

The value of noncoronary atherosclerosis for identifying coronary
artery disease: Results of the Leipzig LIFE Heart Study

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von: Alexander Weissgerber
geboren am 19.01.1985 in Duschanbe

angefertigt an: Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und
Molekulare Diagnostik der Universität Leipzig

Betreuer: Prof. Dr. med. habil. Joachim Thiery

Mitbetreuer: Dr. med. Frank Beutner

Inhaltsverzeichnis:

Inhaltsverzeichnis.....	2
Vorbemerkung.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	5
I. Einleitung.....	6
1. Atherosklerose.....	7
1.1. Definition und Pathophysiologie.....	7
1.2. Risikofaktoren.....	8
2. Koronare Herzkrankheit.....	9
2.1. Stabile KHK.....	9
2.2. Akutes Koronarsyndrom (ACS).....	10
2.3. Plötzlicher Herztod.....	11
2.4. Diagnostik der koronaren Herzerkrankung.....	11
2.5. Dilemma der Diagnostik bei Verdacht auf eine stabile KHK.....	14
3. Assoziation von nicht-koronarer Atherosklerose und KHK.....	15
3.1. Intima-Media-Dicke (IMT).....	16
3.2. Karotisplaque und kardiales Risiko.....	16
3.3. Synopsis IMT – Plaque.....	16
3.4. Sonographie – die Domäne der peripheren Gefäßdiagnostik.....	17
II. Fragestellung.....	19
III. Publikation.....	20
IV. Supplement.....	31
V. Zusammenfassung der Arbeit.....	38
VI. Literaturverzeichnis.....	40
VII. Eigenständigkeitserklärung.....	45
VIII. Eigener wissenschaftlicher Beitrag zur Publikationspromotion.....	46
IX. Lebenslauf.....	50
X. Danksagung.....	51

Vorbemerkung

Für diese Dissertationsschrift wurde die Form der Publikationspromotion gewählt. In den eingefügten Originalpublikationen werden alle verwendeten Materialien und Methoden sowie die Ergebnisse beschrieben und ausführlich diskutiert.

Bibliographischer Nachweis der Publikation:

Weissgerber, A.; Scholz, M.; Teren, A.; Sandri, M.; Teupser, D.; Gielen, S.; Thiery, J.; Schuler, G.; Beutner, F. The value of noncoronary atherosclerosis for identifying coronary artery disease: results of the Leipzig LIFE Heart Study. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2016;105:172–181. doi: 10.1007/s00392-015-0900-x

Abkürzungsverzeichnis

ABI Ankle-brachial-index

ACC American college of cardiology

AHA American Heart Association

ACS Acute coronary syndrome

A.p. Angina pectoris

CACS Coronary artery calcium score

CT Computertomographie

EKG Elektrokardiogramm

FRS Framingham Risk Score

HDL High-density lipoprotein

IMT Intima-media-thickness

KHK Koronare Herzerkrankung

LDL Low-density lipoprotein

MACE major adverse cardiac events

MRT Magnet-Resonanz-Tomographie

NSTEMI Non-ST-elevation myocardial infarction

NYHA New York Heart Association

OR Odds ratio

PAVK Periphere arterielle Verschlusskrankheit

PET Positron emission tomography

SPECT Single-photon emission computed tomography

STEMI ST-elevation myocardial infarction

TXA2 Thromboxan A2

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathogenese und Ruptur der atheromatösen Plaque.....	8
Abbildung 2: Charakteristika der stabilen Angina pectoris und des ACS.....	11
Abbildung 3: Differentialdiagnose des akuten Koronarsyndroms.....	12
Abbildung 4: Prädiktiver Wert unterschiedlicher Modelle des Risk-Assessments (n. Patel)...	16

I. Einleitung

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind die häufigsten Ursachen für Morbidität und Mortalität weltweit¹. Jährlich versterben in der Europäischen Union etwa 1,9 Millionen Menschen an den Folgen einer Herz-Kreislauf-Erkrankung, das entspricht einem Anteil von 40% aller Todesfälle². Als wichtigster Kausalfaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind die Atherosklerose und ihre unterschiedlichen klinischen Manifestationsformen, insbesondere die koronare Herzerkrankung und der ischämische Apoplex, für den Großteil der Todesfälle verantwortlich³.

Bei Verdacht auf eine obstruktive koronare Herzerkrankung werden vor Durchführung einer invasiven Koronardiagnostik nicht-invasive Tests empfohlen, um Risikopatienten zu identifizieren^{4,5}. Heutzutage stehen unterschiedliche funktionelle Tests bzw. Stress-Untersuchungen zur Verfügung (Ergometrie, Stress-Echokardiographie/-MRT, Myokardszintigraphie), um myokardiale Ischämien aufzudecken. Leider spiegelt sich ihr in vielen Studien nachgewiesener hoher prädiktiver Wert nicht im klinischen Alltag wider: Bei weniger als der Hälfte aller Patienten, die sich einer Koronarangiographie unterziehen, wird eine obstruktive koronare Herzerkrankung (KHK) diagnostiziert und Patienten mit positivem Befund in nicht-invasiven Tests zeigen lediglich eine geringfügig höhere Wahrscheinlichkeit, an einer signifikanten KHK zu leiden als solche, die sich nicht testen ließen⁶.

Einzelne Studien konnten kürzlich demonstrieren, dass insbesondere der sonographische Nachweis von atherosklerotischen Wandveränderungen im Karotisstromgebiet als prädiktiver Faktor für das Vorliegen einer obstruktiven KHK dienen kann^{7,8}. Allerdings ist unklar, inwiefern diese Erkenntnis in den klinischen Alltag umgesetzt und zu einer besseren Prädiktion der obstruktiven KHK und deren Interventionsbedarf führen kann.

Die vorliegende Arbeit untersucht den prädiktiven Wert nicht-koronarer Atherosklerose für das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung in symptomatischen Patienten ohne vorbekannte KHK, welche sich aufgrund einer vermuteten obstruktiven KHK einer invasiven Koronardiagnostik unterziehen. Die nicht-koronare Atherosklerose wurde anamnestisch und mittels nicht-invasiver ultraschallbasierter Methoden (Karotissonographie, Knöchel-Arm-Index) determiniert.

1. Atherosklerose

1.1. Definition und Pathophysiologie

Bei der Atherosklerose handelt es sich um einen chronischen, inflammatorischen Prozess in der arteriellen Gefäßwand, bei dem es zur Ausbildung der sog. Plaque als Antwort auf einen oder mehrere Stressreize kommt. Dabei handelt es sich um atheromatöse Läsionen, die sich in das Lumen der Arterien vorwölben und den Blutfluss relevant einschränken können^{3,9}.

Die Pathogenese umfasst eine komplexe Interaktion von Leukozyten, Thrombozyten, Endothelzellen, glatten Muskelzellen, Makrophagen, Fettstoffwechselmetaboliten (LDL) und unterschiedlichen Enzymen (Matrixmetalloproteinasen, etc.), Zytokinen und Mediatoren (z.B. TXA₂). In Verbindung mit bestimmten Risikofaktoren mündet dies in endothelialer Dysfunktion und dient als Wegbereiter für die Entstehung, Ruptur und Komplikationen der atheromatösen Plaque:

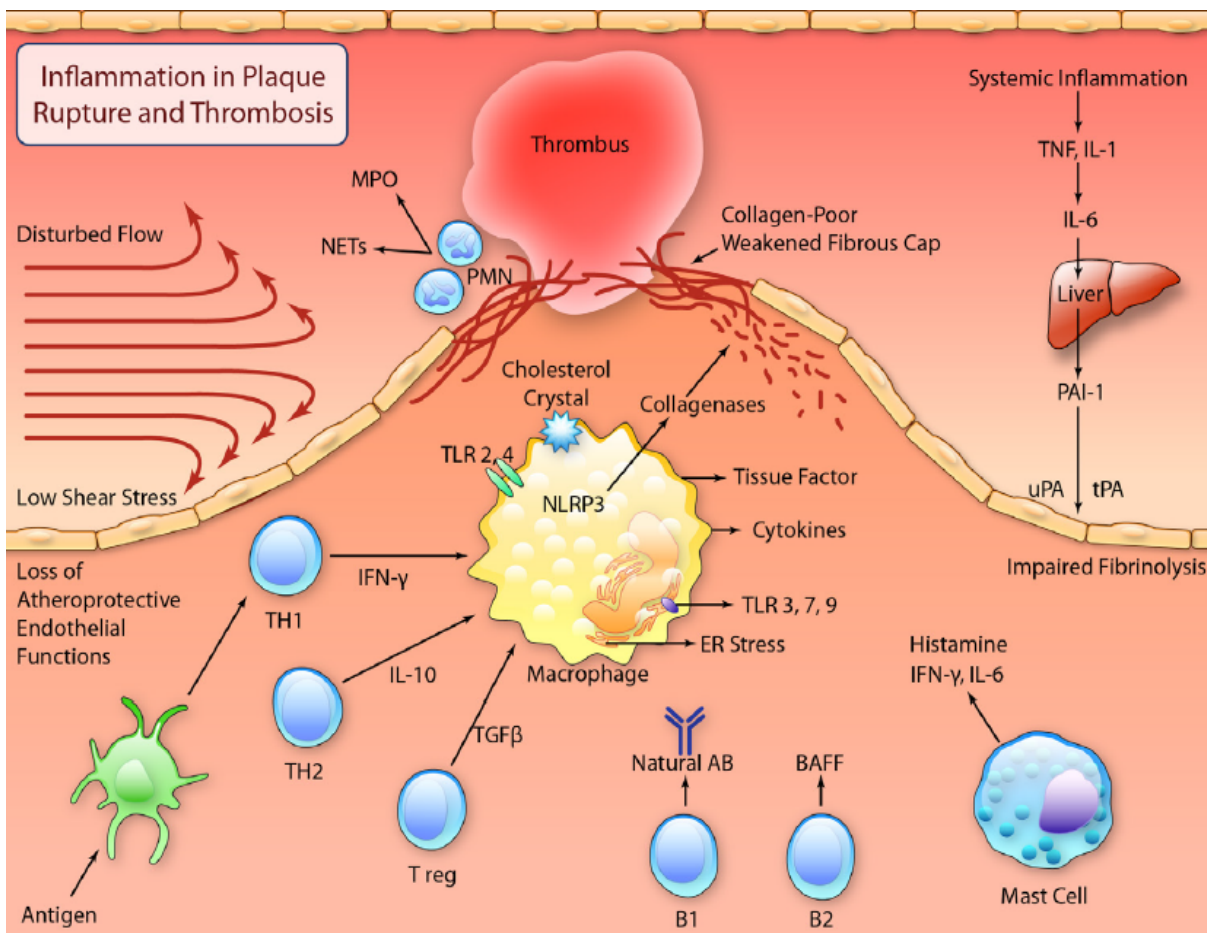


Abb. 1: Pathogenese und Ruptur der atheromatösen Plaque (Libby et al.¹⁰)

AB Antibody, BAFF B-Cell activating factor, ER Endoplasmatisches Retikulum, IFN Interferon, IL Interleukin, MPO Myeloperoxidase, NETs Neutrophil extracellular traps, PAI Plasminogenaktivator inhibitor, PMN Polymorphonukleäre Leukozyten, TH T-Helferzelle, TLR Toll-like Rezeptor, TNF Tumor-Nekrose-Faktor

Die der atheromatösen Plaque nachgeschaltete Minderperfusion des distalen Kapillarsystems zieht je nach Schweregrad und Lokalisation der Stenosierung bestimmte klinische Krankheitsbilder nach sich: die koronare Herzerkrankung am Herzen (KHK), die periphere arterielle Verschlusskrankheit an den Extremitäten (paVk), sowie zerebrale und viszerale Durchblutungsstörungen^{3,11-13}.

Ogleich es sich um eine systemische Entität handelt¹⁴, offenbaren sich Prädilektionsstellen im Körper, die eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung atheromatöser Plaques aufweisen. Scherkräfte und lokal abweichende Strömungsverhältnisse gelten als wahrscheinlichste Verursacher dieser asymmetrischen Verteilung von atheromatösen Plaques. Innerhalb des Karotisstromgebietes gilt beispielsweise die Karotisbifurkation und die hier abgehende Arteria carotis interna als Hauptmanifestationsort der Atherosklerose^{15,16}.

1.2. Risikofaktoren

Bei der Pathogenese der Atherosklerose spielen zahlreiche Risikofaktoren eine Rolle.

Unveränderliche Prädispositionen wie positive Familienanamnese, Alter und männliches Geschlecht werden veränderlichen Einflüssen gegenübergestellt. Zu Letzteren gehören u.a. die arterielle Hypertonie, Nikotinkonsum, Diabetes mellitus, Adipositas, mangelnde körperliche Aktivität und Hypercholesterinämie. Zur Risikoeinschätzung werden metabolische Parameter wie das Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Apolipoproteine und Triglyceride herangezogen^{13,17,18}.

Die ersten Erkenntnisse zu Atherosklerose-assoziierten Risikofaktoren beruhen auf Auswertungen der amerikanischen Framingham Studie, welche 1948 als Langzeit-Beobachtungsstudie für Herz-Kreislaufkrankungen initiiert wurde. Der Framingham-Risk-Score war die erste, gut validierte Methode zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos unter Einbeziehung der Parameter Alter, Geschlecht, Blutdruck, Raucherstatus und Blutcholesterin¹⁹. Nachfolgende Untersuchungen in anderen Ländern bestätigten die Erkenntnisse der Framingham Studie und führten zur Etablierung von ähnlichen Algorithmen zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos (z.B. PROCAM, ESC Score)^{20,21}.

2. Koronare Herzkrankheit

Die deutsche Gesellschaft für Kardiologie bezeichnet die koronare Herzkrankheit als „die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzarterien. Sie ist ein multifaktorielles Krankheitsbild, das die Herzkranzarterien isoliert oder diffus befällt und unterschiedlich schnell progredient verläuft. Bedingt durch flusslimitierende Koronarstenosen kommt es zu einem Missverhältnis von Sauerstoffangebot und –bedarf.“²²

Im Verlauf kann die Reduktion des Gefäßdurchmessers mit Verringerung des Blutflusses zu einer myokardialen Ischämie bei erhöhtem Sauerstoffbedarf (z.B. körperlicher Belastung) führen und so die typischen Beschwerden im Sinne einer Angina pectoris auslösen.

Andererseits ist das zu versorgende Gewebe vital gefährdet, wenn die fibröse, schützende Kappe einer atherosklerotischen Plaque rupturiert. Dann kann die konsekutive Aktivierung thrombogener Mediatoren und Prozesse zu einer vollständigen Verlegung des Arterienlumens mit Unterversorgung der distalen Perfusionsgebiete und nachfolgender Gewebenekrose führen, was sich als Myokardinfarkt manifestieren kann^{11,13}.

Je nach Ausprägung und Lokalisation manifestiert sich die KHK klinisch als stabile Angina pectoris, als akutes Koronarsyndrom oder plötzlicher Herztod.

2.1. Stabile KHK

„Die stabile Angina pectoris manifestiert sich in reproduzierbar mit gleicher Intensität auftretenden, anfallsartigen thorakalen, meist retrosternalen Schmerzen, Enge oder Druckgefühl, teilweise verbunden mit Luftnot oder Angst. Die Schmerzen [...] werden durch körperliche oder psychische Belastung, Kälte oder Windexposition ausgelöst. Die Schmerzen dauern in der Regel wenige Minuten an und bessern sich durch Ruhe oder Nitroglyzeringabe.“²³

Im Gegensatz zur stabilen Angina pectoris tritt die instabile Angina pectoris als Teil des akuten Koronarsyndroms bei Belastung oder in Ruhe auf, ist nicht sicher reproduzierbar und lässt sich nicht durch Ruhe oder Nitroglyzeringabe lindern²⁴:



	Stable angina	Acute coronary syndrome
		
Pathophysiology	<ul style="list-style-type: none"> • Fixed stenosis • Stable fibrous plaque 	<ul style="list-style-type: none"> • Dynamic stenosis • Ruptured or inflamed plaque
Clinical features	<ul style="list-style-type: none"> • Demand-led ischaemia • Related to effort • Predictable • Symptoms over long term 	<ul style="list-style-type: none"> • Supply-led ischaemia • Symptoms at rest • Unpredictable • Symptoms over short term • Frequent or nocturnal symptoms
Risk assessment	<ul style="list-style-type: none"> • Symptoms on minimal exertion • Exercise testing <ul style="list-style-type: none"> Duration of exercise Degree of ECG changes Abnormal BP response • CT coronary angiogram 	<ul style="list-style-type: none"> • ECG changes at rest • ECG changes with symptoms • Elevation of troponin

Abbildung 2: Charakteristika der stabilen Angina pectoris und des ACS (nach Davidson²⁴)

2.2. Akutes Koronarsyndrom

Das akute Koronarsyndrom (acute coronary syndrome, ACS) bezeichnet ein Spektrum klinischer Manifestationen, die durch das Leitsymptom „akuter Thoraxschmerz“ gekennzeichnet sind und auf das gleiche pathophysiologische Substrat zurückzuführen sind (KHK). Das ACS wird anhand der ST-Strecken-Charakteristika im EKG in zwei große Gruppen unterteilt: STEMI und NSTEMI/instabile Angina pectoris (NSTE-ACS)²⁵.

