerobic fitness related to cardiovascular risk factors in young children. *Eur J Pediatr*, 171 (4), S. 705–710.
- Doyon, A.; Kracht, D.; Bayazit, A. K.; Deveci, M.; Duzova, A.; Krmar, R. T. *et al.* (2013). Carotid Artery Intima-Media Thickness and Distensibility in Children and Adolescents: Reference Values and Role of Body Dimensions. *Hypertension*, 62 (3), S. 550–556.
- Dratva, J.; Probst-Hensch, N.; Schmidt-Trucksäss, A. S.; Caviezel, S.; Groot, E. de; Bettschart, R. *et al.* (2013). Atherogenesis in youth – Early consequence of adolescent smoking. *Atherosclerosis*, 230 (2), S. 304–309.

- Ekelund, U. (2012). Moderate to Vigorous Physical Activity and Sedentary Time and Cardiometabolic Risk Factors in Children and Adolescents. *JAMA*, 307 (7), S. 704.
- Esco, M. R.; Olson, M. S.; Williford, H. N.; Mugu, E. M.; Bloomquist, B. E.; McHugh, A. N. (2012). Crossvalidation of two heart rate-based equations for predicting VO₂max in white and black men. *J Strength Cond Res*, 26 (7), S. 1920–1927.
- Espeland, M. A.; Hoen, H.; Byington, R.; Howard, G.; Riley, W. A.; Furberg, C. D. (1994). Spatial distribution of carotid intimal-medial thickness as measured by B-mode ultrasonography. *Stroke*, 25 (9), S. 1812–1819.
- Farpour-Lambert, N. J.; Aggoun, Y.; Marchand, L. M.; Martin, X. E.; Herrmann, F. R.; Beghetti, M. (2009). Physical Activity Reduces Systemic Blood Pressure and Improves Early Markers of Atherosclerosis in Pre-Pubertal Obese Children. *Journal of the American College of Cardiology*, 54 (25), S. 2396–2406.
- Flechtner-Mors, M.; Thamm, M.; Rosario, A. S.; Goldapp, C.; Hoffmeister, U.; Mann, R. *et al.* (2011). Hypertonie, Dyslipoproteinämie und BMI-Kategorie charakterisieren das kardiovaskuläre Risiko bei übergewichtigen oder adipösen Kindern und Jugendlichen: Daten der BZgA-Beobachtungsstudie (EvAKuJ-Projekt) und der KiGGS-Studie. *Klin Padiatr*, 223 (07), S. 445–449.
- Freedman, D. S.; Serdula, M. K.; Srinivasan, S. R.; Berenson, G. S. (1999). Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr*, 69 (2), S. 308–317.
- Freedman, D. S.; Dietz, W. H.; Tang, R.; Mensah, G. A.; Bond, M. G.; Urbina, E. M. *et al.* (2003). The relation of obesity throughout life to carotid intima-media thickness in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 28 (1), S. 159–166.
- Gando, Y.; Yamamoto, K.; Kawano, H.; Murakami, H.; Ohmori, Y.; Kawakami, R. *et al.* (2011). Attenuated age-related carotid arterial remodeling in adults with a high level of cardiorespiratory fitness. *J Atheroscler Thromb*, 18 (3), S. 248–254.

- Graf, I. M.; Schreuder, F.; Hameleers, J. M.; Mess, W. H.; Reneman, R. S.; Hoeks, A. P.G. (2009). Wall Irregularity Rather Than Intima-Media Thickness is Associated with Nearby Atherosclerosis. *Ultrasound Med Biol*, 35 (6), S. 955–961.
- Hacihamdioğlu, B.; Okutan, V.; Yozgat, Y.; Yildirim, D.; Kocaoğlu, M.; Lenk, M. K.; Ozcan, O. (2011). Abdominal obesity is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in obese children. *Turk J Pediatr*, 53 (1), S. 48–54.
- Haller, C.; Schulz, J.; Schmidt-Trucksäss, A. S.; Burkardt, H.; Schmitz, D.; Dickhuth, H-H; Sandrock, M. (2007). Sequential based analysis of Intima-Media Thickness (IMT) in common carotid artery studies. *Atherosclerosis*, 195 (2), S. e203-9.
- Hirschler, V.; Aranda, C.; Calcagno, M. L.; Maccalini, G.; Jadzinsky, M. (2005). Can waist circumference identify children with the metabolic syndrome? *Arch Pediatr Adolesc Med*, 159 (8), S. 740–744.
- Hofmann, A.; Walter, H. (1989). The Association between Physical Fitness and Cardiovascular Disease Risk Factors in Children in a Five-Year Follow-up Study. *Int J Epidemiol*, 18 (4), S. 830–835.
- Iannuzzi, A.; Licenziati, M. R.; Acampora, C.; Salvatore, V.; Auriemma, L.; Romano, M. L. *et al.* (2004). Increased carotid intima-media thickness and stiffness in obese children. *Diabetes Care*, 27 (10), S. 2506–2508.
- Ishizu, T.; Ishimitsu, T.; Kamiya, H.; Seo, Y.; Moriyama, N.; Obara, K. *et al.* (2002). The correlation of irregularities in carotid arterial intima-media thickness with coronary artery disease. *Heart Vessels*, 17 (1), S. 1–6.
- Ishizu, T.; Ishimitsu, T.; Yanagi, H.; Seo, Y.; Obara, K.; Moriyama, N. *et al.* (2004). Effect of age on carotid arterial intima-media thickness in childhood. *Heart Vessels*, 19 (4).
- James, E. M.; Earnest, F., 4th.; Forbes, G. S.; Reese, D. F.; Houser, O. W.; Folger, W. N. (1982). High-resolution dynamic ultrasound imaging of the carotid bifurcation: a prospective evaluation. *Radiology*, 144 (4), S. 853–858.