Beim STEMI (ST-elevation myocardial infarction) handelt es sich um einen ST-Strecken-Hebungsinfarkt mit häufig vollständig okkludiertem Koronargefäß, transmuraler Ischämie und schlechter Prognose, der eine unmittelbare Reperfusionstherapie notwendig macht.

Das NSTE-ACS (non-ST-elevation acute coronary syndrome) tritt mit unspezifischen, bisweilen gänzlich ohne EKG-Veränderungen auf. Es wird anhand myokardialer Marker - insbesondere des Troponins - in zwei Gruppen unterteilt: (1) NSTEMI (non-ST-elevation myocardial infarction) - mit dem pathologischen Korrelat untergegangener Kardiomyozyten und konsekutivem Troponin-Anstieg - und (2) der instabilen Angina pectoris ohne Myokardnekrose²⁶.

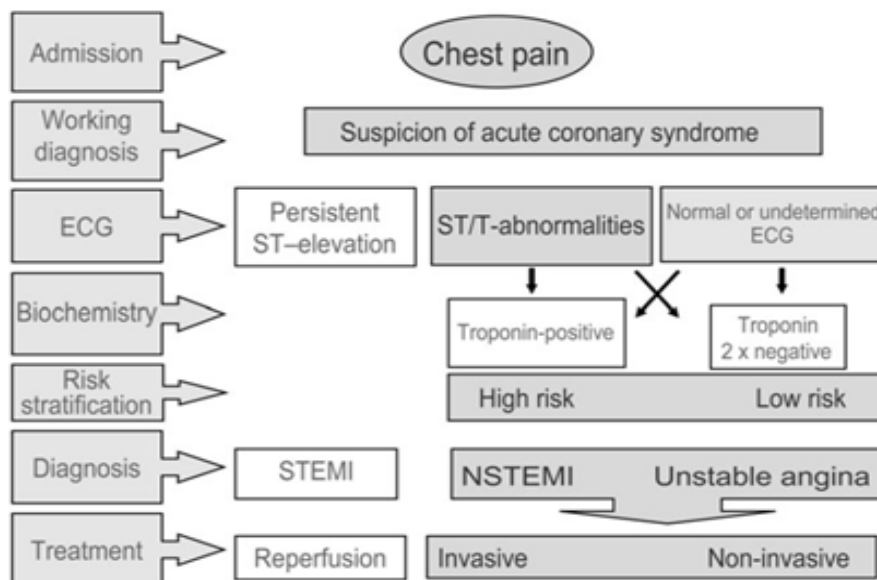


Abbildung 3: Differentialdiagnose des akuten Koronarsyndroms

ECG *Electrocardiogram*, NSTEMI *Non-ST-Elevation myocardial infarction*, STEMI *ST-Elevation myocardial infarction* (nach Bassand J-P²⁵)

2.3. Plötzlicher Herztod

Eine gefürchtete Folge der akuten und chronischen Myokardischämie ist der plötzliche Herztod. In Europa beträgt die Inzidenz des plötzlichen Herztodes etwa 8-10/10.000, d.h. in Deutschland versterben ca. 70.000 Menschen jährlich am plötzlichen Herztod^{27,28}. Dieser tritt in ca. 80% der Fälle als Folge einer koronaren Herzkrankheit mit Ischämie-induzierten ventrikulären Herzrhythmusstörungen auf. Andere Kausalitäten sind in Kardiomyopathien, hypertensiver Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Kardiitiden, Herzklappenfehlern sowie angeborenen Ionenkanalstörungen begründet²⁹.

2.4. Diagnostik der koronaren Herzerkrankung

Die Röntgen-Kontrast-Koronarangiographie gilt als der Goldstandard für die Untersuchung der Koronararterien. Durch sie können Stenosen und Verschlüsse der Gefäße dargestellt werden, die während der gleichen Untersuchung durch Ballonkatheterisierung aufgedehnt oder zusätzlich durch eine Stentimplantation stabilisiert werden können. Das Vorhandensein von Atherosklerose wird dabei anhand der Lumeneinengung beurteilt. Während beim akuten Koronarsyndrom klare Vorgaben für die Diagnostik und die Indikation zur invasiven Koronarbildgebung definiert sind (ST-Strecken-Veränderungen, laborchemische Parameter, u.a.), bestehen weiterhin große Schwierigkeiten bei der Identifizierung von Risikopatienten mit stabiler obstruktiver KHK. Obwohl

die Angiographie eine sehr präzise Darstellung von Koronarstenosen gewährleistet, ist sie doch eine invasive Methode, die mit einer Röntgenstrahlenexposition, dem Gebrauch von Kontrastmittel und einem gewissen Komplikationspotential einhergeht und aus diesen Gründen nicht als primäres diagnostisches Verfahren bei Patienten mit Verdacht auf eine stabile KHK angewendet werden sollte. Üblicherweise wird heutzutage der invasiven Koronardiagnostik eine nicht-invasive kardiale Diagnostik vorgeschaltet, um Hochrisikopatienten zu identifizieren und die invasive Diagnostik zu indizieren.

Die nicht-invasive Diagnostik der Atherosklerose umfasst einerseits die direkte Bildgebung der atherosklerotischen Gefäßwandveränderungen und andererseits die Erhebung einer möglichen Ischämie des nachgeschalteten Versorgungsgebietes. Für Ersteres stehen zum heutigen Zeitpunkt die Computertomographie, für Letzteres das Belastungs-EKG, Stress-Echokardiographie, Stress-MRT und Myokardszintigraphie zur Verfügung.

2.4.1. Computertomographie

Die nichtinvasive Koronarangiographie mittels Kontrastmittel-Computertomographie zum Ausschluss relevanter Stenosen hat ihre größte Stärke in ihrem hohen negativen prädiktiven Wert bei niedriger oder intermediärer Vortestwahrscheinlichkeit³⁰ und erhielt in den aktuellen Leitlinien der ACC/AHA eine IIa-Empfehlung bei asymptomatischen Patienten mit intermediärem Risiko (10-20% 10-Jahre Framingham risk)³¹, wohingegen sie Schwächen aufweist, sobald höhergradige Verkalkungen bestehen, die artefaktbedingt zu einer Überschätzung der Stenose führen und falsch positive Werte liefern³².

Hilfreich ist diese Methode, wenn andere Untersuchungen als inkonklusiv zu werten sind (z.B. Ergometrie bei Schenkelblockbildern oder orthopädischer Problematik, u.a.).

Als nachteilig anzusehen sind die Strahlenexposition, Kontrastmittelbelastung (Allergie, Nephrotoxizität) und spezielle Limitationen (Herzfrequenz über 65/min, Vorhofflimmern, u.a.)³⁵.

Auf der anderen Seite lässt sich per nativer Computertomographie und mit Hilfe eines semiautomatischen Tools die koronare Verkalkung anhand des Agatston-Scores bestimmen, der ab einem Wert > 160 (dimensionslos) mit einem hohen Risiko für major adverse cardiac events (MACE) einhergeht³³. Prinzipiell kommt diese Untersuchungsform ohne Kontrastmittel aus und ist dank der Technik des Low-dose-CT - bei optimiertem Untersuchungsprotokoll - mittlerweile auch mit relativ niedriger Strahlenexposition möglich (range 0,8-10,5 mSv, median 2,3 mSv, mean 3,1 mSv)³⁴.

2.4.2. Ergometrie

Das Ziel der Ergometrie ist es, per dynamischem Belastungstest – z.B. per Laufband oder Fahrradergometer - und konsekutivem Herzfrequenzanstieg myokardiale Ischämien durch klinische oder elektrokardiographische Veränderungen aufzudecken, die in Ruhe unentdeckt bleiben (ST-Strecken-Veränderungen, pektangiose Beschwerden, Blutdruckabfall, etc.).

Dabei liegen die mittleren Werte für die Sensitivität bei ca. 68% (bei einer Spanne von 23-100%), für die Spezifität bei ca. 77% (bei einer Spanne von 17-100%). Die großen Schwankungen erklären sich durch unterschiedliche Faktoren, u.a. welche Art der Population für die jeweilige Studie verwendet wurde, wie stark die KHK bei den einzelnen Gruppen ausgeprägt war (Anzahl der beteiligten Koronargefäße), u.a. Zusätzlich wird diese Untersuchungsart durch Komorbiditäten der meist älteren Patienten limitiert (z.B. orthopädische oder pulmonale Vorerkrankungen), die einen suffizienten Herzfrequenzanstieg verhindern und die Aussagekraft der Untersuchung herabsetzen. Die Stärke der Untersuchung liegt in ihrer einfachen und kosteneffektiven Handhabung sowie in der ubiquitären Verfügbarkeit³⁶.

2.4.3. Stress-Echokardiographie

Die Stress-Echokardiographie ist eine alternative Belastungsuntersuchung, die vor allem dann zum Einsatz kommt, wenn bestimmte EKG-Veränderungen eine Interpretation per Ergometrie erschweren (z.B. kompletter Linksschenkelblock, vorbestehende ST-Senkungen) oder Kontraindikationen für eine MR-Tomographie vorliegen (Metallteile im Körper, Klaustrophobie). Die Stress-Echokardiographie vermag es, nach körperlicher Betätigung oder intravenöser Applikation von Medikamenten (z.B. Dobutamin oder Adenosin) regionale Wandbewegungsstörungen zu dokumentieren.

Vorab muss geprüft werden, ob die Bildqualität des jeweiligen Patienten ausreichend ist; des weiteren unterliegt die Methode naturgemäß den Inter-Observer-Schwankungen der Sonographie entsprechend der Erfahrung und individuellen Expertise des Untersuchers, ist sowohl kosten- als auch zeitintensiver als die Ergometrie, stellt gleichzeitig aber eine sichere, nichtinvasive Methode dar, die ohne ionisierende Strahlen auskommt. Die Sensitivität für die Detektion von Stenosen >50% liegt zwischen 68-98%, die Spezifität zwischen 44-100%³⁶.

2.4.4. Stress-MRT

Die Belastungsuntersuchung per MRT wird meist mittels intravenöser Applikation von Dobutamin oder Adenosin durchgeführt und kann ebenfalls Informationen über regionale Wandbewegungsstörungen unter Stress liefern. Sinnvoll ist diese Untersuchung vor allem beim

Vorliegen der bereits oben erwähnten Kontraindikationen bei anderen Belastungstests. Der Vorteil besteht im Wesentlichen in der nichtinvasiven Untersuchungsmethode, die weder ionisierende Strahlen noch iodhaltige Kontrastmittel erfordert³⁶.

Als nachteilig anzusehen sind in erster Linie die hohen Kosten und der zeitliche Aufwand, die den Einsatz in der Routinediagnostik und als Screeningmethode unmöglich machen sowie Bewegungsartefakte durch den relativ langsamen Untersuchungsgang³⁷.

2.4.5. Myokardszintigraphie

Das Ziel der Myokardszintigraphie ist die Darstellung minderdurchbluteter Myokardareale nach Applikation eines der beiden Stressmedikamente. Hierbei lässt sich unterscheiden, ob es sich um einen abgelaufenen Infarkt mit Narbenbildung oder eine belastungsinduzierte Koronarinsuffizienz handelt – je nachdem ob die Hypoperfusion auch in Ruhe besteht oder nur unter Belastung. PET (positron emission tomography) und SPECT (single-photon emission computed tomography) sind dazu gleichermaßen geeignet, beide Methoden verwenden jedoch ionisierende Strahlung und sollten daher streng limitiert zum Einsatz kommen. Die Sensitivität für das Vorliegen einer Stenose >50% liegt bei 87-90%, die Spezifität zwischen 73-89%³⁶.

2.5. Dilemma der prä-invasiven Diagnostik bei Verdacht auf KHK

Patel et al. demonstrierten kürzlich anhand von Daten eines großen amerikanischen Herzkatheterregisters, dass bei lediglich 37,6% der Patienten mit vermuteter, vormals nicht bekannter KHK, die sich einer elektiven Katheteruntersuchung unterzogen, eine obstruktive KHK nachgewiesen werden konnte.

Dabei verhalf ein positiver nicht-invasiver Test nur in moderatem Maße zu einer besseren Prädiktion einer obstruktiven KHK als ein nicht durchgeführter Test (41% vs. 35%). Zudem war der zusätzliche Wert der nicht-invasiven Diagnostik zu konventionellen Prädiktionsmodellen (inkl. Framingham Risk Score, weitere klinische Parameter, Symptomcharakter) nur marginal (siehe Abb. 4)⁶.

Daten aus Deutschland zeigen ein ähnlich niedrigen Anteil an interventionsbedürftigen Befunden bei Patienten mit elektiver Koronarangiographie bei Verdacht auf KHK³⁸.

Das Dilemma des niedrigen diagnostischen Wertes der elektiven Koronarangiographie kann nur durch eine gezieltere Patientenselektion verbessert werden. Multimodale Ansätze unter Beachtung des traditionellen Risikoprofils, klinischer Parameter, nicht-invasiver Bildgebung einer Atherosklerose per se und funktionelle Ischämiediagnostik könnten eine zukünftige Patientenselektion vor einer invasiven Koronardiagnostik verbessern⁶.

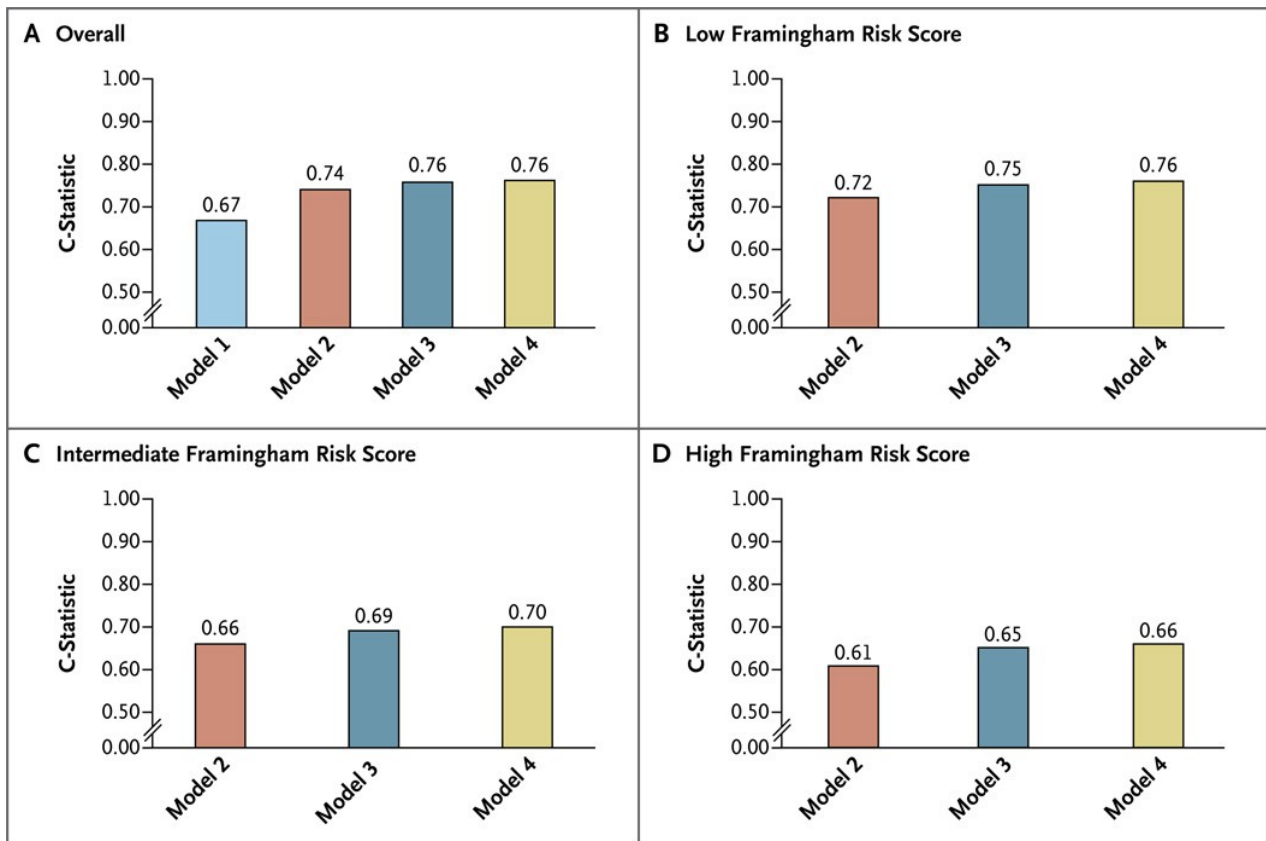


Abbildung 4: Prädiktiver Wert unterschiedlicher Modelle des Risk-Assessments (nach Patel⁶)

Modell 1 enthielt lediglich Daten eines modifizierten Framingham Risk Scores, Modell 2 wurde ergänzt durch weitere klinische Parameter wie Body-Mass-Index und bekannte atherosklerotische Erkrankungen, Modell 3 beinhaltet zusätzlich den Symptomcharakter (typische vs. atypische Beschwerden) und Modell 4 schließlich die Ergebnisse der nicht-invasiven Tests.