- Janssen, I.; Leblanc, A. G. (2010). Systematic review of the health benefits of physical activity and fitness in school-aged children and youth. *Int J Behav Nutr Phys Act*, 7, S. 40.
- Järvisalo, M. J.; Jartti, L.; Nanto-Salonen, K.; Irjala, K.; Rönnemaa, T.; Hartiala, J. J. *et al.* (2001). Increased aortic intima-media thickness: a marker of preclinical atherosclerosis in high-risk children. *Circulation*, 104 (24), S. 2943–2947.
- Järvisalo, M. J.; Putto-Laurila, A.; Jartti, L.; Lehtimäki, T.; Solakivi, T.; Rönnemaa, T.; Raitakari, O. T. (2002). Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Diabetes*, 51 (2), S. 493–498.
- Jourdan, C.; Wuhl, E.; Litwin, M.; Fahr, K.; Trelewicz, J.; Jobs, K. *et al.* (2005). Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens*, 23 (9), S. 1707–1715.
- Juonala, M.; Magnussen, C. G.; Venn, A.; Dwyer, T.; Burns, T. L.; Davis, P. H. *et al.* (2010). Influence of Age on Associations Between Childhood Risk Factors and Carotid Intima-Media Thickness in Adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study, the Childhood Determinants of Adult Health Study, the Bogalusa Heart Study, and the Muscatine Study for the International Childhood Cardiovascular Cohort (i3C) Consortium. *Circulation*, 122 (24), S. 2514–2520.
- Juonala, M.; Magnussen, C. G.; Berenson, G. S.; Venn, A.; Burns, T. L.; Sabin, M. A. *et al.* (2011). Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. *N Engl J Med*, 365 (20), S. 1876–1885.
- Kettner, S.; Wirt, T.; Fischbach, N.; Kobel, S.; Kesztyüs, D.; Schreiber, A. *et al.* (2012). Handlungsbedarf zur Förderung körperlicher Aktivität im Kindesalter in Deutschland. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 63 (4), S. 94101.
- Kromeyer-Hauschild, K.; Wabitsch, M.; Kunze, D.; Geller, F.; Geiß, H.C.; Hesse, V. *et al.* (2001). Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 149 (8), S. 807–818.

- Kromeyer-Hauschild, K.; Dortschy, R.; Stolzenberg, H.; Neuhauser, H. K.; Rosario, A. S. (2011). Nationally representative waist circumference percentiles in German adolescents aged 11.0–18.0 years. *Int J Ped Obes*, 6 (2-2), S. e129.
- Krug, S.; Jekauc, D.; Poethko-Müller, C.; Woll, A.; Schlaud, M. (2012). Zum Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Gesundheit bei Kindern und Jugendlichen. *Bundesgesundheitsbl. Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz*, 55 (1), S. 111–120.
- Kurth, B.-M.; Schaffrath Rosario, A. (2007). Die Verbreitung von Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl. Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz*, 50 (5-6), S. 736–743.
- Lande, M. B.; Carson, N. L.; Roy, J.; Meagher, C. C. (2006). Effects of Childhood Primary Hypertension on Carotid Intima Media Thickness: A Matched Controlled Study. *Hypertension*, 48 (1), S. 40–44.
- Léger, L. A.; Lambert, J. (1982). A maximal multistage 20-m shuttle run test to predict VO₂ max. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 49 (1), S. 1–12.
- Léger, L. A.; Mercier, D.; Gadoury, C.; Lambert, J. (1988). The multistage 20 metre shuttle run test for aerobic fitness. *J Sports Sci*, 6 (2), S. 93–101.
- Li, S.; Chen, W.; Srinivasan, S. R.; Bond, M. G.; Tang, R.; Urbina, E. M.; Berenson, G. S. (2003). Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA*, 290 (17), S. 2271–2276.
- Litwin, M.; Trelewicz, J.; Wawer, Z.; Antoniewicz, J.; Wierzbička, A.; Rajszyś, P.; Grenda, R. (2004). Intima-media thickness and arterial elasticity in hypertensive children: controlled study. *Pediatr Nephrol*, 19 (7), S. 767–774.
- Liu, N. Y.; Plowman, S. A.; Looney, M. A. (1992). The reliability and validity of the 20-meter shuttle test in American students 12 to 15 years old. *Res Q Exerc Sport*, 63 (4), S. 360–365.

- Lorenz, M. W.; Kegler, S. von; Steinmetz, H.; Markus, H. S.; Sitzer, M. (2006). Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke*, 37 (1), S. 87–92.
- Lorenz, M. W.; Markus, H. S.; Bots, M. L.; Rosvall, M.; Sitzer, M. (2007). Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*, 115 (4), S. 459–467.
- Ludwig, M.; Petzinger-Kruthoff, A. v.; Buquoy v., M.; Stumpe, K. O. (2003). Intima-Media-Dicke der Karotisarterien: Früher Indikator für Arteriosklerose und therapeutischer Endpunkt. *Ultraschall Med*, 24 (3), S. 162–174.
- Mack, W. J.; LaBree, L.; Liu, C.-H.; Selzer, R. H.; Hodis, H. N. (2000). Correlations between measures of atherosclerosis change using carotid ultrasonography and coronary angiography. *Atherosclerosis*, 150 (2), S. 371–379.
- Maggio, A.; Aggoun, Y.; Martin, X. E.; Marchand, L. M.; Beghetti, M.; Farpour-Lambert, N. J. (2011). Long-term follow-up of cardiovascular risk factors after exercise training in obese children. *Int J Ped Obes*, 6 (2-2), S. e603.
- Mahar, M. T.; Welk, G. J.; Rowe, D. A.; Crofts D.J.; McIver, K. L. (2006). Development and validation of a regression model to estimate VO₂peak from PACER 20-m shuttle run performance. *Journal of Physical Activity and Health*, 3 (SUPP/2), S. 34–46.
- Mahar, M. T.; Guerieri, A. M.; Hanna, M. S.; Kemble, C. D. (2011). Estimation of Aerobic Fitness from 20-m Multistage Shuttle Run Test Performance. *American Journal of Preventive Medicine*, 41 (4, Supplement 2), S. S117 - S123.
- Maher, V.; O'Dowd, M.; Carey, M.; Markham, C.; Byrne, A.; Hand, E.; McInerney, D. (2009). Association of central obesity with early Carotid intima-media thickening is independent of that from other risk factors. *Int J Obes*, 33 (1), S. 136–143.
- Maibäurl, H. (2010). Leistungsphysiologie. In: R. Klinke, H.-C. Pape, A. Kurtz und S. Silbernagl: *Physiologie*. 6. Aufl., S. 595–622. Stuttgart, New York: Thieme.

- Mayet, J.; Stanton, A. V.; Chapman, N.; Foale, R. A.; Hughes, A. D.; Thom, S. A. M. (2002). Is Carotid Artery Intima-Media Thickening a Reliable Marker of Early Atherosclerosis? *Eur J Cardiovascular Prev Rehabil*, 9 (2), S. 77–81.
- McGill, H. C.; McMahan, C. A.; Gidding, S. S. (2008). Preventing Heart Disease in the 21st Century: Implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Study. *Circulation*, 117 (9), S. 1216–1227.
- Menees, S.; Zhang, D.; Le, J.; Chen, J.; Raghuveer, G. (2010). Variations in Carotid Artery Intima–Media Thickness during the Cardiac Cycle in Children. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 23 (1), S. 58–63.
- Messiah, S. E.; Arheart, K. L.; Natale, R. A.; Hlaing, W. M.; Lipshultz, S. E.; Miller, T. L. (2011). BMI, Waist Circumference, and Selected Cardiovascular Disease Risk Factors Among Preschool-Age Children. *Obesity*, 20 (9), S. 1942–1949.
- Meyer, A. A. (2006). Impaired Flow-Mediated Vasodilation, Carotid Artery Intima-Media Thickening, and Elevated Endothelial Plasma Markers in Obese Children: The Impact of Cardiovascular Risk Factors. *Pediatrics*, 117 (5), S. 1560–1567.
- Meyer, A. A.; Kundt, G.; Lenschow, U.; Schuff-Werner, P.; Kienast, W. (2006). Improvement of early vascular changes and cardiovascular risk factors in obese children after a six-month exercise program. *J Am Coll Cardiol*, 48 (9), S. 1865–1870.
- Meyer, P.; Strobel, M. (Hg.) (2008). Intima-Media-Dicke-Messung. Methodenanalyse, Anwendung, Patientennutzen. Berlin: Med.-Wiss. Verl.-Ges.
- Meyer, T.; Kindermann, W. (1999). Die maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max). *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, 50 (9), S. 285–286.
- Mittelman, S. D.; Gilsanz, P.; Mo, A. O.; Wood, J.; Dorey, F.; Gilsanz, V. (2010). Adiposity Predicts Carotid Intima-Media Thickness in Healthy Children and Adolescents. *J Pediatr*, 156 (4), S. 592–597.e2.
- Moreno, L. A.; Pineda, I.; Rodríguez, G.; Fleta, J.; Sarría, A.; Bueno, M. (2002). Waist circumference for the screening of the metabolic syndrome in children. *Acta Paediatr*, 91 (12), S. 1307–1312.

- Morrison, K. M.; Dyal, L.; Conner, W.; Helden, E.; Newkirk, L.; Yusuf, S.; Lonn, E. (2010). Cardiovascular risk factors and non-invasive assessment of subclinical atherosclerosis in youth. *Atherosclerosis*, 208 (2), S. 501–505.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents (2004). The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*, 114 (2 Suppl 4th Report), S. 555–576.
- Neuhauser, H. K.; Thamm, M.; Ellert, U.; Hense, H. W.; Rosario, A. S. (2011). Blood Pressure Percentiles by Age and Height From Nonoverweight Children and Adolescents in Germany. *Pediatrics*, 127 (4), S. e978.
- O'Leary, D. H.; Polak, J. F.; Kronmal, R. A.; Manolio, T. A.; Burke, G. L.; Wolfson, S. K. (1999). Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*, 340 (1), S. 14–22.
- Oren, A.; Vos, L. E.; Uiterwaal, C. S. P. M.; Gorissen, W. H. M.; Grobbee, D. E.; Bots, M. L. (2003). Change in body mass index from adolescence to young adulthood and increased carotid intima-media thickness at 28 years of age: The Atherosclerosis Risk in Young Adults study. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 27 (11), S. 1383–1390.
- Ozcetin, M.; Celikyay, Z. R. Y.; Celik, A.; Yilmaz, R.; Yerli, Y.; Erkorkmaz, U. (2012). The importance of carotid artery stiffness and increased intima-media thickness in obese children. *S Afr Med J*, 102 (5), S. 295–299.
- Park, J.-H.; Miyashita, M.; Kwon, Y.-C.; Park, H.-T.; Kim, E.-H.; Park, J.-K. *et al.* (2012). A 12-week after-school physical activity programme improves endothelial cell function in overweight and obese children: a randomised controlled study. *BMC Pediatr*, 12 (1), S. 111.
- Pignoli, P.; Tremoli, E.; Poli, A.; Oreste, P.; Paoletti, R. (1986). Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*, 74 (6), S. 1399–1406.

- Poli, A.; Tremoli, E.; Colombo, A.; Sirtori, M.; Pignoli, P.; Paoletti, R. (1988). Ultrasonographic measurement of the common carotid artery wall thickness in hypercholesterolemic patients. A new model for the quantitation and follow-up of preclinical atherosclerosis in living human subjects. *Atherosclerosis*, 70 (3), S. 253–261.
- Raitakari, O. T.; Juonala, M.; Kähönen, M.; Taittonen, L.; Laitinen, T.; Mäki-Torkko, N. *et al.* (2003). Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA*, 290 (17), S. 2277–2283.
- Reinehr, T.; Kiess, W.; Sousa, G. de; Stoffel-Wagner, B.; Wunsch, R. (2006). Intima media thickness in childhood obesity. *Metabolism*, 55 (1), S. 113–118.
- Riede, U. N.; Freudenberg, N. (2008). Kreislauf: Leitungssystem. Arterien. In: U. N. Riede, N. Freudenberg und M. Werner: *Basiswissen Allgemeine und Spezielle Pathologie*. 1. Aufl., S. 203–212. Berlin: Springer Berlin.
- Riggio, S.; Mandraffino, G.; Sardo, M. A.; Iudicello, R.; Camarda, N.; Imbalzano, E. *et al.* (2010). Pulse wave velocity and augmentation index, but not intima-media thickness, are early indicators of vascular damage in hypercholesterolemic children. *Eur J Clin Invest*, 40 (3), S. 250–257.
- Rizzo, N. S.; Ruiz, J. R.; Hurtig-Wennlöf, A.; Ortega, F. B.; Sjöström, Mi. (2007). Relationship of physical activity, fitness, and fatness with clustered metabolic risk in children and adolescents: the European youth heart study. *J Pediatr*, 150 (4), S. 388–394.
- Robert Koch-Institut (Hg.) (2013). Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS). Unter Mitarbeit von H. K. Neuhauser, A. Schienkiewitz, A. Schaffrath Rosario, R. Dortschy und B.-M. Kurth. 2. erweiterte Auflage 2013. Berlin: RKI. Abgerufen am 19.09.2013. Online verfügbar unter: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KiGGS_Referenzperzentile.pdf?__blob=publicationFile/.