3. Assoziation von nicht-koronarer Atherosklerose und KHK

Entscheidend für die Fragestellungen der vorliegenden Arbeit ist das bestehende Kreuzrisiko zwischen Formen nicht-koronarer Atherosklerose und der KHK, d.h. sobald der Nachweis von Atherosklerose in einem nicht-koronaren Gefäßabschnitt vorliegt, unterliegen diese Patienten bei entsprechender Symptomatik einem erhöhten Risiko für eine signifikante koronare Herzerkrankung mit ggf. interventionsbedürftigen Koronarstenosen³⁹. Während die im deutschen Sprachgebrauch bisher verwendete Bezeichnung „periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)“ pauschal eine Durchblutungsstörung der die Extremitäten versorgenden Arterien bezeichnet, umfasst der ESC-Sammelbegriff „peripheral artery disease“ zusätzlich zu „upper“ und „lower extremity artery disease“ die extrakranielle Beteiligung der Carotiden und Vertebralarterien sowie der A. renalis und A. mesenterica und beinhaltet somit die wichtigsten nicht-koronaren Gefäßprädispositionen⁴⁰.

Die Arteria carotis ermöglicht aufgrund ihrer anatomischen Lage die beste Zugänglichkeit und sonographische Abbildungsqualität der typischen atherosklerotischen Prädilektionsstellen und steht damit im Fokus des aktuellen wissenschaftlichen Interesses hinsichtlich eines bildgebenden Atherosklerose-Screenings (IMT, Plaque). Die Atherosklerose der Becken-Beingefäße kann durch den Knöchel-Arm-Index erhoben werden, er gewährleistet eine einfache, im Alltag etablierte Untersuchung zur Erhebung nicht-koronarer Atherosklerose.

3.1. Intima-Media-Dicke (IMT)

Als „intima-media-thickness“ (IMT, Intima-Media-Dicke) bezeichnet man ein sonographisch ermitteltes Doppellinien-Muster der arteriellen Gefäßwand, dessen Begrenzungen durch korrespondierende anatomische Strukturen definiert werden: Die Lumen-Intima-Grenzfläche und die Media-Adventitia-Grenzfläche⁴¹.

Die Verbreiterung der arteriellen Gefäßwand gilt als früher Marker der Atherosklerose. So konnten diverse Studien zeigen, dass eine erhöhte IMT der Arteria carotis mit einer Steigerung von Prävalenz und Schweregrad der KHK korreliert⁴²⁻⁴⁴ und als Prädiktor für zukünftige kardiovaskuläre Events dienen kann⁴⁵⁻⁴⁹.

3.2. Carotid artery plaque

Als Karotis-Plaque definiert der Mannheim-Konsensus eine fokale atherosklerotische Läsion, die sich entweder mit einem Wert von mindestens 0.5 mm oder 50% der umgebenden IMT in das arterielle Lumen vorwölbt oder deren Gesamtdicke $\geq 1,5$ mm beträgt, gemessen zwischen den Grenzflächen von Intima-Lumen und Media-Adventitia⁴¹.

Es besteht eine enge Korrelation zwischen dem Auftreten von Plaque in der Karotisstrombahn und der KHK sowie deren klinischen Manifestationsformen⁵⁰. Unter anderem steigt das Risiko für Herzinfarkte mit der Größe der sonographisch beurteilten Plaque⁵¹. Die Flächensumme aller vorhandenen Plaques der Karotis ist ein gutes Maß für die subklinisch präsente Atherosklerose, zeigt eine starke Korrelation zum CACS (Coronary artery calcium score) und ist ein prognostischer Marker für zukünftige kardiovaskuläre Events⁵².

3.3. Synopsis cIMT und Plaque

Aus den oben genannten Gründen rückt die Diagnostik und Quantifizierung von Karotis-Plaques und IMT zunehmend in das Blickfeld des kardiovaskulären Risiko-Assessments. Carotis-Plaque und IMT sollten dabei differenziert betrachtet werden, weil sie unterschiedliche Charakteristika in Bezug auf Risikofaktoren und zukünftige klinische Ereignisse aufweisen. Ebrahim et al. stellten

bereits 1999 die Vermutung auf, dass die IMT vermehrt mit Schlaganfällen und Schlaganfallrisikofaktoren, Carotidplaques hingegen stärker mit KHK und KHK-Risikoäquivalenten assoziiert sind⁵³. Dennoch wurde der IMT sowohl in An-, als auch Abwesenheit von Plaques eine signifikante Prädiktion für das KHK-Risiko zugesprochen⁵⁴. Eine große Metastudie aus dem Jahre 2012 mit einem Gesamtumfang von 54.336 Patienten aus 11 populationsbasierten Studien kam zu dem Ergebnis, dass sonographisch untersuchte Plaques eine signifikant höhere diagnostische Genauigkeit bei der Vorhersage zukünftiger kardiovaskulärer Events liefern als die IMT⁵⁵. Daten zum prädiktiven Wert von IMT und Plaques in Patienten mit vermuteter KHK liegen aktuell nur für Studien mit sehr geringer Fallzahl (n<100) vor.

3.4. Sonographie – die Domäne der peripheren Gefäßdarstellung

Die Sonographie als primärdiagnostische Methode zur Beurteilung atherosklerotischer Veränderungen ist eine nichtinvasive, ubiquitär verfügbare, kostengünstige und schnelle Untersuchung ohne ionisierende Strahlen, die sich sehr gut als Screeningmethode eignet⁵⁶. Hierbei können alle peripheren arteriellen Gefäßsysteme, insbesondere Karotisstromgebiet, Arterien der oberen und unteren Extremitäten sowie mesenteriale und renale Arterien gut untersucht werden.

Durch die hohe räumliche Auflösung der Methode bietet sie die Möglichkeit, selbst kleinste Veränderungen der Gefäßwand (z.B. die Karotis-Intima-Media-Dicke) zu messen, deren Verdickung als Marker der subklinischen Atherosklerose und damit der Herzinfarkt- und Schlaganfall-Risikoabschätzung dient^{57,58}. Die Sonographie erlaubt an gut zugänglichen Prädilektionsstellen sogar die genaue Beurteilung der Plaquemorphologie zur Identifizierung vulnerabler, sog. instabiler Plaques⁵⁹, welche zunehmend in den Mittelpunkt der Atherosklerosebildung rückt^{60,61}. Die Anwendung von Doppler- und Farbdopplersonographie erlaubt die Ableitung von Flussgeschwindigkeiten und somit eine Graduierung einer möglichen Flussbehinderung.

Bei der Bestimmung des Ankle-Brachial-Index (ABI) kommt die Dopplersonographie zur Messung von Verschlussdrücken an Fuß- bzw. Unterschenkelarterien zum Einsatz. Diese werden mit den Verschlussdrücken der Arterien ins Verhältnis gesetzt, ein ABI < 0,9 gilt als Anhalt für das Vorliegen einer relevanten peripheren arteriellen Verschlusskrankheit und weist eine Sensitivität von 95% für das Vorliegen einer mind. 50%-igen Stenose auf⁶². Zusätzlich gilt der ABI als ein vom Framingham Risk Score unabhängiger Marker für das kardiovaskuläre Risiko^{39,63}.

Zu den Limitationen der nichtinvasiven Sonographie im Alltag zählen die Unzugänglichkeit der Koronargefäße (Ausnahme spezialisierte Echokardiographielabore) und die eingeschränkte Beurteilbarkeit bei Abbildungs-limitierenden Untersuchungsbedingungen, z.B. bei Adipositas oder anderen anatomischen Unzugänglichkeiten⁶⁴. Nicht zuletzt muss beachtet werden, dass

sonographische Untersuchungen und Messergebnisse von der individuellen Erfahrung und Expertise des Untersuchers sowie den technischen Spezifikationen des Gerätes abhängen^{65,66}.

II. Fragestellung

- (1) Die vorliegende Arbeit untersuchte zunächst die Prävalenz einer nicht-koronaren Atherosklerose in einem Kollektiv von Patienten mit Verdacht auf eine stabile koronare Herzerkrankung, die sich einer invasiven Koronardiagnostik unterzogen. Die nicht-koronare Atherosklerose wurde einerseits durch ultraschallbasierte Parameter determiniert:
 - a. Intima-Media-Dicke
 - b. Karotiplaque
 - c. Knöchel-Arm-Indexsowie andererseits durch
- (2) vorbekannte cerebrovaskuläre bzw. periphere atherosklerotische Gefäßerkrankungen definiert.
- (3) In einem weiteren Schritt wurde die Assoziation von nicht-koronarer Atherosklerose mit dem Vorliegen einer obstruktiven koronaren Herzerkrankung sowie einem koronaren Interventionsbedarf untersucht.
- (4) Ergänzend wird in der Arbeit der zusätzliche prädiktive Wert dieser Parameter zu etablierten Risikofaktoren (Framingham risk factors) und weiteren klinischen Faktoren (Angina pectoris, NYHA-Klassifikation, laborchemische Biomarker) analysiert.

III. Publikation

Titel: The value of noncoronary atherosclerosis for identifying coronary artery disease: results of the Leipzig LIFE Heart Study

Autoren: Weissgerber, A.; Scholz, M.; Teren, A.; Sandri, M.; Teupser, D.; Gielen, S.; Thiery, J.; Schuler, G.; Beutner, F.

Zeitschrift: Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society

Publikationsdatum: 11.09.2015 (Epub)

ISSN: 1861-0684 (Print) 1861-0692 (Online)

DOI: 10.1007/s00392-015-0900-x

Pubmed-ID: 26362881

Literaturangaben: 32

Sprache: Englisch

Impact factor: 4,324

Erscheinungsweise: open-access online publication

Begutachtung: peer-reviewed

The value of noncoronary atherosclerosis for identifying coronary artery disease: results of the Leipzig LIFE Heart Study

Alexander Weissgerber^{1,2} · Markus Scholz^{2,3} · Andrej Teren^{1,2} · Marcus Sandri¹ · Daniel Teupser^{2,4} · Stephan Gielen^{2,5} · Joachim Thiery^{2,6} · Gerhard Schuler^{1,2} · Frank Beutner^{1,2}

Received: 28 April 2015 / Accepted: 30 July 2015
© The Author(s) 2015. This article is published with open access at Springerlink.com

Abstract

Background Despite the widespread use of noninvasive testing prior to invasive coronary diagnostic the diagnostic yield of elective coronary angiography has been reported low in subjects with suspected obstructive CAD.

Objective To determine the predictive value of non-coronary atherosclerosis (NCA) in subjects with suspected stable coronary artery disease (CAD) intended to invasive coronary angiography.

Methods Ultrasound-based assessment of carotid artery plaque (CAP), carotid intima-media thickness (CIMT) and ankle-brachial index (ABI) was performed in 2216 subjects with suspected CAD prior to coronary angiography. Logistic regression and c-statistics were used to analyze the

diagnostic value of NCA for the presence of obstructive CAD and the intention to revascularization.

Results Percentage of positive results of elective coronary angiography was low but comparable to other studies (41 % obstructive CAD). We identified 1323 subjects (60 %) with NCA, most of them were characterized by CAP (93 %). CAP independently predicted obstructive CAD in addition to traditional risk factors and clinical factors while CIMT and ABI failed to improve the prediction. The presence of NCA and typical angina were the strongest predictors for obstructive CAD (OR 4.0 and 2.4, respectively). A large subgroup of patients ($n = 703$, 32 %) with atypical clinical presentation and lack of NCA revealed a low indication for revascularization <15 % indicating a large proportion of subjects with non-obstructive CAD in this subgroup.

Conclusion The evaluation of noncoronary atherosclerosis has the potential to impact clinical decision making and to direct subsequent diagnostic procedures in subjects with suspected coronary artery disease.

Clinical trial registration NCT00497887.

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s00392-015-0900-x) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Frank Beutner
beutner.le@googlemail.com

¹ Department of Cardiology, Heart Center University Leipzig, Strümpellstr. 39, 04289 Leipzig, Germany

² LIFE-Leipzig Research Center for Civilization Diseases, University Leipzig, Leipzig, Germany

³ Institute of Medical Informatics, Statistic and Epidemiology, University Leipzig, Leipzig, Germany

⁴ Institute of Laboratory Medicine, Ludwig-Maximilian University, Munich, Germany

⁵ Department of Medicine III, University Hospital Halle (Saale), Halle/Saale, Germany

⁶ Institute of Laboratory Medicine, Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, University Hospital Leipzig, Leipzig, Germany

Keywords Coronary artery disease · Noncoronary atherosclerosis, carotid artery plaque · Intima-media thickness · Ankle-brachial index

Background

Noninvasive testing is recommended in patients with suspected stable ischemic heart disease (SIHD) prior to invasive coronary angiography to identify subjects at risk [1, 2]. Functional or stress testing to detect inducible ischemia has been the gold standard and is the most common noninvasive test used to diagnose SIHD.

However, its high predictive value shown in myriad diagnostic studies is not translated into clinical reality. In less than half of the patients intended to elective coronary angiography significant obstructive CAD is confirmed [3]. The diagnostic yield of current noninvasive testing before heart catheterization is low and patients with a positive result on a noninvasive test exhibit only a slightly higher likelihood to have obstructive CAD than those who did not undergo any testing [3].

The generalized nature of atherosclerosis is expressed in the concomitant occurrence of CAD with noncoronary atherosclerotic diseases [4]. Noninvasive imaging tests aiming at detecting noncoronary atherosclerotic disease might be helpful in addition to the clinical presentation and functional/stress testing to direct diagnostic strategies in subjects with unknown but suspected CAD.

In the last two decades, measures of noncoronary atherosclerosis [NCA, e.g., carotid artery plaque, carotid intima-media thickness (CIMT), ankle-brachial index (ABI)] became surrogate marker broadly accepted for the prediction of incident cardiovascular events [5–7]. Recent studies showed that especially ultrasound-based carotid artery plaque assessment is also predictive for prevalent CAD [8–17]. The appropriate use of CIMT and ABI testing and its impact as measures for risk assessment have been defined for several scenarios [18, 19]. The clinical impact of the ultrasound-based assessment of noncoronary atherosclerosis in subjects with suspected CAD considered for invasive cardiac catheterization has not been defined so far.

In the present study, we investigate the association of carotid artery ultrasound measures (CIMT, carotid plaque), the ankle-brachial index (ABI) and the patients history of peripheral or cerebrovascular disease with obstructive CAD as confirmed by coronary angiography in subjects with suspected CAD intended for invasive coronary diagnostic.