- Robert Koch-Institut; Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (Hg.) (2008). Erkennen - Bewerten - Handeln: Zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Berlin: RKI.
- Ross, R. (1999). Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 340 (2), S. 115–126.
- Ross, R.; Glomset, J.; Harker, L. (1977). Response to Injury and Atherogenesis. *Am J Pathol*, 86 (3), S. 675–684.
- Rowland, T. W.; Cunningham, L. N. (1992). Oxygen uptake plateau during maximal treadmill exercise in children. *Chest*, 101 (2), S. 485–489.
- Sandrock, M.; Cheng, D. C.; Schmitz, D.; Schmidt-Trucksäss, A. S. (2002). Quantification of the wall inhomogeneity in B-mode sonographic images of the carotid artery. *J Ultrasound Med*, 21 (12), S. 1395–1404.
- Sandrock, M.; Schulze, C.; Schmitz, D.; Dickhuth, H-H; Schmidt-Trucksäss, A. S. (2008). Physical activity throughout life reduces the atherosclerotic wall process in the carotid artery. *Br J Sports Med*, 42 (10), S. 839–844.
- Santhiyakumari, N.; Madheswaran, M. (2008). Non-invasive evaluation of carotid artery wall thickness using improved dynamic programming technique. *SIViP*, 2 (2), S. 183–193.
- Sass, C.; Herbeth, B.; Chapet, O.; Siest, G.; Visvikis, S.; Zannad, F. (1998). Intima-media thickness and diameter of carotid and femoral arteries in children, adolescents and adults from the Stanislas cohort: effect of age, sex, anthropometry and blood pressure. *J Hypertens*, 16 (11), S. 1593–1602.
- Schaffrath Rosario, A.; Schienkiewitz, A.; Neuhauser, H. K. (2011). German height references for children aged 0 to under 18 years compared to WHO and CDC growth charts. *Ann Hum Biol*, 38 (2), S. 121–130.
- Schiel, R.; Beltschikow, W.; Radón, S.; Kramer, G.; Perenthaler, T.; Stein, G. (2007). Increased carotid intima-media thickness and associations with cardiovascular risk factors in obese and overweight children and adolescents. *Eur J Med Res*, 12 (10), S. 503–508.

- Schmidt-Trucksäss, A. S.; Grathwohl, D.; Frey, I.; Schmid, A.; Boragk, R.; Upmeier, C. *et al.* (1999). Relation of leisure-time physical activity to structural and functional arterial properties of the common carotid artery in male subjects. *Atherosclerosis*, *145* (1), S. 107–114.
- Schmidt-Trucksäss, A. S.; Cheng, D. C.; Sandrock, M.; Schulte-Mönting, J.; Rauramaa, R.; Huonker, M.; Burkardt, H. (2001). Computerized analysing system using the active contour in ultrasound measurement of carotid artery intima-media thickness. *Clin Physiol*, *21* (5), S. 561–569.
- Schmidt-Trucksäss, A. S.; Sandrock, M.; Cheng, D. C.; Müller, H.-M.; Baumstark, M. W.; Rauramaa, R. *et al.* (2003). Quantitative measurement of carotid intima-media roughness--effect of age and manifest coronary artery disease. *Atherosclerosis*, *166* (1), S. 57–65.
- Schünke, M.; Schulte, E.; Schumacher, U. (2007). Prometheus Lernatlas der Anatomie. Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem. 2., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme.
- Schwab, K. O.; Schmidt-Trucksäss, A. S.; Krebs, A.; Krebs, K.; März, W.; Doerfer, J. *et al.* (2005). Risikofaktoren für eine Atherosklerose bei Kindern und Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mellitus. *Pädiatrische Praxis*, *66* (2), S. 273–283.
- Schwab, K. O.; Doerfer, J.; Hecker, W.; Grulich-Henn, J.; Wiemann, D.; Kordonouri, O. *et al.* (2006). Spectrum and prevalence of atherogenic risk factors in 27,358 children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: cross-sectional data from the German diabetes documentation and quality management system (DPV). *Diabetes Care*, *29* (2), S. 218–225.
- Scott, S. N.; Thompson, D. L.; Coe, D. P. (2013). The Ability of the PACER to Elicit Peak Exercise Response in Youth. *Med Sci Sports Exerc.*
- Singh, T. P.; Groehn, H.; Kazmers, A. (2003). Vascular function and carotid intimal-medial thickness in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of the American College of Cardiology*, *41* (4), S. 661–665.

- Snijder, M. (2005). What aspects of body fat are particularly hazardous and how do we measure them? *Int J Epidemiol*, 35 (1), S. 83–92.
- Solberg, L. A.; Eggen, D. A. (1971). Localization and Sequence of Development of Atherosclerotic Lesions in the Carotid and Vertebral Arteries. *Circulation*, 43 (5), S. 711–724.
- Stabouli, S.; Kotsis, V.; Karagianni, C.; Zakopoulos, N.; Konstantopoulos, A. (2012). Blood pressure and carotid artery intima-media thickness in children and adolescents: the role of obesity. *Hellenic J Cardiol*, 53 (1), S. 41–47.
- Starker, A.; Lampert, T.; Worth, A.; Oberger, J.; Kahl, H.; Bös, K. (2007). Motorische Leistungsfähigkeit. *Bundesgesundheitsbl. Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz*, 50 (5-6), S. 775–783.
- Strydom, H. C. (2000). Natural History and Histological Classification of Atherosclerotic Lesions. An Update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20 (5), S. 1177–1178.
- Strydom, H. C.; Chandler, A. B.; Glagov, S.; Guyton, J. R.; Insull, W., Jr.; Rosenfeld, M. E. *et al.* (1994). A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*, 89 (5), S. 2462–2478.
- Strydom, H. C.; Chandler, A. B.; Dinsmore, R. E.; Fuster, V.; Glagov, S.; Insull, W., Jr. *et al.* (1995). 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. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 15 (9), S. 1512–1531.
- Statistisches Bundesamt (2012). Todesursachen in Deutschland - Fachserie 12 Reihe 4 - 2011. Abgerufen am 19.09.2013. Online verfügbar unter:
https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400117004.pdf?__blob=publicationFile/.

- Stein, J. H.; Korcarz, C. E.; Hurst, R. T.; Lonn, E.; Kendall, C. B.; Mohler, E. R. *et al.* (2008). Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 21 (2), S. 93–111.
- Stone, E. J.; McKenzie, T. L.; Welk, G. J.; Booth, M. L. (1998). Effects of Physical Activity Interventions in Youth. Review and Synthesis. *American Journal of Preventive Medicine*, 15 (4), S. 298–315.
- Sugo, A.; Nakajima, S.; Kurata, T.; Mokuno, H.; Daida, H.; Yamaguchi, H. (1997). Ultrasonographic assessment of carotid atherosclerosis emphasizing the variety of intimal-medial thickness and the relationship with coronary risk factors. *J Cardiol*, 30 (6), S. 321–329.
- Terwey B.; Gahbauer, H.; Montemayor, M.; Proussalis, A.; Zöllner, G. (1984). Die B-Bild-Sonographie der Karotisbifurkation. *Ultraschall Med* (5), S. 190–201.
- Teynor, A.; Caviezel, S.; Dratva, J.; Künzli, N.; Schmidt-Trucksäss, A. S. (2012). An Automated, Interactive Analysis System for Ultrasound Sequences of the Common Carotid Artery. *Ultrasound Med Biol*, 38 (8), S. 1440–1450.
- Thijssen, D. H. J.; Cable, N. T.; Green, D. J. (2012). Impact of exercise training on arterial wall thickness in humans. *Clin Sci*, 122 (7), S. 311–322.
- Touboul, P.-J.; Prati, P.; Scarabin, P. Y.; Adrai, V.; Thibout, E.; Ducimetière, P. (1992). Use of monitoring software to improve the measurement of carotid wall thickness by B-mode imaging. *J Hypertens Suppl*, 10 (5), S. S37-41.
- Touboul, P.-J.; Hennerici, M. G.; Meairs, S.; Adams, H.; Amarenco, P.; Bornstein, N. *et al.* (2007). Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis*, 23 (1), S. 75–80.

- Tounian, P.; Aggoun, Y.; Dubern, B.; Varille, V.; Guy-Grand, B.; Sidi, D. *et al.* (2001). Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet*, 358 (9291), S. 1400–1404.
- Trigona, B.; Aggoun, Y.; Maggio, A.; Martin, X. E.; Marchand, L. M.; Beghetti, M.; Farpour-Lambert, N. J. (2010). Preclinical noninvasive markers of atherosclerosis in children and adolescents with type 1 diabetes are influenced by physical activity. *J Pediatr*, 157 (4), S. 533–539.
- Volz-Zang, C. (2006). Arteriosklerose bei Kindern - keine Seltenheit. Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes besonders gefährdet. *Pädiatrix* (4), S. 8–12.
- Voss, C.; Sandercock, G. (2009). Does the twenty meter shuttle-run test elicit maximal effort in 11- to 16-year-olds? *Pediatr Exerc Sci*, 21 (1), S. 55–62.
- Wabitsch, M.; Kunze, D. (2012). Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter. Unter Mitarbeit von A. Moß. Hg. v. Deutsche Adipositasgesellschaft.
- Welk, G. J.; Meredith, M. D. (2010). Fitnessgram/activitygram. Test administration manual. 4. Aufl. Champaign, IL: Human Kinetics.
- Wong, M.; Edelstein, J.; Wollman, J.; Bond, M. G. (1993). Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall. Verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 13 (4), S. 482–486.
- Woo, K. S.; Chook, P.; Yu, C. W.; Sung, R. Y. T.; Qiao, M.; Leung, S. S. F. *et al.* (2004). Overweight in children is associated with arterial endothelial dysfunction and intima-media thickening. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 28 (7), S. 852–857.
- World Health Organization (2010). Global recommendations on physical activity for health. Geneva, Switzerland: World Health Organization.

- World Health Organization (2011). Anteil der Kinder und Jugendlichen, die mindestens zwei Stunden pro Woche sportlich aktiv sind, nach Alter und Geschlecht im Jahr 2010. Statista. Abgerufen am 19.09.2013. Online verfügbar unter: <http://de.statista.com/statistik/daten/studie/218705/umfrage/Sportliche-Aktivitäten-von-Jugendlichen-nach-Alter-und-Geschlecht/>.
- Wunsch, R.; Sousa, G. de; Toschke, A. M.; Reinehr, T. (2006). Intima-Media Thickness in Obese Children Before and After Weight Loss. *Pediatrics*, 118 (6), S. 2334–2340.
- Zieske, A. W.; Malcom, G. T.; Strong, J. P. (2002). Natural history and risk factors of atherosclerosis in children and youth: the PDAY study. *Pediatr Pathol Mol Med*, 21 (2), S. 213–237.
- Zwiebel, W. J. (1982). High resolution B mode and Duplex carotid sonography. In: W. J. Zwiebel: *Introduction to vascular ultrasonography*, S. 103. New York: Grune & Stratton.

Danksagung

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Robert Dalla Pozza für die Überlassung des Themas und die hervorragende Unterstützung und Betreuung der Doktorarbeit.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Prof. h.c. Dr. h.c. Heinrich Netz, der das zu Grunde liegende Projekt „Sternstunden der Gesundheit“ und die Arbeit möglich machte.