Methods

Study cohort

The Leipzig Heart Study is designed as an observational study to evaluate biomarkers and their ability to assess the presence and severity of CAD in subjects with suspected CAD. A detailed description of study design and baseline characteristics has been published elsewhere [20]. The study meets the ethical standards of the Declaration of Helsinki, and written informed consent was obtained from all participants.

The present study included 2552 subjects with suspected stable CAD. Patients were admitted to the Leipzig

University Heart Center (2006–2011) for invasive coronary angiography due to the presence of clinical symptoms (e.g., chest pain, shortness of breath) and positive noninvasive testing (e.g., cardiopulmonary exercise test, echocardiographic, nuclear or magnetic resonance imaging). Patients with known CAD and any previous coronary revascularization in form of percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary artery bypass graft (CABG) were excluded in order to recruit only those with first onset of symptoms and untreated coronary arteries. We excluded 195 cases in which documentation of their medical history was incomplete and 141 cases in which ultrasound was not available or with insufficient quality. Finally, 2216 subjects were included into the analyses.

Risk factors and clinical presentation

Risk factors and clinical presentation were obtained from a standardized interview, a standardized biometric assessment and laboratory analyses as published before [20]. Chest pain was inquired using the WHO Rose Angina Questionnaire [21]. The classification of chest pain in nonanginal chest pain, atypical angina and typical angina was performed according to the guidelines [1]. High-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) and n-terminal pro brain natriuretic peptide (nt-proBNP) have been shown associated with cardiovascular phenotypes and coronary events in stable subjects and were integrated in the analyses [22–25].

Evaluation of noncoronary atherosclerosis

History of peripheral vascular disease (PVD)

Information about interventions due to lower extremity artery disease (LEAD) and cerebrovascular disease (CVD) were obtained from the interview.

Carotid artery plaque

The ultrasound procedure of carotid arteries has been described in detail before [20] (brief description in supplemental material). Carotid artery plaque was defined as recommended by the American Society of Echocardiography Intima-Media Thickness Task Force [26]: echogenic thickening of intimal reflection that extends into the arterial lumen at least 0.5 mm or 50 % of the surrounding CCA-IMT value or an intimal + medial thickness of >1.5 mm. Plaque presence was documented as ‘present’ or ‘absent’ for the common part and bulb of the right and left carotid artery, respectively. A simple plaque score (PS) was calculated by counting segmental plaque presence of the common carotid artery and bulb. As the extracranial length

of internal carotid artery and the quality of its imaging is variable, we restricted plaque score determination to the common part and the bulb resulting in values of 0–4. Intra- and inter-reader reliability of carotid artery plaque assessment were tested in scans of 60 subsequent subjects being read by 4 sonographers, each blinded from the other's findings. Krippendorff's alpha was 0.90 for intra-reader reliability and 0.65 for interreader reliability (further data in Supplemental Table 1).

Carotid intima-media thickness (CIMT)

The mean and maximum of the combined thickness of the intimal and medial layer of the far wall of the CCA were measured with a semiautomated border detection program (EchoPAC Dimension 06, GE Medical Systems, Munich, Germany). The detecting area of CIMT was defined as the distal 1 cm (about 250 single measure points) of the common carotid arteries, proximal to the origin of the bulb (Supplemental Fig. 2a–c). Measurements of the left and right sides were averaged to obtain the CIMTmean, the higher value of the left and right maximum CIMT was used to obtain CIMTmax. Intra- and inter-reader reliability of CIMT were tested in scans of 60 subsequent subjects being read by 4 sonographers, each blinded from the other's findings. Concordance correlation coefficients (CCC) for intra-reader reliability were 0.95 (CIMTmean) and 0.91 (CIMTmax), CCC for interreader reliability were 0.90 (CIMTmean) and 0.87 (CIMTmax), further data in the Supplemental Table 1.

Ankle-brachial index (ABI)

Systolic blood pressures of the right arm and both ankles are measured twice by gold standard method Doppler ultrasound using sphygmomanometer cuffs and a handheld Doppler probe (Huntleigh Mini-Dopplex, Kempen, Germany) [27]. ABI was calculated by dividing the averaged systolic blood pressure at the posterior tibial artery by the averaged systolic blood pressure in the arm. The lower ABI of the right and left side was used for analyses. Subjects were categorized in subgroups of normal (≥ 1.1), low-normal (1.00–1.09), borderline (0.9–0.99), pathological (0.5–0.89) and critical (< 0.5) ABI.

Coronary angiography

Coronary angiography was performed following the standards of our institution [20]. Patients were classified in subsets with (1) normal angiogram or nonobstructive CAD with luminal reduction $< 50\%$ and (2) obstructive CAD with at least one stenosis $\geq 50\%$ in a major coronary vessel. Additionally, subjects were classified with respect

to subsequently induced therapeutic interventions namely conservative therapy or intention to coronary revascularization [percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary artery bypass grafting (CABG)].

Statistics

Categorical data are presented as numbers or percentages and were compared using χ^2 or Fisher's exact test, as appropriate. For continuous variables, we present arithmetic mean \pm standard deviation for normally distributed variables and median \pm standard deviation for non-normally distributed variables. Continuous variables were compared using Student's *t* test and Mann–Whitney *U* test, as appropriate. Odds ratios (OR) of CIMTmean, CIMTmax (per 0.1 mm), carotid artery plaque (per point of plaque score), ABI and clinical factors were obtained from logistic regression analyses, adjusted for traditional risk factors (age, gender, diabetes, tobacco use, hypertension, dyslipidemia). Stepwise forward logistic regression (Wald Chi square) was performed to identify major predictors. Receiver operating characteristic (ROC) was performed for:

1. Traditional risk factors (TRF),
2. TRF + clinical factors [clinical presentation (angina, NYHA), history of PVD, reduced left-ventricular ejection fraction $< 50\%$, hsCRP, nproBNP] and the incremental impact of carotid ultrasound measures to 2):
3. +CIMT_{mean},
4. +Carotid artery plaque,
5. +ABI.

Sensitivity and specificity were calculated for a positive carotid plaque test (≥ 1 plaque in CCA or bulb). *P* values < 0.05 were considered statistically significant. IBM SPSS Statistics 20 was used for statistical analyses of models. The statistical software package “R” (www.r-project.org) was used to perform concordance analyses.

Results

Baseline characteristics of the participants

Demographic and clinical characteristics of the study subjects are summarized in Table 1. The median age was 64 years (interquartile range 54–70 years); 35.3 % were female; 31.7 % were diabetics. Chest pain was the reason for cardiac diagnostic assessment in 64.2 % of participants. 25.0 % presented with typical angina and 39.2 % were classified as atypical angina or non-cardiac chest pain. The remaining subjects presented with other atypical clinical

Table 1 Baseline characteristics of the study participants

Characteristic	Total (n = 2216)	Obstructive CAD (n = 913)	No obstructive CAD (n = 1303)	P value
Age (years)	64 ± 11	66 ± 11	62 ± 11	<0.001
Female sex (%)	35.3	23.5	43.5	<0.001
Body mass index (kg/m ²)	29.2 ± 5.0	29.0 ± 4.6	29.4 ± 5.2	0.190
Waist-hip ratio	0.98 ± 0.08	1.01 ± 0.07	0.96 ± 0.09	<0.001
Diabetes (%)	31.7	35.9	28.7	<0.001
Hypertension (%)	83.3	84.1	82.7	0.387
Dyslipidemia (%)	47.8	58.3	41.7	<0.001
Tobacco use				
Former (%)	38.3	42.4	35.5	<0.001
Current (%)	17.0	20.4	14.7	
Family history (%)	32.4	33.1	31.8	0.553
Ejection fraction <50 %	15.3	19.5	12.3	<0.001
hsCRP (mg/l)	2.2 ± 9.7	2.6 ± 11.8	2.0 ± 7.7	<0.001
Nt-proBNP (ng/l)	149 ± 1255	226 ± 1480	120 ± 1056	<0.001
Medication				
ASA (%)	50.6	59.5	44.0	<0.001
Beta blocker (%)	57.9	58.4	57.6	0.783
RAAS antagonist (%)	67.6	69.3	66.3	0.293
Calcium antagonist (%)	24.0	24.5	23.6	0.717
Diuretic (%)	38.1	38.4	37.8	0.849
Statin (%)	36.6	42.7	32.2	<0.001
Clinical presentation				
NCP/AA/TA (%)	15.7/23.5/25.0	11.0/22.0/35.0	19.1/24.6/18.0	<0.001
NYHA II/III (%)	41.4/11.0	40.4/9.4	42.1/12.3	0.009

P value refers to the comparison of the obstructive CAD/no obstructive CAD groups

hsCRP high-sensitive C-reactive protein, NCP nonanginal chest pain, AA atypical angina, TA typical angina. P value refers to the comparison of the obstructive CAD/no obstructive CAD groups

presentation but a positive result in former noninvasive testing. The distribution of the clinical presentation in our German cohort intended for invasive coronary diagnostic is comparable with the American NCDR CathPCI Registry. In this large-scale study, 33 % subjects were graded as stable angina and the remaining subjects with atypical or asymptomatic presentation [3].

Prevalence of noncoronary atherosclerosis

Findings of noncoronary atherosclerosis are summarized in Table 2. History of peripheral artery disease was reported in 4.5 % of the subjects. Carotid arterial lesions were present in 55.7 % (men 61.8 %, women 44.1 %). Carotid artery plaque more often occurs in the bulb (54.0 %) than in the common part of the carotid artery (24.0 %, $P < 0.001$). The majority of subjects had a normal and low-normal ABI (51.4 and 29.7 %, respectively). Significant ABI values <0.9 were found in 254 subjects (11.5 %).

Cumulative noncoronary atherosclerotic disease was identified in 1323 subjects (59.7 %). Thereof, carotid artery

plaque was present in the majority of subjects (93.3 %), the other PVD characteristics were less present (PVD in history 7.5 %, CIMT_{max} > 1.5 mm 2.3 %, ABI < 0.9 19.2 % of subjects with NCA).

Prevalence of coronary artery disease

Angiographically significant CAD was present in 41.2 % of the subjects (48.7 % of men, 27.5 % of women) resulting in assignment to PCI or CABG in 37.5 % of males and 20.8 % of females. The remaining subjects were free of angiographically visible CAD or showed wall irregularities <50 % luminal reduction. These findings of diagnostic angiography show high accordance with the American NCDR CathPCI Registry (41.0 % with obstructive CAD) [3].

Predictors of obstructive CAD

Known conventional risk factors higher age, male sex, diabetes, dyslipidemia and tobacco use were independently

Table 2 Prevalence of noncoronary atherosclerosis

Characteristic	Total	Obstructive CAD	No obstructive CAD	P value
History of atherosclerotic disease				
LEAD (%)	3.4	5.9	1.7	<0.001
CVD (%)	1.3	2.0	0.8	0.022
PVD (%)	4.5	7.3	2.5	<0.001
Presence of carotid arterial lesions				
Carotid plaque (%)	55.7	73.9	43.0	<0.001
CPS 1/2/3/4 (%)	16.8/19.9/10.2/8.9	17.9/25.1/15.7/15.2	16.0/16.2/6.3/4.5	<0.001
CIMT _{mean} (mm)	0.78 ± 0.15	0.82 ± 0.15	0.76 ± 0.14	<0.001
CIMT _{max} (mm)	0.94 ± 0.20	0.99 ± 0.21	0.92 ± 0.19	<0.001
Presence of lower extremity arterial disease				
ABI ≥ 1.1	51.4	43.8	56.7	<0.001
1.0–1.09	29.7	27.5	31.3	
0.9–0.99	7.4	9.9	5.7	
0.5–0.89	9.3	14.5	5.6	
<0.5	2.2	4.4	0.7	
Cumulative NCA (%)	59.7	78.1	46.8	<0.001

P value refers to the comparison of the obstructive CAD/no obstructive CAD groups

LEAD lower extremity artery disease, CVD cerebrovascular disease, PVD peripheral vascular disease, CPS carotid plaque score, CIMT carotid intima-media thickness, ABI ankle-brachial index, NCA noncoronary atherosclerosis

Table 3 The value of traditional risk factors and clinical characteristics for predicting obstructive CAD

Variable	Unadj. odds ratio (95 % CI)	P value	Adj. odds ratio (95 % CI)	P Value
Traditional risk factors				
Age, per 5 years increase	1.13 (1.08–1.17)	<0.001		
Male sex	2.50 (2.07–3.02)	<0.001		
Diabetes	1.39 (1.16–1.66)	<0.001		
Dyslipidemia	1.95 (1.64–2.31)	<0.001		
Hypertension	1.11 (0.88–1.39)	0.389		
Former tobacco use	1.60 (1.32–1.93)	<0.001		
Current tobacco use	1.86 (1.46–2.37)	<0.001		
Additional clinical characteristics				
Family history of CAD	1.06 (0.87–1.30)	0.553	1.19 (0.96–1.48)	0.118
LV-EF <50 %	1.73 (1.37–2.19)	<0.001	1.31 (1.02–1.69)	0.034
hsCRP, per 5 mg/l	1.11 (1.06–1.17)	<0.001	1.08 (1.03–1.14)	0.004
Nt-proBNP, per 500 ng/l	1.11 (1.06–1.16)	<0.001	1.06 (1.01–1.10)	0.009
Clinical presentation				
Nonanginal chest pain	0.69 (0.52–0.90)	0.007	0.85 (0.64–1.14)	0.290
Atypical angina	1.07 (0.86–1.35)	0.543	1.38 (1.08–1.76)	0.011
Typical angina	2.33 (1.86–2.91)	<0.001	3.09 (2.42–3.95)	<0.001
Dyspnea NYHA II	0.83 (0.68–0.99)	0.042	0.90 (0.73–1.09)	0.274
NYHA III	0.67 (0.50–0.90)	0.008	0.64 (0.46–0.88)	<0.001

associated with obstructive coronary artery disease and revascularization. An echocardiographic reduction of the left-ventricular ejection fraction, higher levels of high-sensitive C-reactive protein and nt-pro brain natriuretic peptide were also independently associated with

obstructive coronary artery disease (Table 3) and revascularization (Supplemental Table 2).

The clinical presentation of typical angina (OR 3.1) as well as atypical angina (OR 1.4) was associated with obstructive CAD and revascularization. In contrast, the classification

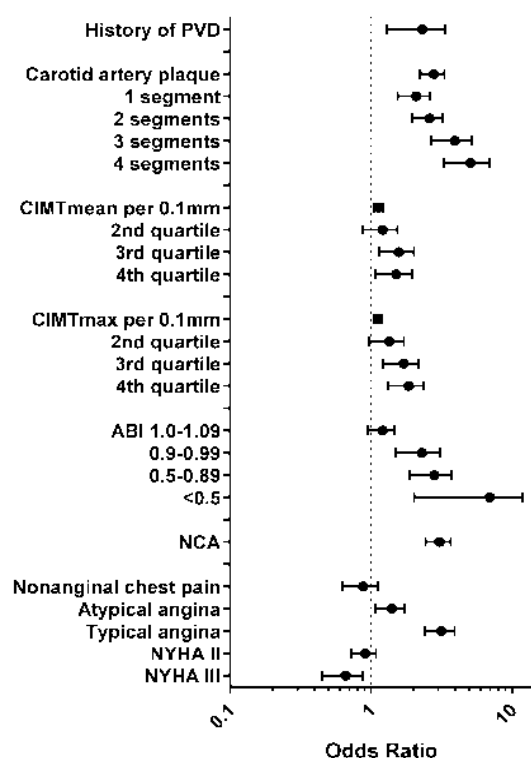


Fig. 1 Odds ratios and error bars for measures of noncoronary atherosclerosis and features of clinical presentation predicting obstructive CAD in subjects with suspected CAD

‘nonanginal chest pain’ and shortness of breath neither did predict obstructive CAD nor revascularization.

All noncoronary atherosclerotic disease characteristics were independently (i.e., after adjustment for traditional risk factors) associated with obstructive coronary artery disease (Fig. 1; Table 4) and revascularization (Supplemental Table 2). The presence of carotid artery plaque predicted obstructive CAD with OR 2.8. Multisegmental affection of the carotid arterial system linearly increased the predictive value to OR 4.9. Mean and maximum CIMT were independently associated with CAD (per 0.1 mm increase OR 1.13). ABI values <1.0 predicted obstructive CAD with OR 2.5. In summary, any noncoronary atherosclerosis predicted obstructive CAD and revascularization with OR 3.0.