Auch möchte ich Frau Prof. Dr. med. Renate Oberhoffer danken, die das Projekt „Sternstunden der Gesundheit“ möglich machte und mich einlud bei diesem mitzuarbeiten.

Herrn Prof. Dr. med. Arno Schmidt-Trucksäss danke ich für die Bereitstellung der Software DYARA und seine hilfreichen Ratschläge.

Mein besonderer Dank gilt allen Mitarbeitern des Projekts „Sternstunden der Gesundheit“ in Berchtesgaden, allen voran Frau Dipl.-Sportwiss. Heidi Weberruß und Herrn Dr. med. Ulrich Schatz, die die Datenerhebung möglich machten, mir mit Rat und Tat zur Seite standen und die Projektzeit zu einer sehr schönen machten.

Ebenso danke ich allen Kindern und Jugendlichen für ihre Teilnahme an dem Projekt „Sternstunden der Gesundheit“.

Schließlich danke ich meinen Eltern Dipl.-Bibl. Brigitta und Dr. med. Cornelius Pirzer sowie Linda Streit, M.A., die mich während Studium und Doktorarbeit stets unterstützten und für mich da waren.

Addendum Juni 2016

In der Literatur wird in den letzten Jahren eine anhaltende Debatte darüber geführt, welche Faktoren den Beginn der Atherosklerose im Kindes- und Jugendalter beeinflussen. Zudem wird diskutiert, mit welchen Methoden die zumeist subklinische Erscheinungsform der Volkskrankheit am zuverlässigsten detektiert und kontrolliert werden kann. Im Fokus der Forschung liegt dabei weiterhin die an der *Arteria carotis communis* bestimmte Intima-Media Dicke (IMT), die als nicht-invasiver und einfach zu bestimmender Parameter Auskunft über die Wandbeschaffenheit der großen Arterien gibt.

Das letzte Positionspapier der *European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation* bestätigt erneut, dass die IMT-Messung bei Erwachsenen mit kardiovaskulären Risikofaktoren beinahe die Anforderungen eines Surrogatparameters erfüllt. Dennoch wird herausgestellt, dass die IMT nur eine „geringe, jedoch signifikante unabhängige Vorhersagekraft für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse, verglichen mit etablierten Risiko-Scores“ zeigt. Die Autoren führen dies auf die, auch in unserer Untersuchung vermuteten, weiteren Einflüsse auf die Arterienwand zurück, die zu einer Verdickung führen können. Unklar bleibt, ob eine IMT-gestützte Therapie einen Nutzen zeigt. Die Verwendung als allgemeiner Screeningparameter wird deshalb abgelehnt. Zudem wird eine weitere Standardisierung der Untersuchungsmethode gefordert. (Vlachopoulos *et al.*, 2015)

Dies fordern auch Selamet Tierney *et al.*, 2015 in ihrer Arbeit, in der sie die hervorragende Reproduzierbarkeit der IMT-Messung auch für Kinder und Jugendliche herausstellen, wenn eine standardisierte Methodik angewandt wird.

In der Übersichtsarbeit für die *Association for European Paediatric Cardiology* von Dalla Pozza *et al.*, 2015, wird die Standardisierung für Kinder und Jugendliche weiter konkretisiert und es werden klare Richtlinien vorgeschlagen. Sie kommen trotz der noch zu beantwortenden Fragen bezüglich der Langzeitvorhersagekraft zu dem Schluss, dass die Evaluierung der IMT für Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko zu empfehlen ist. Außerdem wird gefordert, die Betrachtung der Arterienwand mittels

erweiterter Parameter weiter zu differenzieren, da sie die Aussagekraft erhöhen könnten.

Gegenstand der Forschung ist in diesem Zusammenhang weiterhin, welche Faktoren die Dicke des Intima-Media-Komplexes beeinflussen.

Außer Frage steht mittlerweile die altersspezifische Betrachtung getrennt für weibliche und männliche Patienten, da in den meisten Normdatenstudien signifikante Abweichungen festgestellt wurden. Diesen Unterschieden gingen Curcio *et al.*, 2016 weiter zu Grunde und konnten sie auf die verschiedenen Wachstums- und Entwicklungsvorgänge zurückführen und somit belegen, warum die IMT bei Jungen größer ist als bei Mädchen. Baroncini *et al.*, 2016 fanden zudem heraus, dass dieser Unterschied erst ab einem Alter von 10 Jahren besteht. Zuvor ist die IMT bei gesunden Kindern konstant. In unserer Studie konnten zwar keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede gefunden werden, die neu erschienen Ergebnisse bestätigen jedoch die gewählte Vorgehensweise der getrennten Betrachtung.

Für den Einfluss von Adipositas auf die IMT gibt es eine Reihe neuer Erkenntnisse. So fanden Su *et al.*, 2014 in ihrer Arbeit heraus, dass ein in der Kindheit hoher BMI mit einer höheren IMT im Erwachsenenalter zusammenhängt. Ebenso kommen Ruminska *et al.*, 2016 in einem Vergleich von adipösen und nicht-adipösen Kindern zu dem Schluss, dass Adipositas, einhergehend mit pathologischen Fettwerten und Bluthochdruck den atherosklerotischen Prozess im Kindesalter anstoßen. Melo *et al.*, 2015a kamen über eine multiple Regressionsanalyse zu dem Ergebnis, dass Adipositas im Vergleich zu sitzender Tätigkeit, Bewegung und Fitness den größten Einfluss auf die IMT hat. Allerdings wurde hier nicht der BMI, sondern das totale Körperfett als Bezugsgröße gewählt. Der Studie von Juonala *et al.*, 2016 mit australischen Kindern im Alter von 9-13 Jahren zufolge, ist das metabolische Syndrom im Kindesalter wiederum mit einer erhöhten IMT verbunden. Die Autoren führen die entstandene subklinische Atherosklerose auf die pro-inflammatorische Stoffwechsellage beim metabolischen Syndrom zurück. In ihrer Übersichtsarbeit kamen Park *et al.*, 2015 hingegen zu dem Ergebnis, dass Adipositas erst bei Jugendlichen zu IMT-Vergrößerung führt und Kinder davon noch nicht betroffen sind. Ebenso kritisieren Ayer *et al.*, 2015, dass die meisten Studien, die einen Zusammenhang zwischen BMI und IMT nachweisen mit älteren oder

sehr dicken Probanden durchgeführt wurden. Sie kommen zu dem Schluss, dass ein unabhängiger Zusammenhang bisher nicht belegt werden kann. Die weiterhin in der Literatur nicht umfassend nachgewiesene Korrelation zwischen BMI und IMT, die sich auch in der vorliegenden Arbeit nur inkonsistent zeigt, lässt erkennen, dass ein zusätzlicher Parameter, wie die IMR, von diagnostischem Nutzen sein kann, da sie eindeutigere Zusammenhänge zum BMI zeigt.