Diagnostic benefit of NCA testing

To investigate which method of NCA testing is best suited to improve diagnostic of CAD and revascularization, we analyzed C-statistics of carotid plaque, ABI and CIMT. C-statistic showed that carotid artery plaque assessment best improved the prediction of obstructive CAD and the intention for revascularization while ABI was inferior and CIMT failed to give independent impact to a model including TRF and clinical factors (CF, including angina,

NYHA, history of PVD, reduced left-ventricular ejection fraction <50 %, hsCRP, nproBNP), Fig. 2. The area under the curve (AUC) to predict obstructive CAD improved from 0.69 (TRF) and 0.73 (TRF + CF) to 0.77 (TRF + CF + carotid plaque), $P < 0.001$. The AUC to predict the need for revascularization improved from 0.67 (TRF) and 0.72 (TRF + CF) to 0.75 (TRF + CF + carotid plaque), $P < 0.001$.

Calculating the optimal cut-off for the number of carotid artery segments diseased to predict obstructive CAD, Youden’s index reached its maximum at one segment diseased. The strength of NCA testing is the high negative predictive value especially in subjects with atypical clinical presentation reaching negative predictive values of 81 % for obstructive CAD and 87 % for revascularization (detailed data of specificity, sensitivity, positive and negative predictive value in Supplemental Table 3).

Typical angina and noncoronary atherosclerosis—the major signs of stable obstructive CAD

Stepwise logistic regression identified two major predictors for stable obstructive CAD: the presence of noncoronary atherosclerosis (OR 4.0, CI 3.3–4.8) and typical angina (OR 2.4, CI 1.9–3.0). Both were also the strongest predictors for revascularization: NCA OR 3.6 (CI 2.9–4.5) and typical angina OR 2.7 (CI 2.1–3.5). The impact of the assessment of NCA to predict CAD and revascularization was evident independently of age and gender (Supplemental Table 4). The strong predictive value of NCA was demonstrated independently of the clinical presentation (Fig. 3). However, the relevance of noncoronary atherosclerosis is pivotal in subjects with atypical clinical presentation. While subjects with typical angina already have a higher pretest probability for obstructive CAD and revascularization, subjects with atypical clinical presentation demonstrated a lower pretest probability with questionable necessity for invasive coronary angiography. Under this condition, the detection of noncoronary atherosclerosis significantly increased the pretest probability to higher than 40 %, while subjects without detectable noncoronary atherosclerosis were unlikely to have obstructive CAD (<20 %) and were even more unlikely to get coronary revascularization (<15 %, Fig. 3). Atypical clinical presentation and lacking detection of NCA applies to a large group of patients in our cohort ($n = 703$, 32 %).

Discussion

The objective of our study was to evaluate the predictive value of noncoronary atherosclerosis assessment for identifying coronary artery disease and the need for

Table 4 The value of noncoronary atherosclerosis for predicting obstructive CAD

Variable	Unadj. odds ratio (95 % CI)	P value	Adj. odds ratio (95 % CI)	P value
History of PVD	3.14 (2.05–4.83)	<0.001	2.17 (1.38–3.41)	0.001
Carotid artery plaque	3.76 (3.13–4.52)	<0.001	2.75 (2.26–3.35)	<0.001
1 Segment	2.43 (1.89–3.13)	<0.001	2.04 (1.57–2.64)	<0.001
2 Segments	3.39 (2.67–4.30)	<0.001	2.54 (1.98–3.27)	<0.001
3 Segments	5.48 (4.03–7.46)	<0.001	3.81 (2.75–5.27)	<0.001
4 Segments	7.48 (5.33–10.5)	<0.001	4.87 (3.40–6.98)	<0.001
CIMT _{mean} per 0.1 mm	1.31 (1.23–1.40)	<0.001	1.13 (1.06–1.22)	0.001
CIMT _{max} per 0.1 mm	1.28 (1.21–1.35)	<0.001	1.13 (1.06–1.20)	<0.001
ABI 1.0–1.09	1.14 (0.93–1.39)	0.207	1.19 (0.96–1.47)	0.111
0.9–0.99	2.25 (1.61–3.13)	<0.001	2.20 (1.54–3.14)	<0.001
0.5–0.89	3.34 (2.45–4.56)	<0.001	2.71 (1.93–3.80)	<0.001
<0.5	8.21 (3.94–17.1)	<0.001	5.80 (2.71–12.4)	<0.001
ABI <1.0	2.96 (2.37–3.69)	<0.001	2.48 (1.95–3.16)	<0.001
NCA	4.05 (3.35–4.90)	<0.001	3.02 (2.46–3.71)	<0.001

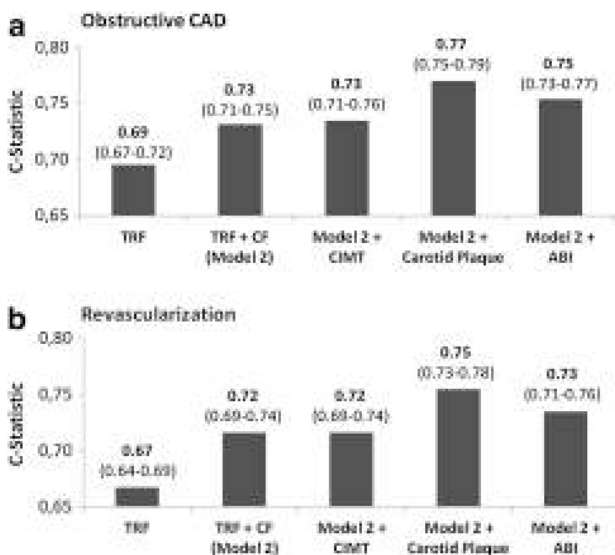


Fig. 2 Bars indicate the area under the ROC curve of various models to predict obstructive CAD (a) and coronary revascularization (b). The simplest model (TRF) includes the traditional risk factors (age, gender, diabetes status, hypertension, tobacco use, serum LDL-cholesterol, HDL-cholesterol adjusted for lipid lowering medication). In model 2 further clinical factors (angina, NYHA, history of PVD, left-ventricular ejection fraction) and biomarker (hsCRP, ntproBNP) were included. Finally, vascular ultrasound measures (CIMT, carotid artery plaque, ABI) were added to model 2, respectively

revascularization in a cohort of patients with clinical symptoms indicating first-time elective invasive coronary angiography. Our major results are:

1. A simple ultrasound-based screening for noncoronary atherosclerosis improved the pretest probability of obstructive CAD and the intention to revascularization prior to invasive coronary angiography. Its strength is

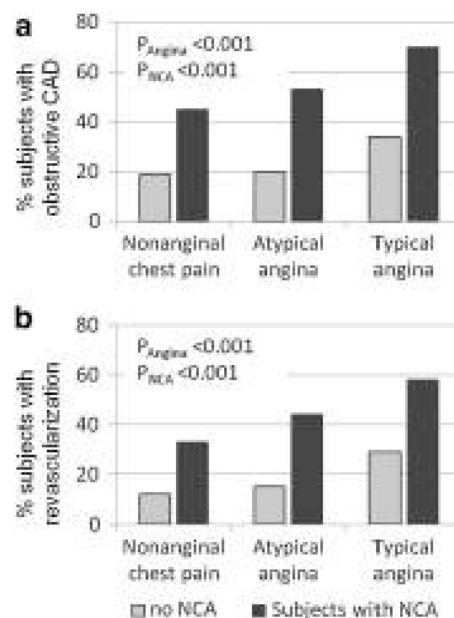


Fig. 3 Percentage of subjects with obstructive CAD (a) and coronary revascularization (b) depending on the absence (lightly colored) and presence (dark colored) of noncoronary atherosclerotic disease (NCA) and the clinical presentation (x-axis, subset of nonanginal chest pain includes subjects without chest pain)

the high negative predictive value in subjects with atypical clinical presentation identifying a large group of subjects with low probability of obstructive CAD.

2. Especially ultrasound-based carotid artery plaque assessment was identified as a useful measure of noncoronary atherosclerosis. The presence of carotid artery plaque and its extent were independently associated with the first-time diagnosis of stable obstructive CAD after adjustment for traditional

cardiovascular risk factors and further CAD-associated factors such as clinical presentation, known noncoronary vascular disease, reduced left-ventricular ejection fraction and additional biochemical markers.

3. CIMT and ABI also independently predicted obstructive CAD after adjustment for traditional risk factors but CIMT and ABI failed to add significant diagnostic value to a model including of established risk factors and carotid artery plaque.

The observation that carotid artery plaque is able to predict prevalent CAD has been reported in some small angiographic studies [11–17]. Our much larger study additionally investigated the relationship between carotid ultrasound findings and the intention for coronary revascularization. Furthermore, our analyses were interpreted in the context of important clinical factors including the clinical presentation, cardiac function and biochemical biomarkers which were disregarded in most of the previous studies.

Although typical angina is the major clinical presentation of stable CAD, and, as also demonstrated in our study, one of the strongest predictors of obstructive CAD, only a quarter to a third of subjects intended for elective coronary angiography due to suspected obstructive CAD presents with typical angina. The majority of patients have an atypical clinical presentation resulting in a high chance of negative angiographic results. For these patients, the evidence of noncoronary atherosclerosis is the most important predictor of obstructive CAD. Conversely, in the subset of subjects with atypical clinical presentation and no detectable noncoronary atherosclerosis the probability of obstructive CAD is low (<20 %) and the rate of coronary revascularization is even lower (<15 %). Interestingly, this applies to a relatively large group of patients in our cohort, about one third of patients. When cardiologists and other clinicians consider whether a patient with atypical presentation has significant coronary artery disease, they are less likely to want to determine whether noncoronary atherosclerosis disease is present, unless there is a strong suspicion that the presence of severe disease could determine the patient's near future prognosis, before deciding on carrying out coronary angiography. However, the clinicians should consider the increased likelihood of CAD in the type of patients included in this study if there is evidence of noncoronary atherosclerosis and the non-invasive tests, particularly for the presence of carotid artery disease, are positive.

The superiority of carotid artery plaque assessment compared to CIMT is explained by its carotid-wide screening area, while CIMT measurement is limited to the far wall of the common part of the carotid arteries. Indeed, atherosclerotic disease occurs predominantly downstream

to the region of CIMT measurement namely in the bulb and the proximal parts of the internal/external branches of the carotid artery [28]. We did not consider IMT measurements of other carotid artery regions due to the limited standardization of the measurements and focused on that recommended by the Carotid Intima-Media Thickness Task Force of the American Society of Echocardiography [26]. In line with our results, a recent meta-analysis showed that carotid artery plaque has a higher diagnostic accuracy compared with CIMT for the prediction of future CAD events [9]. Further studies also showed that CIMT added only little predictive value to conventional risk factors [8, 9, 11]. Today there is strong evidence for the superiority of carotid artery plaque assessment for the prediction of incident cardiovascular events, and as here shown also for prevalent CAD, which evokes increasing debate regarding the IMT paradigm [29–31].

A limitation of our study is the mono-centric design which might be biased by local characteristics of allocation and accomplishment. However, both the distribution of clinical presentation and angiographic findings is comparable with the representative large-scale American NCDR CathPCI Registry including hundreds of angiographic centers [3]. Second, we did not quantify carotid artery plaque size in this initial study because our results show that the optimal Youden's index calculated from our semiquantitative plaque score was already reached when only one carotid artery segment was affected. This indicates that the presence of atherosclerosis per se is of importance. However, the fact that multi-locus carotid artery plaque further increase the risk of CAD points towards the usefulness of a more detailed quantification of carotid atherosclerosis. Several ongoing studies announced the application of three-dimensional carotid ultrasound to improve the prediction of the incident cardiovascular risk [10, 32]. Our carotid ultrasound approach would also allow 3D-morphometric quantification; we aim at improving CAD risk prediction on the basis of these measures in the future.

Conclusion

Our study accentuates the diagnostic value of an assessment of noncoronary atherosclerosis, in particular that of carotid artery plaque, to improve the diagnostic yield of invasive coronary angiography in subjects with suspected coronary artery disease. The strength of carotid artery plaque assessment is pivotal in subjects with atypical clinical presentation, which represents the majority of subjects intended to diagnostic coronary angiography. In view of the low pretest probability within the large group of subjects with atypical clinical presentation and lack of

noncoronary atherosclerosis, indication for invasive coronary diagnostic should be reassessed carefully. We conclude that carotid artery plaque detection has the potential to assess prognosis and to direct clinical decision making and subsequent diagnostic procedures in subjects with suspected coronary artery disease.

Source of funding Initial funding of the Leipzig Heart Study was supported by the Roland-Ernst Foundation; continuation is supported by LIFE-Leipzig Research Center for Civilization Diseases, University Leipzig. LIFE is funded by the Free State of Saxony within the framework of its excellence initiative.

Acknowledgments We thank Antonia Christen, Manuela Fritzsche, Kerstin Kothe, Kay Olischer, Katja Ulrich, Annegret Unger for expert technical assistance. Biochemical analyses of the LIFE Heart Study were supported by Roche Diagnostics, Germany.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