Die Datenlage zur Korrelation von Blutdruck und IMT spricht weiter für einen Zusammenhang von hohem Blutdruck und erhöhter IMT. So weisen die Ergebnisse von Ceponiene *et al.*, 2015 auf eine direkte Korrelation von systolischem Blutdruck und IMT hin. Die Autoren überprüften hier den Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren in der Kindheit (12-13 Jahre) und Atherosklerose im Erwachsenenalter (48-49 Jahre). Ebenso identifizierten Gazolla *et al.*, 2015 in ihrer Untersuchung mit 129 brasilianischen Kindern im Alter von 5 bis 10 Jahren, den systolischen Blutdruck neben dem BMI z-score als stärksten Prädiktor für eine erhöhte IMT. Im Gegensatz dazu konnten Phillips *et al.*, 2015 in einem Kollektiv von 106 Kindern keine erhöhte IMT bei Probanden mit erhöhten Blutdruckwerten feststellen. Auch in unserer Studie konnte keine solche Korrelation nachgewiesen werden. Dies liegt vermutlich an der wesentlich komplexeren Erfassung von tatsächlich hypertensiven Kindern und an den unterschiedlichen Methoden zur Bestimmung des Blutdrucks. So werden bei Gazolla *et al.*, 2015 und Ceponiene *et al.*, 2015, Mittelwerte aus drei Messungen im Abstand von etwa einer Minute verwendet, bei Phillips *et al.*, 2015 und in unserer Untersuchung jeweils nur Einzelwerte. Es lässt sich also schlussfolgern, dass eine Korrelation von Blutdruck und IMT vermutet werden kann. Inwieweit sich dies unabhängig bereits bei Kindern auswirkt sollte jedoch mit genauerer Methodik weiter untersucht werden.

Auch der Zusammenhang von sportlicher Ausdauerleistung und der IMT wurde weiter untersucht. Silva *et al.*, 2014 konnten eine inverse Korrelation zwischen VO_{2max} und IMT nachweisen. Die Bestimmung der VO_{2max} erfolgte hier über eine direkte Messung, allerdings wurden lediglich 35 Probanden im Alter von 10-16 Jahren untersucht und zusammengefasst, was die Aussagekraft schwächt. Für Kinder im Alter von 5 Jahren fanden Idris *et al.*, 2015 eine kleinere IMT bei den Kindern, die sportlich aktiver waren. Dies bezog sich jedoch vor allem auf Kinder mit gleichzeitig hohem BMI, was Fragen

bezüglich des kausalen Zusammenhangs aufwirft. Zudem war der Zusammenhang bei der Follow-Up-Untersuchung im Alter von 8 Jahren nicht mehr statistisch signifikant. Melo *et al.*, 2015b bestätigten eine inverse Korrelation bei 413 Kindern (11-12 Jahre) und legten Cut-off-Werte für die VO_{2max} vor, die eine erhöhte IMT vorhersagen. Diese können allerdings lediglich für die entsprechende kleine Altersgruppe angesetzt werden, da sich die VO_{2max} während des Wachstums ändert. Eine nähere Differenzierung wäre hier also wünschenswert gewesen. Dahingegen fanden Ried-Larsen *et al.*, 2013 in ihrer Querschnittsstudie (*European Youth Heart Study*) mit 336 Jugendlichen keine Assoziation von körperlicher Ausdauerleistung (gemessen über maximale Watt/kg in der Fahrradergometrie) oder körperlicher Aktivität (7 Tage Monitoring) und der IMT. In einer weiteren Auswertung, die aus dem gleichen Studienkollektiv entstanden ist, kommen Ried-Larsen *et al.*, 2015 sogar zu dem Ergebnis, dass körperliche Aktivität positiv mit der IMT korreliert und somit höhere IMT-Werte bei sportlich aktiven Probanden zu finden sind. Die Autoren vermuten deshalb, dass Sport die IMT durch Anpassungsprozesse erhöhen kann. Diese Vermutung ergibt sich auch aus den Beobachtungen in unserer Studie.

Es lässt sich schließen, dass auch die kürzlich erschienene Literatur eindeutige kausale Zusammenhänge von Einflussfaktoren auf die IMT vermissen lässt und es weiter einige Unklarheiten über die Aussagekraft der IMT als alleiniger Surrogatparameter für den beginnenden atherosklerotischen Prozess im Kindesalter gibt. Insgesamt zeigen zwar auch neuere große Studien den positiven Einfluss einer Risikofaktorreduktion auf die spätere IMT im Erwachsenenalter (Idris *et al.*, 2015), es ist weiterhin aber nicht zweifelsfrei nachgewiesen, dass die eindeutig als kardiovaskuläre Risikofaktoren identifizierten Faktoren wie hoher Blutdruck, BMI und geringe sportliche Aktivität einen unabhängigen Effekt auf die IMT haben. Zudem bleibt in der Diskussion, ob es auch physiologische Prozesse gibt, die eine IMT-Vergrößerung zur Folge haben, wie es die Daten von sehr sportlichen Kindern und Jugendlichen andeuten.

Abhilfe kann hierfür der vorgestellte Parameter IMR schaffen, der eine wichtige Zusatzinformation über die tatsächliche Beschaffenheit einer erhöhten IMT liefert und somit zur Differenzierung von pathologischen Prozessen beitragen kann.