References

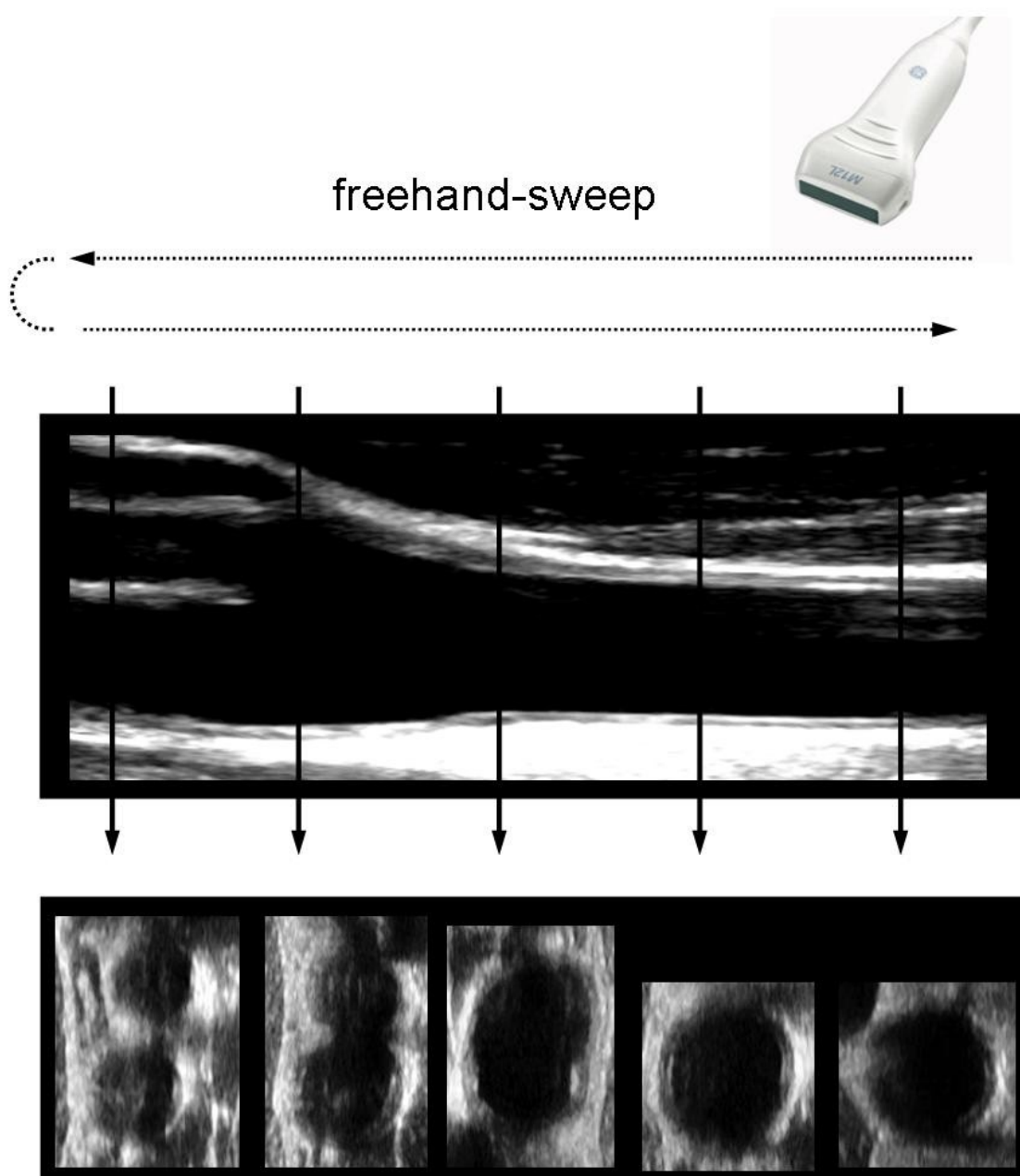
- Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, Douglas PS, Foody JM, Gerber TC, Hinderliter AL, King SB 3rd, Kligfield PD, Krumholz HM, Kwong RY, Lim MJ, Linderbaum JA, Mack MJ, Munger MA, Prager RL, Sabik JF, Shaw LJ, Sikkema JD, Smith CR Jr, Smith SC Jr, Spertus JA, Williams SV, American College of Cardiology F, American Heart Association Task Force on Practice G, American College of P, American Association for Thoracic S, Preventive Cardiovascular Nurses A, Society for Cardiovascular A, Interventions, Society of Thoracic S (2012) Accf/aha/acp/aats/pca/scai/sts guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 60:e44–e164
- Multimodality Writing Group for Stable Ischemic Heart Disease, Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, Douglas PS, Hendel RC, Kramer CM, Min JK, Patel MR, Rosenbaum L, Shaw LJ, Stainback RF, Allen JM, Technical Panel, Brindis RG, Kramer CM, Shaw LJ, Cerqueira MD, Chen J, Dean LS, Fazel R, Hundley WG, Itchhaporia D, Kligfield P, Lockwood R, Marine JE, McCully RB, Messer JV, O’Gara PT, Shemin RJ, Wann LS, Wong JB, Appropriate Use Criteria Task Force, Patel MR, Kramer CM, Bailey SR, Brown AS, Doherty JU, Douglas PS, Hendel RC, Lindsay BD, Min JK, Shaw LJ, Stainback RF, Wann LS, Wolk MJ, Allen JM (2014) ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society Of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, heart rhythm society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 63(4):380–406
- Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, Brindis RG, Douglas PS (2010) Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 362:886–895
- Criqui MH, Denenberg JO (1998) The generalized nature of atherosclerosis: how peripheral arterial disease may predict adverse events from coronary artery disease. *Vasc Med* 3:241–245
- Bots ML, Sutton-Tyrrell K (2012) Lessons from the past and promises for the future for carotid intima-media thickness. *J Am Coll Cardiol* 60:1599–1604
- Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Fowkes FG, Lee AJ, Price JF, d’Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodriguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Wittteman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J, McDermott MM (2008) Ankle brachial index combined with framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA J Am Med Assoc* 300:197–208
- Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M (2007) Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 115:459–467
- Simon A, Chironi G, Levenson J (2007) Comparative performance of subclinical atherosclerosis tests in predicting coronary heart disease in asymptomatic individuals. *Eur Heart J* 28:2967–2971
- Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR (2012) Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 220:128–133
- Sillesen H, Muntendam P, Adourian A, Entreklin R, Garcia M, Falk E, Fuster V (2012) Carotid plaque burden as a measure of subclinical atherosclerosis: comparison with other tests for subclinical arterial disease in the high risk plaque bioimage study. *JACC Cardiovasc Imaging* 5:681–689
- Brook RD, Bard RL, Patel S, Rubenfire M, Clarke NS, Kazerooni EA, Wakefield TW, Henke PK, Eagle KA (2006) A negative carotid plaque area test is superior to other noninvasive atherosclerosis studies for reducing the likelihood of having underlying significant coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:656–662
- Kallikazaros I, Tsioufis C, Sideris S, Stefanadis C, Toutouzas P (1999) Carotid artery disease as a marker for the presence of severe coronary artery disease in patients evaluated for chest pain. *Stroke J Cereb Circ* 30:1002–1007
- Sakaguchi M, Kitagawa K, Nagai Y, Yamagami H, Kondo K, Matsushita K, Oku N, Hougaku H, Ohtsuki T, Masuyama T, Matsumoto M, Hori M (2003) Equivalence of plaque score and intima-media thickness of carotid ultrasonography for predicting severe coronary artery lesion. *Ultrasound Med Biol* 29:367–371
- Akosah KO, McHugh VL, Barnhart SI, Schaper AM, Mathiason MA, Perlock PA, Haider TA (2006) Carotid ultrasound for risk

- clarification in young to middle-aged adults undergoing elective coronary angiography. *Am J Hypertens* 19:1256–1261
15. Morito N, Inoue Y, Urata M, Yahiro E, Kodama S, Fukuda N, Saito N, Tsuchiya Y, Mihara H, Yamanouchi Y, Saku K, Urata H (2008) Increased carotid artery plaque score is an independent predictor of the presence and severity of coronary artery disease. *J Cardiol* 51:25–32
 16. Ikeda N, Kogame N, Iijima R, Nakamura M, Sugi K (2012) Carotid artery intima-media thickness and plaque score can predict the syntax score. *Eur Heart J* 33:113–119
 17. Cohen GI, Aboufakher R, Bess R, Frank J, Othman M, Doan D, Meshiha N, Rosman HS, Szpunar S (2013) Relationship between carotid disease on ultrasound and coronary disease on ct angiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 6:1160–1167
 18. Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention Developed in collaboration with the International Atherosclerosis Society (2011) Appropriate use criteria for carotid intima media thickness testing. *Atherosclerosis* 214:43–46
 19. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, Fowkes FG, Hiatt WR, Jonsson B, Lacroix P, Marin B, McDermott MM, Norgren L, Pande RL, Preux PM, Stoffers HE, Treat-Jacobson D, American Heart Association Council on Peripheral Vascular D, Council on E, Prevention, Council on Clinical C, Council on Cardiovascular N, Council on Cardiovascular R, Intervention, Council on Cardiovascular S, Anesthesia (2012) Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 126:2890–2909
 20. Beutner F, Teupser D, Gielen S, Holdt LM, Scholz M, Boudriot E, Schuler G, Thiery J (2011) Rationale and design of the Leipzig (life) heart study: phenotyping and cardiovascular characteristics of patients with coronary artery disease. *PLoS One* 6:e29070
 21. Rose G, McCartney P, Reid DD (1977) Self-administration of a questionnaire on chest pain and intermittent claudication. *Br J Prev Soc Med* 31:42–48
 22. Sinning C, Keller T, Zeller T, Ojeda F, Schluter M, Schnabel R, Lubos E, Bickel C, Lackner KJ, Diemert P, Munzel T, Blankenberg S, Wild PS, Gutenberg Health S (2014) Association of high-sensitivity assayed troponin i with cardiovascular phenotypes in the general population: the population-based Gutenberg health study. *Clinical Res Cardiol Off J Ger Cardiac Soc* 103:211–222
 23. Sinning C, Kieback A, Wild PS, Schnabel RB, Ojeda F, Appelbaum S, Zeller T, Lubos E, Schwedhelm E, Lackner KJ, Debus ES, Munzel T, Blankenberg S, Espinola-Klein C (2014) Association of multiple biomarkers and classical risk factors with early carotid atherosclerosis: results from the Gutenberg Health Study. *Clin Res Cardiol Off J Ger Cardiac Soc* 103:477–485
 24. Leistner DM, Klotsche J, Pieper L, Palm S, Stalla GK, Lehnert H, Silber S, Marz W, Wittchen HU, Zeiher AM (2013) Prognostic value of nt-pro-bnp and hs-crp for risk stratification in primary care: results from the population-based DETECT Study. *Clin Res Cardiol Off J Ger Cardiac Soc* 102:259–268
 25. Kara K, Mahabadi AA, Geisel MH, Lehmann N, Kalsch H, Bauer M, Neumann T, Dragano N, Moebus S, Mohlenkamp S, Jockel KH, Erbel R (2014) B-type natriuretic peptide: distribution in the general population and the association with major cardiovascular and coronary events—the Heinz Nixdorf Recall Study. *Clin Res Cardiol Off J Ger Cardiac Soc* 103:125–132
 26. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS, American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task F (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. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr* 21:93–111 (**quiz 189–190**)
 27. Beutner F, Teren A, Gielen S, Schuler G, Wirkner K, Tiller D, Loeffler M, Scholz M (2012) Automated photoplethysmography-based determination of ankle-brachial index: a validation study against doppler sonography. *Clin Res Cardiol Off J Ger Cardiac Soc* 101:875–883
 28. Finn AV, Kolodgie FD, Vimani R (2010) Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 30:177–181
 29. Spence JD (2002) Ultrasound measurement of carotid plaque as a surrogate outcome for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 89:10B–15B (**discussion 15B–16B**)
 30. Simon A, Chironi G (2007) The relationship between carotid intima-media thickness and coronary atherosclerosis revisited. *Eur Heart J* 28:2049–2050
 31. Spence JD (2012) Carotid plaque measurement is superior to int invited editorial comment on: Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis-Yoichi Inaba, M.D., Jennifer A. Chen M.D., Steven R. Bergmann M.D., Ph.D. *Atherosclerosis* 220:34–35
 32. Fernandez-Ortiz A, Jimenez-Borreguero LJ, Penalvo JL, Ordovas JM, Mocoroa A, Fernandez-Friera L, Laclaustra M, Garcia L, Molina J, Mendiguren JM, Lopez-Melgar B, de Vega VM, Alonso-Farto JC, Guallar E, Sillesen H, Rudd JH, Fayad ZA, Ibanez B, Sanz G, Fuster V (2013) The progression and early detection of subclinical atherosclerosis (pesa) study: rationale and design. *Am Heart J* 166:990–998

IV. Supplement

Carotid artery ultrasound

Ultrasonographic examination of the carotid arteries followed the recommendations of the American Society of Echocardiography¹. Examinations are performed and interpreted by experienced and trained sonographers. High resolution B-mode ultrasound images are acquired using the GE Vivid 7 and Vivid q ultrasound platform with a 12.0-MHz linear-array transducer (GE Healthcare, Munich, Germany). Images are stored in raw data format for retrospective reading and measurement. Longitudinal views and transversal carotid artery sweeps are used to acquire images of the common, bulb and internal segments of each carotid artery (Supplemental Figure 1).



Supplemental Figure 1

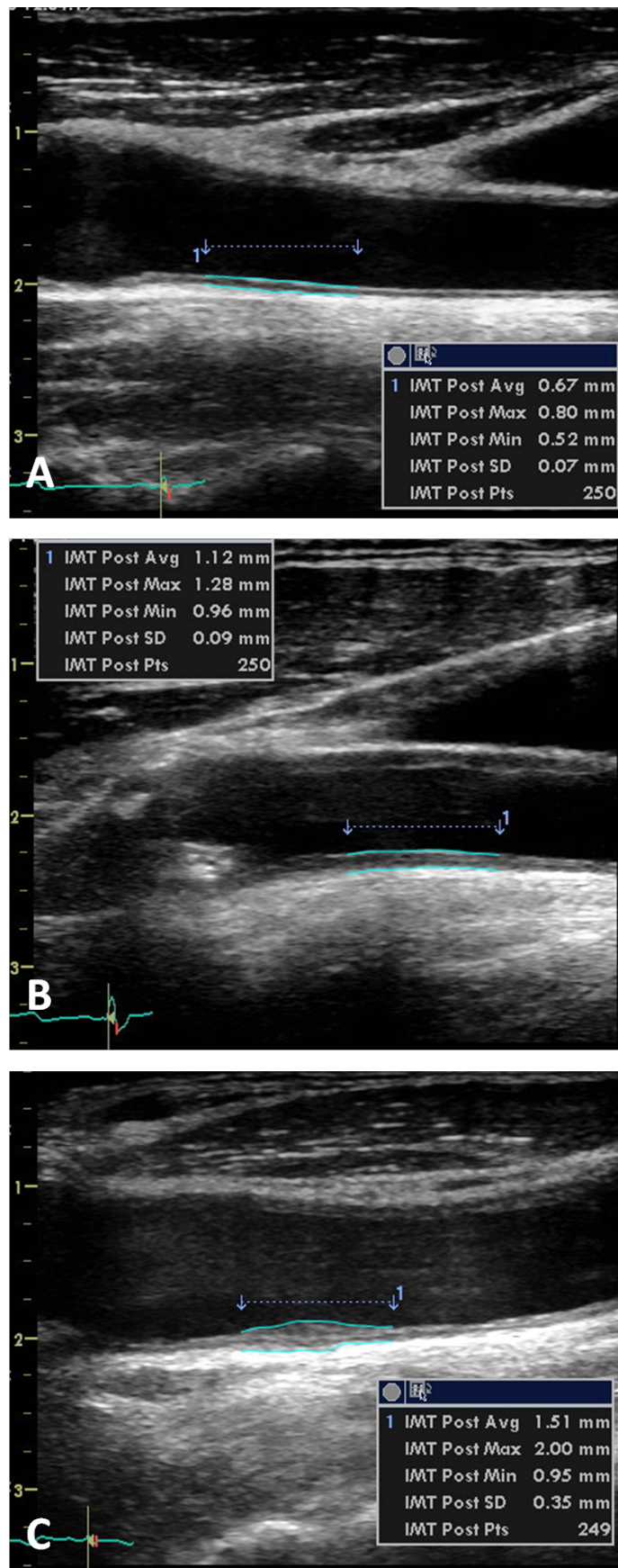
Analysis followed the recommendations of the American Society of Echocardiography with separate categorization of CIMT and carotid artery plaque¹.

CIMT: The mean and maximum of the combined thickness of the intimal and medial layer of the far wall of the CCA were measured with a semiautomated border detection program (EchoPAC Dimension 06, GE Medical Systems, Munich, Germany). The detecting area of CIMT was defined as the distal 1 cm (about 250 single measure points) of the common carotid arteries, proximal to the origin of the bulb (Supplemental Figure 2, A-C). Measurements of the left and right sides were averaged to obtain the CIMTmean, the higher value of the left and right maximum CIMT was used to obtain CIMTmax.

Intra- and interreader reliability of CIMT were tested in scans of 60 subsequent subjects being read by 4 sonographers. Concordance correlation coefficients (CCC) for intrareader reliability were 0.95 (CIMTmean) and 0.91 (CIMTmax), CCC for interreader reliability were 0.90 (CIMTmean) and 0.87 (CIMTmax), further data in the Supplemental Table 1.

Carotid artery plaque: CAP was defined as recommended by the American Society of Echocardiography Intima-Media Thickness Task Force: echogenic thickening of intimal reflection that extends into the arterial lumen at least 0.5 mm or 50% of the surrounding CCA-IMT value or an intimal + medial thickness of >1.5 mm. Plaque presence was documented as 'present' or 'absent' for the common part and bulb of the right and left carotid artery, respectively. A simple plaque score (PS) was calculated by counting segmental plaque presence of the common carotid artery and bulb. As the extracranial length of internal carotid artery and the quality of its imaging is variable, we restricted plaque score determination to the common part and the bulb resulting in values of 0 to 4.

Intra- and interreader reliability of CAP assessment were tested in scans of 60 subsequent subjects being read by 4 sonographers, each blinded from the other's findings. Krippendorff's alpha was 0.90 for intra-reader reliability and 0.65 for inter-reader reliability (further data in Supplemental Table 1).



Supplemental Figure 2: Examples of CIMT measurement: A- normal CIMT, B- increased CIMT, C- carotid artery plaque within the detecting area of CIMT).

Supplemental Table 1: Intrareader and interreader concordance of carotid intima-media thickness and carotid artery plaque assessment (4 reader, n= 60 subjects, 120 carotid arteries)

	CIMTmean	CIMTmax	CCA plaque	Bulb plaque	Carotid plaque score
Measure of agreement	CCC	CCC	Alpha	Alpha	Alpha
Intrareader	0.95	0.91	0.79	0.88	0.90
	(0.93-0.96)	(0.89-0.93)	(0.70-0.86)	(0.64-0.91)	(0.85-0.93)
Interreader	0.90	0.87	0.63	0.62	0.65
	(0.85-0.94)	(0.81-0.91)	(0.46-0.77)	(0.49-0.74)	(0.52-0.77)

CIMT – carotid intima-media thickness, CCA common carotid artery, CCC – concordance correlation coefficient, alpha – Krippendorff’s alpha.

Supplemental Table 2: Factors to predict revascularization obtained from logistic regression

Variable	Unadj. Odds Ratio (95% CI)	P-Value	Adj. Odds Ratio (95% CI)	P-Value
<i>Traditional risk factors</i>				
Age, per 5y increase	1.08 (1.04-1.13)	<0.001		
Male sex	2.28 (1.86-2.79)	<0.001		
Diabetes	1.30 (1.08-1.57)	<0.001		
Dyslipidemia	2.01 (1.67-2.41)	<0.001		
Hypertension	1.05 (0.82-1.34)	0.700		
Tobacco use - Former	1.46 (1.19-1.78)	<0.001		
Current	1.55 (1.20-2.00)	0.001		
<i>Additional clinical characteristics</i>				
Family history of CAD	1.10 (0.89-1.36)	0.386	1.18 (0.95-1.48)	0.137
LV-EF <50%	1.69 (1.33-2.14)	<0.001	1.34 (1.04-1.73)	0.023
hsCRP, per 5mg/l	1.10 (1.05-1.15)	<0.001	1.08 (1.02-1.13)	0.003
Nt-proBNP, per 500 ng/l	1.09 (1.05-1.14)	<0.001	1.06 (1.02-1.10)	0.003
<i>Clinical presentation</i>				
Nonanginal chest pain	0.76 (0.56-1.03)	0.078	0.91 (0.66-1.25)	0.566
Atypical angina	1.31 (1.03-1.68)	0.028	1.62 (1.25-2.10)	<0.001
Typical angina	2.67 (2.12-3.37)	<0.001	3.34 (2.60-4.27)	<0.001
Dyspnea NYHA II	0.81 (0.67-0.99)	0.034	0.88 (0.72-1.08)	0.214
NYHA III	0.69 (0.50-0.94)	0.019	0.69 (0.50-0.97)	0.032
<i>Noncoronary atherosclerosis</i>				
History of PVD	2.61 (1.73-3.91)	<0.001	1.95 (1.27-2.98)	0.002
Carotid artery plaque	3.31 (2.72-4.04)	<0.001	2.61 (2.11-3.22)	<0.001
1 segment	1.95 (1.48-2.57)	<0.001	1.70 (1.28-2.26)	<0.001
2 segments	3.15 (2.45-4.04)	<0.001	2.59 (1.99-3.37)	<0.001
3 segments	4.83 (3.56-6.58)	<0.001	3.80 (2.74-5.27)	<0.001
4 segments	6.06 (4.38-8.40)	<0.001	4.46 (3.15-6.31)	<0.001
CIMTmean per 0.1mm	1.21 (1.14-1.29)	<0.001	1.08 (1.00-1.16)	0.038
CIMTmax per 0.1mm	1.19 (1.13-1.26)	<0.001	1.08 (1.02-1.15)	0.013
ABI 1.0-1.09	1.06 (0.86-1.32)	0.575	1.12 (0.89-1.40)	0.328
0.9-0.99	1.96 (1.40-2.75)	<0.001	2.00 (1.40-2.85)	<0.001
0.5-0.89	2.73 (2.02-3.70)	<0.001	2.41 (1.73-3.34)	<0.001
<0.5	7.48 (3.92-14.3)	<0.001	6.16 (3.14-12.1)	<0.001
ABI<1.0	2.62 (2.11-3.26)	<0.001	2.35 (1.85-2.98)	<0.001
NCA	3.66 (2.97-4.50)	<0.001	2.96 (2.37-3.69)	<0.001

Supplemental Table 3: Test performance of carotid artery plaque and NCA to predict prevalent obstructive CAD and the intention for coronary revascularization

Measure Outcome	Carotid artery plaque		NCA	
	Obstructive CAD	Revascularization	Obstructive CAD	Revascularization
Total cohort				
Sensitivity	74 (71-77)	75 (71-78)	78 (75-81)	79 (76-82)
Specificity	57 (54-59)	53 (50-55)	53 (50-55)	49 (47-51)
PPV	55 (52-57)	42 (40-45)	54 (51-57)	42 (39-45)
NPV	76 (73-78)	82 (79-84)	78 (75-80)	84 (81-86)
Subjects with atypical clinical presentation				
Sensitivity	72 (68-75)	73 (69-77)	77 (74-81)	79 (75-83)
Specificity	57 (54-59)	54 (51-56)	53 (50-55)	50 (47-52)
PPV	48 (45-51)	35 (33-39)	48 (45-51)	36 (33-39)
NPV	78 (76-81)	85 (82-87)	81 (79-84)	87 (84-89)

Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) are given in percentage (95% confidence interval).

Supplemental Table 4: Comparing probabilities of CAD/revascularization in patients without and with noncoronary atherosclerosis

	No or		Atypical Angina		Typical Angina	
	Nonanginal Chest Pain		Men	Women	Men	Women
	Men	Women				
Obstructive CAD						
<60y	21/48	10/28	15/50	9/39	38/78	27/40
≥60y	26/50	14/36	39/68	18/36	68/79	15/57
Coronary Revascularization						
<60y	15/37	9/16	14/42	7/32	34/64	27/37
≥60y	15/36	7/25	27/55	13/30	55/65	9/46

We present percentages with obstructive CAD or coronary revascularization. The first value is the percentage for a patient without evidence of NCA. The second is that of a patient with the presence of NCA (carotid artery plaque or ABI<1.0 or known peripheral artery disease).

Reference

1. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, Najjar SS, Rembold CM, Post WS. 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 : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2008;21:93-111; quiz 189-190

V. Zusammenfassung der Arbeit

Die Atherosklerose gilt als wichtigster Kausalfaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und hierbei insbesondere der koronaren Herzerkrankung. Bei Verdacht auf eine obstruktive koronare Herzerkrankung werden vor Durchführung einer invasiven Koronardiagnostik nicht-invasive Tests empfohlen, um Risikopatienten zu identifizieren. Heutzutage stehen verschiedene funktionelle Tests zur Verfügung, um eine myokardiale Ischämie aufzudecken. Leider spiegelt sich ihr hoher prädiktiver Wert nicht im klinischen Alltag wider: Bei weniger als der Hälfte aller Patienten, die sich einer Koronarangiographie unterziehen, wird eine obstruktive koronare Herzerkrankung (KHK) diagnostiziert und Patienten mit positivem Befund in nicht-invasiven Tests zeigen lediglich eine geringfügig höhere Wahrscheinlichkeit, an einer signifikanten KHK zu leiden als solche, die sich nicht testen ließen.

Die vorliegende Arbeit untersuchte den prädiktiven Wert einer nicht-koronaren Atherosklerose für das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung in symptomatischen Patienten ohne vorbekannte KHK, welche sich aufgrund einer vermuteten obstruktiven KHK einer invasiven Koronardiagnostik unterzogen. Die nichtkoronare Atherosklerose wurde anamnestisch und mittels ultraschallbasierter Parameter (Intima-Media-Dicke [IMT], Karotisplaque, Knöchel-Arm-Index [ABI]) determiniert.

Die Studie untersuchte Parameter der nicht-koronaren Atherosklerose in 2216 konsekutiven Patienten, die sich bei Verdacht auf eine koronare Herzerkrankung zur elektiven Koronarangiographie im Herzzentrum Leipzig befanden. In 60% der Patienten (n= 1323) konnte wenigstens eine Form der nicht-koronaren Atherosklerose identifiziert werden. Die Karotisplaque war mit 93% in diesen Patienten die häufigste Form der nichtkoronaren Atherosklerose. Vergleichbar zu großen Registerstudien war der Anteil der Patienten mit einer obstruktiven KHK trotz nicht-invasiver Vordiagnostik und kritischer Indikationsstellung zur invasiven Koronardiagnostik mit 41% eher gering.

Von allen untersuchten Risikofaktoren und Prädiktoren war die nicht-koronare Atherosklerose mit einer Odds ratio (OR) 4,0 der stärkste Prädiktor einer obstruktiven KHK, gefolgt von der typischen Angina pectoris (OR 2,4). Alle erhobenen Parameter der nicht-koronaren Atherosklerose (Anamnese, IMT, Karotisplaque und ABI) waren für sich mit dem Vorliegen einer obstruktiven KHK assoziiert. Von den einzelnen Parametern war die Karotisplaque am stärksten unabhängig von

traditionellen Risikofaktoren und weiteren klinischen Faktoren mit dem Vorliegen einer KHK bzw. einem koronaren Interventionsbedarf assoziiert.

Besonders groß ist der Informationsgehalt im Kollektiv von Patienten mit atypischen Beschwerden, welches mit 75% den überwiegenden Anteil am Gesamtkollektiv der koronarangiographierten Patienten darstellte. Patienten mit atypischen Beschwerden und ohne Nachweis einer nicht-koronaren Atherosklerose (n= 703 bzw. 32% der Gesamtkohorte) hatten mit <15% eine sehr niedrige Wahrscheinlichkeit für einen koronaren Interventionsbedarf (perkutane Koronarintervention oder chirurgische Bypassversorgung).

Diese Arbeit impliziert die folgende Hypothese: In Anbetracht der ubiquitären Verfügbarkeit und einfachen Durchführbarkeit von Karotis-Ultraschalluntersuchungen ist die Erhebung von Karotisplaque eine geeignete Methode für eine KHK-Risikostratifizierung insbesondere in Patienten mit atypischen Beschwerden. Dieser Ansatz könnte dazu beitragen, überflüssige Untersuchungen und Ressourcen einzusparen sowie Komplikationen der invasiven Untersuchungsmethode zu vermeiden.

VI. Literaturverzeichnis

1. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010. A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012;380:2197–2223.
2. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. European cardiovascular disease statistics. 2012nd Ed. Brussels, Sophia Antipolis: European Heart Network; European Society of Cardiology.
3. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993;362:801–809.
4. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. Executive Summary. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60:2564–2603.
5. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, Douglas PS, Hendel RC, Kramer CM, et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of cardiac failure*. 2014;20:65–90.
6. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *The New England journal of medicine*. 2010;362:886–895.
7. Sillesen H, Muntendam P, Adourian A, Entrekin R, Garcia M, Falk E, et al. Carotid plaque burden as a measure of subclinical atherosclerosis: comparison with other tests for subclinical arterial disease in the High Risk Plaque BioImage study. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2012;5:681–689.
8. Simon A, Chironi G, Levenson J. Comparative performance of subclinical atherosclerosis tests in predicting coronary heart disease in asymptomatic individuals. *European Heart Journal*. 2007;28:2967–2971.
9. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115–126.
10. Libby P, Tabas I, Fredman G, Fisher EA. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. *Circulation research*. 2014;114:1867–1879.
11. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*. 2005;111:3481–3488.
12. Croce K, Libby P. Intertwining of thrombosis and inflammation in atherosclerosis. *Current Opinion in Hematology*. 2007;14:55–61.
13. Renz-Polster H, ed. Basislehrbuch Innere Medizin. Kompakt, greifbar, verständlich ; [Online-Zugang + interaktive Extras]. 4th Ed. München, Jena: Elsevier, Urban & Fischer.
14. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delagrangé D, Creager MA, et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *The American Journal of Cardiology*. 1995;75:71.
15. Cunningham KS, Gotlieb AI. The role of shear stress in the pathogenesis of atherosclerosis. *Lab. Invest*. 2005;85:9–23.
16. McLenachan JM, Vita J, Fish DR, Treasure CB, Cox DA, Ganz P, et al. Early evidence of endothelial vasodilator dysfunction at coronary branch points. *Circulation*. 1990;82:1169–1173.

17. Gordon T, Kannel WB. Multiple risk functions for predicting coronary heart disease: the concept, accuracy, and application. *Am Heart J*. 1982;103:1031–1039.
18. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care*. 1979;2:120–126.
19. D'Agostino RB, SR, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117:743–753.
20. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002;105:310–315.
21. Backer G de, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Heart Journal*. 2003;24:1601–1610.
22. J. Meyer · G. Breithardt · R. Erbel · E. Erdmann · H. Gohlke · P. Hanrath · F. Sonntag · G. Steinbeck. Leitlinie: Koronare Herzkrankheit / Angina pectoris. *Zeitschrift für Kardiologie*. 1998:907–911.
23. J. Meyer · G. Breithardt · R. Erbel · E. Erdmann · H. Gohlke · P. Hanrath · F. Sonntag · G. Steinbeck. Leitlinie: Koronare Herzkrankheit / Angina pectoris. *Zeitschrift für Kardiologie*. 1998:907–911.
24. Colledge NR, Walker BR, Ralston S, Davidson S. Davidson's principles and practice of medicine. 21st Ed. Edinburgh, New York: Churchill Livingstone/Elsevier.
25. Bassand J-P, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2007;28:1598–1660.
26. Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2011;32:2999–3054.
27. Gorgels AP, Gijsbers C, Vreede-Swagemakers J de, Lousberg A, Wellens HJ. Out-of-hospital cardiac arrest--the relevance of heart failure. The Maastricht Circulatory Arrest Registry. *European Heart Journal*. 2003;24:1204–1209.
28. Martens E, Sinner MF, Siebermair J, Raufhake C, Beckmann BM, Veith S, et al. Incidence of sudden cardiac death in Germany: results from an emergency medical service registry in Lower Saxony. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2014;16:1752–1758.
29. Zheng Z-J, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden Cardiac Death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation*. 2001;104:2158–2163.
30. Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, et al. Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52:1724–1732.
31. Members WC, Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, et al. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: Executive Summary. *Circulation*. 2010;122:2748–2764.

32. Meijboom WB, Meijs MF, Schuijf JD, Cramer MJ, Mollet NR, van Mieghem CA, et al. Diagnostic Accuracy of 64-Slice Computed Tomography Coronary Angiography: A Prospective, Multicenter, Multivendor Study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:2135–2144.
33. Arad Y, La Spadaro, Goodman K, Newstein D, Guerci AD. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36:1253–1260.
34. Kim KP, Einstein AJ, Gonzalez AB de. Coronary artery calcification screening: estimated radiation dose and cancer risk. *Archives of internal medicine*. 2009;169:1188–1194.
35. Mikolich JR. Cardiac Computed Tomographic Angiography and the Primary Care Physician. *J Am Osteopath Assoc*. 2012;112:267–275.
36. Members C, Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, et al. ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing: Summary Article A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation*. 2002;106:1883–1892.
37. Jaff MR, Goldmakher GV, Lev MH, Romero JM. Imaging of the carotid arteries: the role of duplex ultrasonography, magnetic resonance arteriography, and computerized tomographic arteriography. *Vasc Med*. 2008;13:281–292.
38. Beutner F, Teupser D, Gielen S, Holdt LM, Scholz M, Boudriot E, et al. Rationale and design of the Leipzig (LIFE) Heart Study: phenotyping and cardiovascular characteristics of patients with coronary artery disease. *PLoS one*. 2011;6:e29070.
39. Golomb BA, Dang TT, Criqui MH. Peripheral Arterial Disease Morbidity and Mortality Implications. *Circulation*. 2006;114:688–699.
40. Tendera M, Aboyans V, Bartelink M-L, Baumgartner I, Clement D, Collet J-P, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases. Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries * The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2011;32:2851–2906.
41. Touboul P-J, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc. Dis*. 2012;34:290–296.
42. Holaj R, Spacil J, Petrasek J, Malik J, Haas T, Aschermann M. Intima-media thickness of the common carotid artery is the significant predictor of angiographically proven coronary artery disease. *Can J Cardiol*. 2003;19:670–676.
43. Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Przewlocki T, Pieniazek P, Sokolowski A, Konieczynska M. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart*. 2004;90:1286–1290.
44. Burke GL, Evans GW, Riley WA, Sharrett AR, Howard G, Barnes RW, et al. Arterial Wall Thickness Is Associated With Prevalent Cardiovascular Disease in Middle-Aged Adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke*. 1995;26:386–391.
45. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997;96:1432–1437.
46. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Shahar E, Nieto FJ, et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol*. 2000;151:478–487.
47. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the

- Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol.* 1997;146:483–494.
48. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation.* 2007;115:459–467.
 49. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson, S K Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med.* 1999;340:14–22.
 50. Polak JF, Szklo M, Kronmal RA, Burke GL, Shea S, Zavodni, Anna E H, et al. The value of carotid artery plaque and intima-media thickness for incident cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc.* 2013;2:e000087.
 51. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 1991;11:1245–1249.
 52. Sillesen H, Muntendam P, Adourian A, Entekin R, Garcia M, Falk E, et al. Carotid plaque burden as a measure of subclinical atherosclerosis: comparison with other tests for subclinical arterial disease in the High Risk Plaque BioImage study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5:681–689.
 53. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke.* 1999;30:841–850.
 54. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55:1600–1607.
 55. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2012;220:128–133.
 56. Born C, Kuhn F-P, Debus J. Radiologie. 104 Tabellen. 2nd Ed. Stuttgart: Thieme.
 57. AbuRahma AF, Covelli MA, Robinson PA, Holt SM. The role of carotid duplex ultrasound in evaluating plaque morphology: potential use in selecting patients for carotid stenting. *J Endovasc Surg.* 1999;6:59–65.
 58. Kanber B, Hartshorne TC, Horsfield MA, Naylor AR, Robinson TG, Ramnarine KV. Quantitative assessment of carotid plaque surface irregularities and correlation to cerebrovascular symptoms. *Cardiovasc Ultrasound.* 2013;11:38.
 59. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *The New England journal of medicine.* 1992;326:242–250.
 60. Lammie GA, Sandercock PA, Dennis MS. Recently occluded intracranial and extracranial carotid arteries. Relevance of the unstable atherosclerotic plaque. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 1999;30:1319–1325.
 61. Carr S, Farb A, Pearce WH, Virmani R, Yao JS. Atherosclerotic plaque rupture in symptomatic carotid artery stenosis. *Journal of vascular surgery.* 1996;23:755-65; discussion 765-6.
 62. Xu D, Zou L, Xing Y, Hou L, Wei Y, Zhang J, et al. Diagnostic value of ankle-brachial index in peripheral arterial disease: a meta-analysis. *The Canadian journal of cardiology.* 2013;29:492–498.
 63. Deutsche Gesellschaft für Angiologie - Gesellschaft für Gefäßmedizin. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit.

64. Gaitini D, Soudack M. Diagnosing Carotid Stenosis by Doppler Sonography State of the Art. *JUM*. 2005;24:1127–1136.
65. Jogestrand T, Lindqvist M, Nowak J. Diagnostic Performance of Duplex Ultrasonography in the Detection of High Grade Internal Carotid Artery Stenosis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2002;23:510–518.
66. Kubale R, Arning C. Significance of Doppler ultrasound procedures for diagnosis of carotid stenoses. *Der Radiologe*. 2004;44:946–959.

VII. Eigenständigkeitserklärung

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

.....

Datum

.....

Unterschrift

VIII. Eigener wissenschaftlicher Beitrag zur Publikationspromotion

Leipzig, 23.05.2017

Medizinische Fakultät
Liebigstraße 27 b

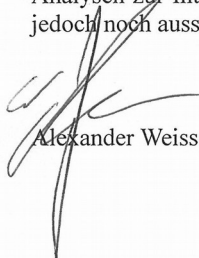
04103 Leipzig

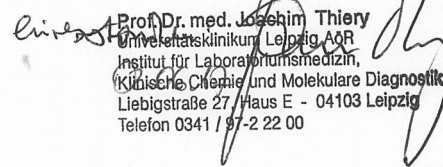
Eigener wissenschaftlicher Beitrag zur Publikationspromotion

Die vorliegende wissenschaftliche Arbeit entstand im Rahmen der Leipziger Herzstudie (LIFE-Heart), federführend durchgeführt und betreut vom Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik sowie dem Herzzentrum der Universität Leipzig. Das analysierte Datenmaterial stammt aus dem Rekrutierungszeitraum 2006-2011. Mein wissenschaftlicher Beitrag im Rahmen der Publikationspromotion umfasste einerseits die Auswertung des umfangreichen Bildmaterials der Karotisultraschalluntersuchungen und andererseits die Beteiligung an der statistischen Analyse zur Fragestellung, ob und welche nicht-koronaren Atherosklerosemarker das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung vorhersagen können.

Im Vorfeld der Bilddatenanalyse eignete ich mir im Sonographielabor der LIFE-Studienambulanz die theoretischen und praktischen Fähigkeiten der Sonographie der hirnversorgenden Gefäße an. Nachfolgend war ich zur eigenständigen Durchführung der standardisierten sonographischen Untersuchung der Halsgefäße und deren Befundung hinsichtlich Intima-Media-Dickenbestimmung, Plaquedetektion und Stenosequantifizierung befähigt.

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation analysierte ich eigenständig das digital akquirierte Bildmaterial von ca. 2500 Ultraschalluntersuchungen hinsichtlich Intima-Media-Dicke und dem Vorhandensein von atherosklerotischer Plaque, von denen letztendlich 2216 vollständige Datensätze in die Analyse gingen. Eine von erfahrenen Untersuchern supervidierte Reliabilitätsanalyse zeigte eine hohe Übereinstimmung der Messungen und Befunde. Die statistische Auswertung und Verfassung des Publikationsmanuskripts erfolgte unter Anleitung von Dr. Frank Beutner (Herzzentrum Leipzig) und Prof. Dr. Markus Scholz (IMISE). Zusätzlich war ich maßgeblich an Analysen zur Intra- und Interreader-Reliabilität in LIFE-Adult beteiligt, deren Publikation geplant, jedoch noch ausstehend ist.


Alexander Weissgerber


Prof. Dr. med. Joachim Thiery
Universitätsklinikum Leipzig AG
Institut für Laboratoriumsmedizin,
Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik
Liebigstraße 27 / Haus E - 04103 Leipzig
Telefon 0341 / 97-2 22 00

Leipzig, 23.05.2017

Medizinische Fakultät
Liebigstraße 27 b

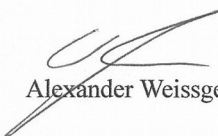
04103 Leipzig

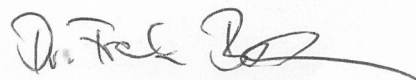
Eigener wissenschaftlicher Beitrag zur Publikationspromotion

Die vorliegende wissenschaftliche Arbeit entstand im Rahmen der Leipziger Herzstudie (LIFE-Heart), federführend durchgeführt und betreut vom Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik sowie dem Herzzentrum der Universität Leipzig. Das analysierte Datenmaterial stammt aus dem Rekrutierungszeitraum 2006-2011. Mein wissenschaftlicher Beitrag im Rahmen der Publikationspromotion umfasste einerseits die Auswertung des umfangreichen Bildmaterials der Karotisultraschalluntersuchungen und andererseits die Beteiligung an der statistischen Analyse zur Fragestellung, ob und welche nicht-koronaren Atherosklerosemarker das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung vorhersagen können.

Im Vorfeld der Bilddatenanalyse eignete ich mir im Sonographielabor der LIFE-Studienambulanz die theoretischen und praktischen Fähigkeiten der Sonographie der hirnversorgenden Gefäße an. Nachfolgend war ich zur eigenständigen Durchführung der standardisierten sonographischen Untersuchung der Halsgefäße und deren Befundung hinsichtlich Intima-Media-Dickenbestimmung, Plaquedetektion und Stenosequantifizierung befähigt.

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation analysierte ich eigenständig das digital akquirierte Bildmaterial von ca. 2500 Ultraschalluntersuchungen hinsichtlich Intima-Media-Dicke und dem Vorhandensein von atherosklerotischer Plaque, von denen letztendlich 2216 vollständige Datensätze in die Analyse eingingen. Eine von erfahrenen Untersuchern supervidierte Reliabilitätsanalyse zeigte eine hohe Übereinstimmung der Messungen und Befunde. Die statistische Auswertung und Verfassung des Publikationsmanuskripts erfolgte unter Anleitung von Dr. Frank Beutner (Herzzentrum Leipzig) und Prof. Dr. Markus Scholz (IMISE). Zusätzlich war ich maßgeblich an Analysen zur Intra- und Interreader-Reliabilität in LIFE-Adult beteiligt, deren Publikation geplant, jedoch noch ausstehend ist.


Alexander Weissgerber


FRANK BEUTNER

Leipzig, 23.05.2017

Medizinische Fakultät
Liebigstraße 27 b

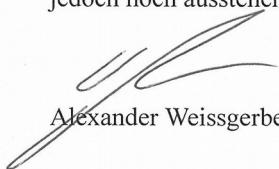
04103 Leipzig

Eigener wissenschaftlicher Beitrag zur Publikationspromotion

Die vorliegende wissenschaftliche Arbeit entstand im Rahmen der Leipziger Herzstudie (LIFE-Heart), federführend durchgeführt und betreut vom Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik sowie dem Herzzentrum der Universität Leipzig. Das analysierte Datenmaterial stammt aus dem Rekrutierungszeitraum 2006-2011. Mein wissenschaftlicher Beitrag im Rahmen der Publikationspromotion umfasste einerseits die Auswertung des umfangreichen Bildmaterials der Karotisultraschalluntersuchungen und andererseits die Beteiligung an der statistischen Analyse zur Fragestellung, ob und welche nicht-koronaren Atherosklerosemarker das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung vorhersagen können.

Im Vorfeld der Bilddatenanalyse eignete ich mir im Sonographielabor der LIFE-Studienambulanz die theoretischen und praktischen Fähigkeiten der Sonographie der hirnversorgenden Gefäße an. Nachfolgend war ich zur eigenständigen Durchführung der standardisierten sonographischen Untersuchung der Halsgefäße und deren Befundung hinsichtlich Intima-Media-Dickenbestimmung, Plaquetdetektion und Stenosequantifizierung befähigt.

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation analysierte ich eigenständig das digital akquirierte Bildmaterial von ca. 2500 Ultraschalluntersuchungen hinsichtlich Intima-Media-Dicke und dem Vorhandensein von atherosklerotischer Plaque, von denen letztendlich 2216 vollständige Datensätze in die Analyse eingingen. Eine von erfahrenen Untersuchern supervidierte Reliabilitätsanalyse zeigte eine hohe Übereinstimmung der Messungen und Befunde. Die statistische Auswertung und Verfassung des Publikationsmanuskripts erfolgte unter Anleitung von Dr. Frank Beutner (Herzzentrum Leipzig) und Prof. Dr. Markus Scholz (IMISE). Zusätzlich war ich maßgeblich an Analysen zur Intra- und Interreader-Reliabilität in LIFE-Adult beteiligt, deren Publikation geplant, jedoch noch ausstehend ist.


Alexander Weissgerber

UNIVERSITÄT LEIPZIG
Medizinische Fakultät
IMISE/AG Genetische Statistik
Prof. Dr. Markus Scholz
Härtelstraße 16-18 · 04107 Leipzig
Tel. 0341 / 97-1 61 90 · Fax 97-1 61 09



Leipzig, 23.05.2017

Medizinische Fakultät
Liebigstraße 27 b

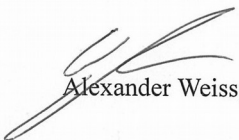
04103 Leipzig

Eigener wissenschaftlicher Beitrag zur Publikationspromotion

Die vorliegende wissenschaftliche Arbeit entstand im Rahmen der Leipziger Herzstudie (LIFE-Heart), federführend durchgeführt und betreut vom Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik sowie dem Herzzentrum der Universität Leipzig. Das analysierte Datenmaterial stammt aus dem Rekrutierungszeitraum 2006-2011. Mein wissenschaftlicher Beitrag im Rahmen der Publikationspromotion umfasste einerseits die Auswertung des umfangreichen Bildmaterials der Karotisultraschalluntersuchungen und andererseits die Beteiligung an der statistischen Analyse zur Fragestellung, ob und welche nicht-koronaren Atherosklerosemarker das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung vorhersagen können.

Im Vorfeld der Bilddatenanalyse eignete ich mir im Sonographielabor der LIFE-Studienambulanz die theoretischen und praktischen Fähigkeiten der Sonographie der hirnversorgenden Gefäße an. Nachfolgend war ich zur eigenständigen Durchführung der standardisierten sonographischen Untersuchung der Halsgefäße und deren Befundung hinsichtlich Intima-Media-Dickenbestimmung, Plaquedetektion und Stenosequantifizierung befähigt.

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation analysierte ich eigenständig das digital akquirierte Bildmaterial von ca. 2500 Ultraschalluntersuchungen hinsichtlich Intima-Media-Dicke und dem Vorhandensein von atherosklerotischer Plaque, von denen letztendlich 2216 vollständige Datensätze in die Analyse gingen. Eine von erfahrenen Untersuchern supervidierte Reliabilitätsanalyse zeigte eine hohe Übereinstimmung der Messungen und Befunde. Die statistische Auswertung und Verfassung des Publikationsmanuskripts erfolgte unter Anleitung von Dr. Frank Beutner (Herzzentrum Leipzig) und Prof. Dr. Markus Scholz (IMISE). Zusätzlich war ich maßgeblich an Analysen zur Intra- und Interreader-Reliabilität in LIFE-Adult beteiligt, deren Publikation geplant, jedoch noch ausstehend ist.



Alexander Weissgerber



Herzzentrum Leipzig
Universitätsklinik
Klinik für Innere Medizin/Kardiologie
Oberarzt Dr. med. M. Sandri
Strümpellstraße 39, 04289 Leipzig
Tel.: 0341/865-1428 Fax: 0341/865-1461

IX. Lebenslauf

□ Persönliche Daten

Name: Alexander Weissgerber
Geburtsdaten: 19.01.1985 in Duschambe
Familienstand: Ledig

□ Schulbildung/Studium

- 1991 – 1995 Grundschule GGS Am Höfling in Aachen
- 1995 – 2004 Einhard-Gymnasium Aachen - Abschluss: Abitur (2,0)
- 2005 – 2006 Teilstudium der Zahnmedizin an der Universität Bonn
- 2006 – 2012 Studium der Humanmedizin an der Universität Leipzig
 - 1. Staatsexamen: 2008 mit der Note 2,0
 - 2. Staatsexamen: 2012 mit der Note 2,0
- 12 / 2012 Approbation als Arzt
- 10/2013 – 09/2014 Assistenzarzt für Laboratoriumsmedizin und Studienarzt der Life Studie Leipzig, Uniklinik Leipzig
- 12/2014 – 12/2015 Assistenzarzt für Radiologie, Herzzentrum Leipzig
- 12/2015 – 12/2016 Assistenzarzt für Herzchirurgie, Herzzentrum Leipzig

□ Praktische Erfahrungen

- 2006 – 2007: Studentische Hilfskraft im OP (Unfallchirurgie Bonn, 2 Jahre)
- 2009: Studentische Hilfskraft im Schlaflabor (Uni Leipzig, 4 Monate)
- 2010: Studienaufenthalt in San Sebastián, Spanien (6 Monate)
- Famulaturen: Pädiatrie, Gastroenterologie (Uni Leipzig), Allgemeinmedizin; Dermatologie (Spanien)
- PJ: 2 Monate General Medicine (Hobart, Australien)
2 Monate Kinderchirurgie und 2 Monate ZNA (Uni Leipzig)
4 Monate Anästhesiologie, 2 Monate Innere Med. (Park-KH)

□ Sprachen

- Englisch: Fließend
- Spanisch: Gut
- Französisch: Ausgebaute Kenntnisse
- Russisch: Ausgebaute Kenntnisse

Leipzig, 13.07.2017

X. Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt Herrn Dr. med. Frank Beutner, der mit seinem Fachwissen, unerschöpflichen Einsatz und der ihm innewohnenden Ruhe den Weg für eine erfolgreiche Promotion ebnete.

Herrn Prof. Dr. med. Joachim Thiery danke ich für die fachliche Unterstützung und den interessanten Einblick in die laborchemische Medizin und wissenschaftliche Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. Gerhard Schuler, in dessen Klinik ich diese Promotion durchführen durfte, danke ich für die freundliche Unterstützung.

Abschließend bedanken möchte ich mich bei meiner gesamten Familie, insbesondere meinen Eltern Niko und Olga, die durch ihre unbeschreibliche Lebensgeschichte, ihren Mut und ihre Liebe dieses Leben und Studium in erster Linie ermöglichten.