Literaturverzeichnis

- Ayer, J.; Charakida, M.; Deanfield, J. E.; Celermajer, D. S. (2015). Lifetime risk: childhood obesity and cardiovascular risk. *European heart journal*, 36 (22), S. 1371–1376.
- Baroncini, L. A. V.; Sylvestre, L.; Pecoits Filho, R. (2016). Assessment of Intima-Media Thickness in Healthy Children Aged 1 to 15 Years. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 106 (4), S. 327–332.
- Ceponiene, I.; Klumbiene, J.; Tamuleviciute-Prasciene, E.; Motiejunaite, J.; Sakyte, E.; Ceponis, J. *et al.* (2015). Associations between risk factors in childhood (12-13 years) and adulthood (48-49 years) and subclinical atherosclerosis: the Kaunas Cardiovascular Risk Cohort Study. *BMC cardiovascular disorders*, 15, S. 89.
- Curcio, S.; Garcia-Espinosa, V.; Arana, M.; Farro, I.; Chiesa, P.; Giachetto, G. *et al.* (2016). Growing-Related Changes in Arterial Properties of Healthy Children, Adolescents, and Young Adults Nonexposed to Cardiovascular Risk Factors: Analysis of Gender-Related Differences. *International journal of hypertension*, 2016, S. 4982676.
- Dalla Pozza, R.; Ehringer-Schetitska, D.; Fritsch, P.; Jokinen, E.; Petropoulos, A.; Oberhoffer, R. (2015). Intima media thickness measurement in children: A statement from the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC) Working Group on Cardiovascular Prevention endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology. *Atherosclerosis*, 238 (2), S. 380–387.
- Gazolla, F. M.; Neves Bordallo, M. A.; Madeira, I. R.; de Miranda Carvalho, C. N.; Vieira Monteiro, A. M.; Pinheiro Rodrigues, N. C. *et al.* (2015). Association between cardiovascular risk factors and carotid intima-media thickness in prepubertal Brazilian children. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*, 28 (5-6), S. 579–587.
- Idris, N. S.; Evelein, A. M. V.; Geerts, C.; Sastroasmoro, S.; Grobbee, D. E.; Uiterwaal, C. (2015). Effect of physical activity on vascular characteristics in young children. *European journal of preventive cardiology*, 22 (5), S. 656–664.

- Juonala, M.; Singh, G. R.; Davison, B.; van Schilfgaarde, K.; Skilton, M. R.; Sabin, M. A. *et al.* (2016). Childhood metabolic syndrome, inflammation and carotid intima-media thickness. The Aboriginal Birth Cohort Study. *International journal of cardiology*, 203, S. 32–36.
- Melo, X.; Santa-Clara, H.; Pimenta, N. M.; Martins, S. S.; Minderico, C. S.; Fernhall, B.; Sardinha, L. B. (2015a). Intima-Media Thickness in 11- to 13-Year-Old Children: Variation Attributed to Sedentary Behavior, Physical Activity, Cardiorespiratory Fitness, and Waist Circumference. *Journal of physical activity & health*, 12 (5), S. 610–617.
- Melo, X.; Santa-Clara, H.; Santos, D. A.; Pimenta, N. M.; Minderico, C. S.; Fernhall, B.; Sardinha, L. B. (2015b). Linking cardiorespiratory fitness classification criteria to early subclinical atherosclerosis in children. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*, 40 (4), S. 386–392.
- Park, M. H.; Skow, A.; Matteis, S. de; Kessel, A. S.; Saxena, S.; Viner, R. M.; Kinra, S. (2015). Adiposity and carotid-intima media thickness in children and adolescents: a systematic review. *BMC pediatrics*, 15, S. 161.
- Phillips, A.; Chirico, D.; Coverdale, N. S.; Fitzgibbon, L. K.; Shoemaker, J. K.; Wade, T. J. *et al.* (2015). The association between arterial properties and blood pressure in children. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*, 40 (1), S. 72–78.
- Ried-Larsen, M.; Grontved, A.; Froberg, K.; Ekelund, U.; Andersen, L. B. (2013). Physical activity intensity and subclinical atherosclerosis in Danish adolescents: the European Youth Heart Study. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 23 (3), e168-77.
- Ried-Larsen, M.; Grontved, A.; Kristensen, P. L.; Froberg, K.; Andersen, L. B. (2015). Moderate-and-vigorous physical activity from adolescence to adulthood and subclinical atherosclerosis in adulthood: prospective observations from the European Youth Heart Study. *British journal of sports medicine*, 49 (2), S. 107–112.

- Ruminska, M.; Majcher, A.; Pyrzak, B.; Czerwonogrodzka-Senczyna, A.; Brzewski, M.; Demkow, U. (2016). Cardiovascular Risk Factors in Obese Children and Adolescents. *Advances in experimental medicine and biology*, 878, S. 39–47.
- Selamet Tierney, E. S.; Gauvreau, K.; Jaff, M. R.; Gal, D.; Nourse, S. E.; Trevey, S. *et al.* (2015). Carotid artery intima-media thickness measurements in the youth: reproducibility and technical considerations. *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*, 28 (3), S. 309–316.
- Silva, L. R.; Cavaglieri, C.; Lopes, W. A.; Pizzi, J.; Coelho-e-Silva, M. J. C.; Leite, N. (2014). Endothelial wall thickness, cardiorespiratory fitness and inflammatory markers in obese and non-obese adolescents. *Braz. J. Phys. Ther.*, 18 (1), S. 47–55.
- Su, T.-C.; Liao, C.-C.; Chien, K.-L.; Hsu, S. H.-J.; Sung, F.-C. (2014). An Overweight or Obese Status in Childhood Predicts Subclinical Atherosclerosis and Prehypertension/Hypertension in Young Adults. *JAT*, 21 (11), S. 1170–1182.
- Vlachopoulos, C.; Xaplanteris, P.; Aboyans, V.; Brodmann, M.; Cifkova, R.; Cosentino, F. *et al.* (2015). The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*, 241 (2), S. 507–532.

Eidesstattliche Versicherung

Pirzer Raphael

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema
Intima-Media-Dicke und Intima-Media-Rauheit bei oberbayrischen Kindern und Jugendlichen: neue Referenzwerte und Zusammenhang mit anthropometrischen Risikofaktoren sowie sportlicher Ausdauer

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Augsburg, 05.04.2017

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand