

Aus der Klinik für Neurologie  
- Direktor: Prof. Dr. med. C. Kessler -  
der Medizinischen Fakultät  
der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

**Die Assoziation zwischen täglichem Alkoholkonsum und der  
Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis**

**Eine Analyse der Study of Health in Pomerania (SHIP)**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin  
(Dr. med.)

der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald  
2007

vorgelegt von:  
Anke Jaschinski  
geb. am 28.01.1973  
in Waiblingen

**Dekan:** Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

**1. Gutachter:** Prof. Dr. Ch. Kessler (Greifswald)

**2. Gutachter:** Prof. Dr. Berger (Münster)

**Raum:** Seminarraum des Institutes für Epidemiologie

**Tag der Disputation:** 07.11.2007

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	IV
Abbildungsverzeichnis .....	VI
Tabellenverzeichnis .....	VII
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1. Einfluss von Alkohol auf die Risikofaktoren der Atherosklerose.....	2
1.1.1. Einfluss des Alkohols auf den Blutdruck.....	2
1.1.2. Einfluss des Alkohols auf den Lipidstoffwechsel.....	3
1.1.3. Einfluss des Alkohols auf die Thrombogenese, die Fibrinolyse und das humorale Gerinnungssystem.....	5
1.2. Alkoholkonsum und Gesamtmortalität .....	7
1.3. Alkoholkonsum und kardiale Erkrankungen.....	9
1.3.1. Kardiovaskuläre Mortalität .....	9
1.3.2. KHK und Myokardinfarkt.....	10
1.4. Alkoholkonsum und Schlaganfall .....	12
1.5. Alkoholkonsum und subklinische atherosklerotische Gefäßwandveränderungen .	14
1.6. Ziel der Arbeit .....	18
<b>2. Methoden .....</b>	<b>19</b>
2.1. Design der SHIP-Studie .....	19
2.2. Studienpopulation.....	19
2.3. Untersuchungsverfahren.....	21
2.4. Lebensstilfaktoren .....	21
2.5. Medizinische Untersuchung .....	25
2.6. Labormethoden.....	28
2.7. Statistische Methoden.....	29
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>30</b>
3.1. Demographische Daten .....	30
3.2. Typ der alkoholischen Getränke.....	31
3.3. Einfluss von Alkohol auf die Intima-Media-Dicke der A. carotis .....	32

<b>4. Diskussion .....</b>	<b>39</b>
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>45</b>
<b>6. Literatur .....</b>	<b>47</b>
<b>7. Thesen .....</b>	<b>61</b>
<b>8. Anhang.....</b>	<b>64</b>
8.1. Eidesstattliche Erklärung.....	64
8.2. Lebenslauf .....	65
8.3. Danksagung .....	67

## **Abkürzungsverzeichnis**

ACC	Arteria carotis communis
ACI	Arteria carotis interna
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities Study
BMI	Body-mass-Index
CDT	Carbohydrate deficient Transferrin
CHS	Cardiovascular Health Study
CI	Confidence interval
CLAS	Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study
DBP	Diastolic blood pressure (diastolischer Blutdruck)
EKG	Elektrokardiographie
ELSA	European Lacidipine Study on Atherosclerosis
FFP	Food frequency patterns (Ernährungsgewohnheiten)
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
HDL	High-density-lipoprotein
HR	Heart rate (Herzfrequenz)
HRST	Herzrhythmusstörungen
IMD	Intima-Media-Dicke
IMT	Intima-Media-Thickness (Intima-Media-Dicke)
IVSD	Intraventrikuläre Septumdicke
KG	Körpergewicht
KH	Körperhöhe
KHK	Koronare Herzkrankheit
KIHD	Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study
LAST	Lübecker Alkohol und Missbrauch Screening Test

LDL	Low-density-lipoprotein
Lp(a)	Lipoprotein(a)
LVDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVM	Linksventrikuläre Muskelmasse
LVPWD	Linksventrikuläre posteriore Wanddicke
MEANS	Methodology of the modular ECG analysis system
MIEUR	Department of Medical Informatics der Erasmus Universität Rotterdam
MIDAS	Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study
MONICA	(Monitoring Trends and Determinants of Cardiovascular Disease) Augsburg Kohortenstudie
NHLBI	National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study
NOMAS	Northern Manhattan Study
PAI	Plasminogen activator inhibitor
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
Pdiast	Diastolic blood pressure (diastolischer Blutdruck)
Psyst	Systolic blood pressure (systolischer Blutdruck)
RR	Relative risk (relatives Risiko)
SBP	Systolic blood pressure (systolischer Blutdruck)
SHIP	Study of Health in Pomerania
TG	Triglyzeride
tPA	Tissue plasminogen activator
VLDL	Very-low-density-lipoprotein
WHO	World Health Organisation
WHR	Waist-to-hip-ratio (Taillenumfang/Hüftumfang)

## **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1:	Flussdiagramm über die Definition der Studienpopulation.....	20
Abb. 2:	Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Getränketypen entsprechend dem Alkoholkonsum der Frauen und Männer der Studienpopulation der Study of Health in Pomerania .....	31
Abb. 3:	Intima-Media-Dicke der Arteria carotis in Gruppen klassifiziert durch den täglichen Alkoholkonsum.....	35

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Klassifikation der durchschnittlichen Nahrungsaufnahme in Anlehnung an die Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Ernährung .....	22
Tabelle 2: Lübecker Alkohol-Abhängigkeit und -Missbrauch Screening Test (Lübeck Alcohol Dependence and Abuse Screening Test; LAST) .....	24
Tabelle 3: Demographische Daten, Kreislauf- und Blutparameter der Männer und Frauen der Study of Health in Pomerania (SHIP) .....	34
Tabelle 4: Demographische Daten, Kreislauf- und Blutparameter der Männer der Studienpopulation der Study of Health in Pomerania, klassifiziert nach dem durchschnittlichen täglichen Alkoholkonsum .....	36
Tabelle 5: Demographische Daten, Kreislauf- und Blutparameter der Frauen der Studienpopulation der Study of Health in Pomerania, klassifiziert nach dem durchschnittlichen täglichen Alkoholkonsum. ....	37
Tabelle 6: Beziehung zwischen der IMD der Arteria carotis und dem täglichen Alkoholkonsum der Männer der Studienpopulation der Study of Health in Pomerania, bestimmt durch eine multivariate lineare Regressionanalyse .....	38



# 1. Einleitung

Herz-Kreislaufkrankungen stehen in der Bundesrepublik Deutschland und in anderen westlichen Industrieländern nach wie vor an erster Stelle der Todesursachenstatistik (Statistisches Bundesamt: Todesursachenstatistik, 2004; Thom TJ et al., 1998). Vorbeugende Maßnahmen zur Bekämpfung dieser Volkskrankheit sind somit aus gesundheitspolitischen und sozioökonomischen Gesichtspunkten von großer Wichtigkeit. Zur Prävention kommen zum einen Vermeidung von Risikoverhalten und zum anderen Förderung von protektiven Einflussgrößen in Frage. Der Alkoholkonsum spielt nicht zuletzt aufgrund seiner weiten Verbreitung in der Bevölkerung eine besondere Rolle, da dem Alkohol sowohl die Eigenschaften eines Risikofaktors (Kendell, 1987) als auch die Eigenschaften eines protektiven Faktors zuzukommen scheint. Bezüglich letzterem liegen eine Reihe epidemiologischer Studien vor, die eine U- bzw. J-förmige Beziehung zwischen dem Alkoholkonsum und den kardiovaskulären Erkrankungen zeigen konnten (Di Castelnuovo et al., 2002; Goldberg et al., 2001; Corrao et al., 2000; Fagrell et al., 1999).

Bereits 1979 wurde von St. Leger und Mitarbeitern beobachtet, dass die KHK-Mortalität in Frankreich niedriger ist, als in anderen Industrieländern (St. Leger et al., 1979). Dabei unterschieden sich die Ernährungsgewohnheiten bezüglich des Konsums von Fetten und Kohlenhydraten nicht wesentlich zwischen Frankreich und den USA, wohl aber stellte der erhöhte Rotweinkonsum in Frankreich einen wesentlichen Unterschied dar. Auf diesem sog. „French Paradox“ basierte die Annahme, dass dem Rotweingenuss ein protektiver Effekt zukommen könnte (Renaud et al., 1992).

Dieser Arbeit folgte eine Vielzahl von Studien, die den Einfluss von Alkohol auf die Gesamtmortalität, auf kardiale Erkrankungen bzw. den Schlaganfall sowie den Einfluss von Alkohol auf die Risikofaktoren der Atherosklerose untersuchten. Diese Arbeiten sollen im folgenden näher beleuchtet werden. Dahingegen befassten sich bisher wesentlich weniger Studien mit dem Einfluss des Alkohols auf die subklinische Atherosklerose.

## **1.1. Einfluss von Alkohol auf die Risikofaktoren der Atherosklerose**

Die Beeinflussung des Blutdrucks, des Lipidstoffwechsels, der Lipidoxidation, der Thrombozytenaggregation, des Ablaufs der Gerinnungskaskade sowie der Fibrinolyse werden als die bedeutendsten Wirkmechanismen alkoholischer Getränke diskutiert. Nachfolgend werden Daten über die bedeutendsten Wirkmechanismen aufgeführt.

### **1.1.1. Einfluss des Alkohols auf den Blutdruck**

Alkohol wirkt zum einen direkt auf die Gefäßwände und hat dort eine vasodilatatorische Wirkung (Altura et al., 1983). Zusätzlich dazu gibt es aber auch eine Wirkung am Gesamtorganismus. Neben einer Veränderung der zentralen Blutdruckregulation werden die Aktivierung des sympatho-adrenergen Systems mit Exkretion von Katecholaminen, Kortisol und Renin sowie eine Störung des Wasser- und Elektrolythaushaltes und eine verminderte Sensitivität des Barorezeptorreflexes diskutiert (Beilin et al., 1996; Klatsky et al., 1996; Rupp et al., 1996).

Bereits 1915 beschrieb Lian den möglichen Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und arterieller Hypertonie (Lian et al., 1915). Die Korrelation von Alkoholkonsum und arterieller Hypertonie wurde zunächst nur für hohe Alkoholmengen dokumentiert. Im Bereich niedriger Alkoholmengen wurde eher ein U-förmige Beziehung angenommen (Klatsky et al., 1977). In neueren Untersuchungen fand man bei genauerer Analyse der Patienten mit niedrigem Alkoholkonsum eine eher lineare Beziehung zwischen konsumierter Alkoholmenge und dem Blutdruck ab einem gewissen Schwellenwert. Als Schwellenwert werden für Männer ein Alkoholkonsum von 30-40 g/d und für Frauen 20 g/d angegeben (Klatsky et al., 1986; Elliot et al., 1990; Keil et al., 1991; Marmot et al., 1994; Moreira et al., 1998; Gordon et al., 1977; Ascherio et al., 1996). Neben der durchschnittlichen Alkoholmenge scheint auch das Trinkverhalten einen Einfluss auf den Blutdruck auszuüben. So war beim „binge drinking“ (kurzfristige exzessive Alkoholfuhr) ein erhöhter Blutdruck feststellbar (Marmot et al., 1994).

Einen indirekten Hinweis auf den Einfluss des Alkohols auf den Blutdruck ergibt eine Studie, in der gezeigt werden konnte, dass sich durch Alkoholkarenz erhöhte

Blutdruckwerte auch ohne antihypertensive Medikamente absenken lassen (Ueshima et al., 1993).

### **1.1.2. Einfluss des Alkohols auf den Lipidstoffwechsel**

#### **Triglyzeride**

Eine besondere Rolle scheint der Stoffwechsel der freien Fettsäuren zu spielen. Eine Blutalkoholkonzentration über ein Promille führt über eine Sympathikusaktivierung zu einer gesteigerten Lipolyse. Die Folge ist eine vermehrte Freisetzung von freien Fettsäuren. In der Leber wird ein Teil der anflutenden Fettsäuren oxidativ abgebaut, der Großteil wird in Triglyzeride eingebaut, die dann in Form von VLDL an das Blut abgegeben werden (Schneider et al., 1996).

Die alkoholbedingte Steigerung der Triglyzeridspiegel konnte in zahlreichen Studien demonstriert werden. So führt die akute Zufuhr von 60-70 g Ethanol ohne zusätzliche Nahrungsaufnahme bei Probanden ohne Fettstoffwechselstörung zu einer Hypertriglyzeridämie und bei Probanden mit vorbestehender Fettstoffwechselstörung zu einem verstärkten und verlängerten Anstieg der Triglyzeride. Bei Alkoholbelastung über mehrere Wochen ließ sich beim Stoffwechselgesunden ein Anstieg der Aktivität der Lipoproteinlipase nachweisen, welches einen verstärkten Abbau von VLDL und Chylomikronen zur Folge hatte. In diesem Stadium müssen die Nüchterntriglyzeridspiegel jedoch nicht erhöht sein (Schneider et al., 1996).

In einer Meta-Analyse aus 42 Studien, die den Einfluss von moderatem Alkoholkonsum auf Lipoproteine und andere biologische Marker untersuchte, welche in Zusammenhang mit einem erhöhten KHK-Risiko stehen, führte die Alkohol-Aufnahme von 30 g/d zu einem Anstieg der Triglyzeride um 5,69 mg/dl (Rimm et al., 1999).

#### **LDL**

Die LDL-Partikel enthielten bei Alkoholkonsumenten mehr Triglyzeride und weniger Cholesterin und waren kleiner als bei der Kontrolle. Nach Abstinenz normalisierte sich sowohl die Lipidzusammensetzung als auch die Größe. Zu der Größenveränderung zeigte sich eine Veränderung der funktionellen Eigenschaften. Die kleineren LDL-Moleküle wiesen eine verminderte Affinität für den LDL-Rezeptor sowie eine erhöhte Anfälligkeit

für oxidative Modifizierung auf (Hirano et al., 1992). Neben der Veränderung der LDL-Konzentration ist die Wirkung von Alkohol auf die Zusammensetzung der LDL-Moleküle, deren Größe und Clearance von Bedeutung. Obwohl Alkohol also zu einer Abnahme der LDL-Konzentration führt, können die veränderten LDL-Moleküle ein erhöhtes atherogenes Potential haben (Hirano et al., 1992). Die Effekte des Alkohols auf den Stoffwechsel des LDL-Cholesterins sind komplex und hängen von der konsumierten Alkoholmenge, der Nahrungszusammensetzung und der Leberfunktion ab (Suter et al., 1999). Epidemiologische Studien zeigen eine Abnahme der LDL-Konzentration mit zunehmendem Alkoholkonsum von 30 g/d oder mehr (Wakabayashi et al., 2002; Choudhury et al., 1994), andere zeigten nur einen marginalen Einfluss von Alkohol auf die Konzentrationen von LDL-Cholesterin und Triglyzeriden (Castelli et al., 1977; Hulley et al., 1981).

## **HDL**

Die Mechanismen der alkoholinduzierten Steigerung der HDL-Spiegel sind noch nicht genau bekannt. Als mögliche Mechanismen für die vermehrte HDL-Konzentration werden zum einen eine erhöhte Aktivität der plasmatischen als auch der hepatischen Lipoproteinlipase mit nachfolgend vermehrter Bildung von HDL diskutiert, zum anderen eine Alkohol bedingte Induktion der mikrosomalen Oxidasen der Leber, mit nachfolgend vermehrten Synthese von Apo A-I und Apo-II in der Leber und konsekutiver Steigerung der HDL-Sekretion. Die positive Wirkung von Alkohol auf den HDL-Stoffwechsel hängt allerdings entscheidend von der Leberfunktion ab, denn nur bei intakter Leberfunktion lässt sich eine Steigerung der HDL-Spiegel nachweisen (Suter et al., 1999).

In der bereits oben erwähnten Meta-Analyse von Rimm und Mitarbeitern, lies sich bei einem Alkoholkonsum von 30 g/d ein Anstieg des HDL-Cholesterins um 3,99 mg/dl nachweisen (Rimm et al., 1999).

Von den drei bekannten HDL-Subfraktionen spielen im menschlichen Plasma HDL2 und HDL3 die größte Rolle. Welche der beiden Subfraktionen kardioprotektiver wirkt, wird derzeit noch kontrovers diskutiert. Es erscheint jedoch, dass sowohl HDL2 als auch HDL3 eine kardioprotektive Bedeutung haben. So beschrieben Stampfer und Mitarbeiter kardioprotektive Eigenschaften sowohl für die HDL2- wie auch für die HDL3-Subfraktion (Stampfer et al., 1991). Alkohol beeinflusst in Abhängigkeit von der zugeführten Menge die beiden HDL-Subfraktionen unterschiedlich. So erhöhen geringe Alkoholmengen vor

allem die HDL3-Subfraktion, während große Alkoholmengen meist nur die HDL2-Subfraktion erhöhen (Feinman et al., 1999). 1993 beschrieben Gaziano und Mitarbeiter die Verteilung der Serumlipide in Abhängigkeit von der zugeführten Alkoholmenge bei 340 Patienten mit Myokardinfarkt und Kontrollpersonen. Es ergab sich eine positive Assoziation mit der HDL-Plasmakonzentration und den HDL-Subfraktionen HDL2 sowie HDL3. Dagegen zeigte sich keine Beziehung zu den Konzentrationen von LDL, VLDL und TG (Gaziano et al., 1993).

### **Lp(a)**

Alkohol bewirkt neben der Steigerung der HDL-Spiegel auch eine Senkung der Lipoprotein(a)-Spiegel, einem weiteren unabhängigen KHK-Risikofaktor. In einer Querschnittstudie an 259 Männern, fanden Paasilta und Mitarbeiter eine Abnahme der Lp(a)-Spiegel mit zunehmender Alkoholdosis ( $p < 0,025$ ) (Paasilta et al., 1998). Hierzu liegen auch Ergebnisse experimenteller Studien vor, die auf einen möglichen Kausalzusammenhang hinweisen. So konnten Sharpe und Mitarbeiter im Rahmen einer Cross-over-Studie durch die zweiwöchige Gabe von täglich 24 g Alkohol, eine zehn- bis zwölfprozentige Reduktion der Lp(a)-Spiegel erzielen (Sharpe et al., 1998).

### **1.1.3. Einfluss des Alkohols auf die Thrombogenese, die Fibrinolyse und das humorale Gerinnungssystem**

Da die meisten myokardialen und zerebralen Infarkte durch thrombotische Gefäßverschlüsse verursacht werden, ist der Einfluss von Alkohol auf die Hämostase von großer Bedeutung. Die Verhinderung thrombotischer Komplikationen ist ein bedeutender Mechanismus, über den Alkohol die Inzidenz der klinisch apparenten Erkrankungen sowie deren letale Komplikationen verringern könnte. Nach den Ergebnissen verschiedenster Studien scheint Alkohol sowohl die Thrombogenese, das humorale Gerinnungssystem als auch die Fibrinolyse zu beeinflussen.

Alkohol hemmt die Thrombozytenbildung, verkürzt deren Lebenszeit und hemmt ihre Aggregationsfähigkeit (Reiter et al., 1999). Nach Beendigung des Alkoholkonsums kommt es meist zu einer Normalisierung der Thrombozytenzahl, häufig findet sich sogar eine Thrombozytose (Rebound-Thrombozytose). Diese Thrombozytose wurde als mögliche Ursache für das gehäufte Auftreten von thrombembolischen Ereignissen und

zerebrovaskulären Ischämien nach Beendigung des Alkoholkonsums in Betracht gezogen (Reiter et al., 1999).

Die Bruneck-Studie berichtet über eine schwache, aber signifikante negative Korrelation von zunehmendem Alkoholkonsum und dem Fibrinogenspiegel ( $r = -0,15$ ,  $p < 0,01$ ) sowie der Thrombozytenaggregation (Kiechel et al., 1994). Nach Dimmitt und Mitarbeitern ist ein Alkoholkonsum von 10-46 g/d mit dem Abfall des Fibrinogenspiegels um 11% ( $p < 0,001$ ), dem Abfall der Thrombozytenzahl um 3% ( $p < 0,05$ ) und einem Anstieg von Faktor VII um 7% ( $p < 0,001$ ), tPA um 16% ( $p < 0,01$ ) und PAI um 21% ( $p < 0,001$ ) assoziiert (Dimmitt et al., 1998). Die o.g. Meta-Analyse von Rimm und Mitarbeitern zeigte eine Assoziation zwischen dem Alkoholkonsum von 30 g/d und dem Abfall des Fibrinogenspiegels um 7,5 mg/dl sowie dem Anstieg von Plasminogen um 1,47% bzw. des tPA um 1,25 mg/dl (Rimm et al., 1999).

## 1.2. Alkoholkonsum und Gesamtmortalität

Der Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und Gesamtmortalität wird durch einen U- bzw. J-förmigen Kurvenverlauf beschrieben (Holman et al., 1996).

In dem absteigenden Schenkel der Risikokurve scheint in erster Linie ein mit dem Konsum von Alkohol verbundenes reduziertes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, insbesondere der koronaren Herzkrankheit bzw. des akuten Myokardinfarktes, zu Grunde zu liegen (Renaud et al., 1998; Keil et al., 1997; Doll et al., 1994). Der absteigende Schenkel wird zudem durch die negative Assoziation von Alkohol und dem Schlaganfall geprägt (Gill et al., 1991; Palomäki et al., 1993). Demgegenüber stehen verschiedene Erkrankungen wie z.B. Leberzirrhose und Tumoren, die durch den Konsum von Alkohol induziert oder negativ beeinflusst werden und die zu einem Anstieg der Gesamtmortalitätskurve mit zunehmender Alkoholmenge führen (Boffetta und Garfinkel, 1990; Thun et al., 1997; Rehm et al., 1999).

Der Verlauf der Risikokurve hängt also vom Anteil der verschiedenen alkoholinduzierten Mortalitätsursachen an der Gesamtmortalität ab. Der entsprechende Anteil an der Gesamtmortalität variiert dabei von der betrachteten Bevölkerungsgruppe. So tritt die koronare Herzkrankheit, deren Verlauf möglicherweise positiv beeinflusst wird, bei jungen Erwachsenen selten auf. Für diese Altersgruppe kann keine negative Assoziation zwischen Alkoholkonsum und Gesamtmortalität beobachtet werden (Rehm und Sempos, 1995). In einer Studienpopulation höheren Alters hingegen, in der Herzerkrankungen die Haupttodesursachen darstellen, führt moderater Alkoholkonsum zu einer Abnahme des Gesamtmortalitätsrisikos. Dieser Zusammenhang stellt sich in einem U-förmigen Verlauf der Risikokurve dar (Keil et al., 1997).

Eine Analyse der MONICA-Augsburg Kohorte zur Gesamtmortalität und Inzidenz der KHK in Abhängigkeit vom Alkoholkonsum zeigte an insgesamt 1028 Männern (durchschnittlicher Alkoholkonsum 42 g/d) und 1013 Frauen (durchschnittlicher Alkoholkonsum 16 g/d) im Alter von 45-64 Jahren, die von 1984-1992 untersucht wurden und die zu Studienbeginn keine KHK aufwiesen, eine U-förmige Risikofunktion mit einem Kurvenminimum und somit einer maximal protektiven Alkoholwirkung bei einer Alkoholfuhr zwischen 20,0 g/d und 39,9 g/d bei Männern. Das Mortalitätsrisiko war im Bereich des Kurvenminimums um 60% reduziert im Vergleich zu Nichttrinkern. Bei

Frauen wurde eine mit dem täglichen Alkoholkonsum von 0,1-19,9 g/d assoziierte Risikoreduktion von 54% beobachtet (Keil et al., 1997).

Thun und Mitarbeiter sahen die geringste Mortalitätsrate bei einem Alkoholkonsum von 12 g/d bei Männern und bei Frauen im mittleren und höheren Alter. Im Vergleich zu Nichttrinkern reduzierte sich das Mortalitätsrisiko um etwa 20%. Bei einem Genuss von mehr als 12 g/d erhöhte sich die Anzahl der Todesfälle gemäß einer Dosis-Wirkungsbeziehung. Personen im Alter zwischen 30 und 59 Jahren mit geringem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen waren besonders von diesem Risikoanstieg betroffen. Dies unterstützt die Annahme, dass das Gesamtmortalitätsrisiko sowohl vom Alter als auch vom kardiovaskulären Morbiditätsrisiko beeinflusst wird (Thun et al., 1997).



### **1.3. Alkoholkonsum und kardiale Erkrankungen**

#### **1.3.1. Kardiovaskuläre Mortalität**

Ein U-förmiger Kurvenverlauf der Assoziation zwischen Alkoholkonsum konnte nicht nur für die Gesamtmortalität, sondern auch für die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität nachgewiesen werden.

Doll und Mitarbeiter konnten im Verlauf einer prospektiven Studie eine U-förmige Beziehung zwischen der Höhe des Alkoholkonsums und der KHK-Mortalität demonstrieren. Bei Abstinente[n] betrug die jährliche KHK-Mortalität 12,3/1000 (bereinigt um die Effekte des Alters und des Rauchens). Das Minimum lag mit 7,1/1000 bei einem Alkoholkonsum von umgerechnet 26-36 g/d. In der höchsten Dosisgruppe mit 74 g/d und mehr, stieg die Mortalität dagegen wieder an auf 8,9/1000 (Doll et al., 1994). In den meisten prospektiven Studien wurde im Bezug auf das Gesamtrisiko ein protektiver Effekt schon bei einem Alkoholkonsum von weniger als 14 g/d nachgewiesen. Für Männer ergab sich der stärkste protektive Effekt im Bezug auf die Mortalitätsrate bei einem Alkoholkonsum zwischen 29-43 g/d. Bei Frauen lag der Wert zwischen 14-29 g/d (Klatsky et al., 1997; Shaper et al., 1994; Stampfer et al., 1988).

Hart und Mitarbeiter untersuchten in einem Follow-up einer Kohorte von 5766 Männern im Alter von 35 bis 64 Jahren den Einfluss des Alkohols auf die Gesamtsterblichkeit und die KHK- sowie Schlaganfallmortalität. Wurde die KHK-Mortalität als Funktion des Alkoholkonsums gewählt, zeigte sich ein Anstieg der Mortalität bei steigendem Konsum, sofern als einzige Co-variable das Alter berücksichtigt wurde ( $p$  für Trend  $< 0,01$ ). Bei Aufnahme weiterer Co-Variablen ließ sich kein Trend mehr feststellen ( $p = 0,69$ ). Im Gegensatz dazu wurden die Anstiege der Schlaganfallmortalität und der Gesamtsterblichkeit auch im bezüglich aller Co-Variablen adjustierten Modell deutlich ( $p$ -Wert 0,013 bzw. 0.006) (Hart et al., 1999).

In diesem Zusammenhang ist die Unterscheidung zwischen kardiovaskulärer Mortalität und Gesamtmortalität von Bedeutung. So zeigen die Ergebnisse einer Studie von Rimm und Mitarbeitern, dass bei einem Konsum von mehr als 34 g Alkohol pro Tag, der Vorteil der reduzierten kardiovaskulären Mortalität durch eine Zunahme der Mortalität aufgrund

anderer Ursachen ausgeglichen wird und es zu einem Anstieg der Gesamtmortalität kommt (Rimm et al., 1991). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Bofetta und Garfinkel in einer Studie der American Cancer Society. In dieser Studie stieg die Gesamtmortalität im Vergleich zur Kontrollgruppe abstinenten Personen ab einem Konsum von 36 g Alkohol pro Tag an, obwohl die kardiovaskuläre Mortalität bei Einnahme von bis 72 g Alkohol pro Tag erniedrigt war (Bofetta und Garfinkel, 1990).

### **1.3.2. KHK und Myokardinfarkt**

Zahlreiche Fall-Kontroll-Studien und epidemiologische Studien untersuchten den Einfluss von Alkohol auf Herzerkrankungen.

Jackson und Mitarbeiter sowie Gaziano und Mitarbeiter untersuchten in Fall-Kontroll-Studien die Auswirkungen des regelmäßigen Genuss unterschiedlicher Alkoholmengen auf das Myokardinfarktrisiko. In beiden Studien konnte ein um mindestens 50 Prozent reduziertes Risiko für einen Myokardinfarkt bei einem Alkoholkonsum von 14-40 g/d nachgewiesen werden. Für Männer mit einem Alkoholkonsum von über 64 g/d ermittelten Jackson und Mitarbeiter im Vergleich zu Männern mit einem Alkoholkonsum zwischen 14-64 g/d einen Risikoanstieg. Dieser stieg jedoch nicht signifikant über das Referenzrisiko von Abstinenten an. Weiterhin konnte für ehemalige Trinker im Vergleich mit lebenslang abstinenten Personen ein um ein sechstel reduziertes Risiko festgestellt werden (Jackson et al., 1991; Gaziano et al., 1993).

Die Physicians Health Study untersuchte den Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und Angina pectoris sowie das Myokardinfarktrisiko an einer Kohorte von 22071 gesunden, männlichen Ärzten in den Vereinigten Staaten. Im Vergleich mit Personen die weniger als einen „Drink“ pro Woche konsumierten (ein „Drink“ entspricht etwa 15 g Alkohol), hatten Personen mit einem Konsum von zwei oder mehr „Drinks“ pro Tag ein um 56% niedrigeres Risiko für eine Angina pectoris (relatives Angina Pectoris Risiko: 0,69; 95%-CI: 0,59-0,81) und ein um 47% niedrigeres Risiko für einen Myokardinfarkt (relatives Infarktrisiko: 0,65; 95%-CI: 0,52-0,8) (Camargo et al., 1997).

In einer Meta-Analyse von Corrao und Mitarbeitern war das relative Risiko einer KHK bis zu einem Konsum von 20 g/d abnehmend (RR = 0,96; 95%-CI: 0,78-0,83). Der protektive Effekt des Alkoholkonsums blieb bis zu einem Konsum von 72 g/d statistisch signifikant

(RR = 0,96; 95%-CI: 0,92-1,00). Bei einem Konsum von über 89 g/d zeigte sich ein erhöhtes relatives Risiko (RR = 1,05, 95%-CI: 1,00-1,11) (Corrao et al., 2000).

Eine weitere Meta-Analyse, die den Zusammenhang zwischen Wein- oder Bierkonsum und dem vaskulären Risiko (KHK- und Schlaganfallrisiko) untersuchte, ergab für den Konsum von Wein ein relatives Risiko von 0,68 (95%-CI: 0,59-0,77) bzw. für den Konsum von Bier ein relatives Risiko von 0,78 (95%-CI: 0,70-0,86) im Vergleich zu Nichttrinkern. In einer dosisabhängigen Analyse konnte eine J-förmige Beziehung zwischen unterschiedlichen Weinkonsum-Gruppen und dem vaskulären Risiko gezeigt werden. Eine statistisch signifikante inverse Beziehung wurde bis zu einem Konsum von 150 ml Wein pro Tag (18 g Alkohol/d) gesehen, während bezüglich des Konsums von Bier kein signifikanter Zusammenhang mit dem vaskulären Risiko bestand (Di Castelnuovo et al., 2002).

## **1.4. Alkoholkonsum und Schlaganfall**

Im Vergleich zu Untersuchungen bezüglich der Assoziation zwischen Alkoholkonsum und kardiovaskulären Erkrankungen ist die Datenlage bezüglich der Assoziation mit Schlaganfällen spärlicher.

Eine Fall-Kontroll-Studie von Gill und Mitarbeitern ergab eine J-förmige Beziehung zwischen Alkoholkonsum und dem Schlaganfallrisiko (Gesamtrisiko für ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfall). Bei einem Alkoholkonsum von 14-56 g/d wurde eine signifikante Risikominderung im Vergleich zu der alkoholabstinenten Kontrollgruppe gesehen. Ab einem Alkoholkonsum von mehr als 57 g/d hingegen sah man einen tendenziellen Risikoanstieg (für alle Unterarten und das Gesamtrisiko) (Gill et al., 1991).

In einer Fall-Kontroll-Studie von Palomäki und Mitarbeitern konnte ebenfalls eine J-förmige Beziehung zwischen Alkoholkonsum und dem Risiko für einen ischämischen Schlaganfall festgestellt werden. Eine signifikante Risikoreduktion für einen ischämischen Schlaganfall ergab sich bei einem regelmäßigen Alkoholkonsum von weniger als 21 g/d. Bei dem Konsum von mehr als 43 g/d konnte eine vierfache Risikosteigerung im Vergleich zu Abstinenten festgestellt werden (Palomäki et al., 1993).

Bei einer differenzierten Betrachtung der Schlaganfallarten zeigten Studien von Stampfer und Mitarbeitern sowie Hansagi und Mitarbeitern, dass das relative Risiko einen hämorrhagischen Schlaganfall zu erleiden, mit zunehmendem Alkoholkonsum linear ansteigt. Im Gegensatz dazu wurde beim ischämischen Schlaganfall eine J-förmige Beziehung beschrieben. Demnach ist der Alkoholkonsum von 5-15 g/d verbunden mit einem bis zu einem Drittel reduzierten relativen Risiko (Stampfer et al., 1988).

Eine Meta-Analyse mehrerer Fall-Kontroll-Studien bestätigt diese J-förmige Beziehung zwischen Alkoholkonsum und dem Gesamtrisiko eines Schlaganfalls sowie dem Risiko eines ischämischen Schlaganfalls (Reynolds et al., 2003). Das geringste Risiko lag hier bei einem Konsum von weniger als einem Drink pro Tag (entspricht 12-15 g Alkohol/d) wohingegen der Konsum von mehr als fünf Drinks pro Tag (entspricht mehr als 60 g Alkohol/d) mit einem hohen Gesamtrisiko sowie mit einem hohen Risiko eines Ischämischen Schlaganfalls verbunden war. Das relative Risiko eines hämorrhagischen Schlaganfalls stieg dagegen mit zunehmendem Alkoholkonsum linear an, wobei das

höchste relative Risiko bei einem Konsum von mehr als 5 Drinks pro Tag (entspricht mehr als 60 g Alkohol/d) lag (Reynolds et al., 2003).

Zwei neuere bevölkerungs-basierte Studien, die den Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und dem ischämischen Schlaganfall untersuchten, die Cardiovascular Health Study (CHS) und die „Northern Manhattan Study“ (NOMAS), konnten im moderaten Alkoholkonsumbereich eine Risikoreduktion feststellen. In der CHS, einer prospektiven Studie an Personen höheren Alters ( $\geq 65$  Jahre), lag das geringste Risiko für einen ischämischen Schlaganfall bei einem Konsum von 1-6 Drinks pro Woche (entspricht 12-72 g/Woche) (Mukamal et al., 2005). In der NOMAS wurde die Risikoreduktion für einen ischämischen Schlaganfall bei dem Konsum von  $\geq 1$  Drink im Monat ( $\geq 12$  g Alkohol/Monat) bis zu  $\leq 2$  Drinks pro Tag ( $\leq 12$  g Alkohol/d) festgestellt (HR 0,67; 95%-CI: 0,46-0,99) (Elkind et al., 2006).

Betrachtet man das Konsummuster, so zeigte sich in den meisten Untersuchungen bei sogenanntem „binge drinking“, d.h. einer kurzfristigen exzessive Alkoholzufuhr, eine Erhöhung des Schlaganfallrisikos (Hansagi et al., 1995; Wannamathée et al., 1996).

## **1.5. Alkoholkonsum und subklinische atherosklerotische Gefäßwandveränderungen**

Die bisher aufgeführten Studien untersuchten stets Assoziationen mit klinischen Endpunkten wie Mortalität oder Morbidität (d.h. dem Auftreten oder Ausbleiben klinischer Ereignisse wie Myokardinfarkt, koronare Herzkrankheit oder Hirninfarkt). Da diese klinischen Ereignisse in der Bevölkerung relativ selten auftreten, erfordern solche Studienendpunkte entweder ein Fall-Kontroll-Design oder es erfordert einen sehr großen Stichprobenumfang im Fall von bevölkerungsbasierten epidemiologischen Studien. Aus diesem Grund verwenden neuere epidemiologische Studien häufig Surrogatparameter wie die Intima-Media-Dicke (IMD) der A. carotis, die die klinischen Studien-Endpunkte ersetzen, bei jedem Individuum der Stichprobe erhoben werden können und zudem auf einer kontinuierlichen Skala gemessen werden können (Bond et al., 1991; Insull et al., 1990; Greenland et al., 2000).

Die im Bereich des Halses nur wenige cm unter der Haut gelegene A. carotis, ist für die Messung der IMD mittels B-Bild (B für brightness) Sonographie besonders geeignet, weil sie aufgrund ihrer oberflächennahen Lage im Gegensatz zu anderen großen Arterien, wie beispielsweise der Bauchaorta, mit hochauflösenden Sendefrequenzen im Bereich von 5–10 MHz untersucht werden kann, so dass eine ausreichende axiale Auflösung ermöglicht wird, um Strukturen mit einer Dicke von weniger als 0,5 mm darstellen zu können. Die Messung der IMD mittels B-Bild Sonographie ist ausreichend validiert, d.h. sie stimmt in hohem Maße mit der tatsächlichen im histologischen Präparat bestimmten Dicke des Intima-Media Komplexes überein (Pignoli et al., 1986), und sie ist reproduzierbar, d.h. wiederholte Messungen desselben Untersuchers bzw. von verschiedenen Untersuchern zeigen ein hohes Maß an Übereinstimmung (Persson et al., 1992; Riley et al., 1992). In epidemiologischen und pharmazeutisch –interventionellen Studien betrug die mittlere absolute Differenz wiederholter Messungen zwischen 0,1 mm und 0,2 mm (Mercuri et al., 1991; Tang et al., 2000). Die Reproduzierbarkeit variiert in Abhängigkeit des untersuchten arteriellen Segments und davon, ob die sondennahe oder die sondenferne Wand untersucht wurde, wobei die Reproduzierbarkeit an der sondenfernen Wand der A. carotis communis (ACC) in der Regel am besten ist (Mercuri et al., 1991; Tang et al., 2000).

Durch Verwendung automatischer Messprogramme kann ebenfalls eine Verbesserung der Reproduzierbarkeit erzielt werden, wobei diese Programme ebenfalls meistens nur an geraden arteriellen Segmenten wie an der A. carotis communis angewendet werden können (Cheng et al., 2002; Schmidt-Trucksass et al., 2001; Blankenhorn et al., 1993; Wendelhag et al., 1992; Persson et al., 1992). In einer vergleichenden Ultraschalluntersuchung konnte unter Anwendung eines neuen automatischen Messprogramms von Trucksass und Mitarbeitern anhand 126 IMD-Messungen im Bereich der ACC und des Bulbus gezeigt werden, dass sich die Untersuchungszeiten bei der Anwendung der automatischen Methode gegenüber der Anwendung der manuellen IMD-Messung von im Mittel  $74,5 \pm 18,2$  s auf  $25,4 \pm 3,3$  s verringern (Schmidt-Trucksass et al., 2001).

Zahlreiche epidemiologische Querschnittsuntersuchungen hatten sowohl eine Assoziation der IMD der A. carotis mit unterschiedlichen kardiovaskulären Risikofaktoren (Heiss et al., 1991; Salonen et al., 1991; Howard et al., 1997; O'Leary et al., 1996; Stensland-Bugge et al., 2001; Poli et al., 1988) als auch mit prävalenten kardiovaskulären und zerebrovaskulären Erkrankungen (O'Leary et al., 1999; Burke et al., 1995) sowie mit atherosklerotischen Gefäßerkrankungen in anderen Regionen des arteriellen Gefäßsystems (Bots et al., 1994) zum Ergebnis. Einige Autoren schreiben dem Alter (Markus et al., 1997; Zanchetti et al., 1996; O'Leary et al., 1992) und der arteriellen Hypertonie (Borhani et al., 1996; Ferrara et al., 1994) die größte Bedeutung zu, gefolgt von der Hypercholesterinämie (Salonen et al., 1990; Wendelhag et al., 1992). Weiterhin fanden O'Leary und Mitarbeiter eine positive Korrelation mit Diabetes mellitus und Zigarettenrauchen (O'Leary et al., 1992). Außerdem wurde eine positive Korrelation zwischen moderatem Alkoholkonsum und der IMD im Bereich der A. carotis demonstriert (Bogousslavsky et al., 1990; Palomäkie et al., 1993; Kiechel et al., 1994; Kauhanen et al., 1999). In einer neueren Arbeit von Willinek und Mitarbeitern zeigte sich eine positive Korrelation mit der Homocysteinämie (Willinek et al., 2000).

Längsschnittstudien haben zudem die Rolle der IMD der A. carotis als Prädiktor für zukünftige inzidente Myokardinfarkte und Schlaganfälle beschrieben (Chambless et al., 1997; Bots et al., 1997; Chambless et al., 2000). In der Kupio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study (KIHD) ergab sich bei Personen mit einer Zunahme der IMD der ACC von mehr als 1,0 mm ein 2,17fach erhöhtes Herzinfarktisiko. Bei Patienten mit nicht-stenosierenden und stenosierenden Plaques war das Risiko um das 4,1-bzw. 6,5fache erhöht (Salonen et al., 1991). Die Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study (CLAS)

untersuchte den prädiktiven Wert von IMD Messungen im Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko. Es konnte gezeigt werden, dass bei der Zunahme der IMD um 0,03 mm im Jahr, das relative Risiko für einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt oder eines koronaren Herztodes um das 2,2fache zunahm ( $p < 0,001$ ). Zudem fand sich ein signifikanter ( $p < 0,05$ ) Zusammenhang zwischen der IMD der Carotiden und der prozentualen Änderung des Stenosegrades der Koronararterien über den Untersuchungszeitraum von im Mittel 8,8 Jahren (Hodis et al., 1998). CHS untersuchte an 5201 Personen im Alter von mehr als 65 Jahren über einen durchschnittlichen Zeitraum von 6,2 Jahre die Beziehung zwischen der IMD der A. carotis und dem Myokardinfarkt- sowie Schlaganfallrisiko. Bei den 897 Personen, bei denen eine IMD von  $< 0,87$  mm gemessen wurde, ereigneten sich im Beobachtungszeitraum 22 Myokardinfarkte. In den Personengruppen mit IMD-Werten von 0,87-0,96 mm ( $n = 906$ ), 0,97-1,05 mm ( $n = 891$ ) und 1,06-1,17 mm ( $n = 888$ ) sowie bei IMD-Werten von über 1,18 mm ( $n = 894$ ) zeigte sich eine deutliche Zunahme der absoluten Myokardinfarktfälle mit 47, 41, 66 und 91 (O'Leary et al., 1999).

Eine ähnliche Beziehung fand sich zwischen der IMD der Karotiden und dem Schlaganfallrisiko. Bei den Personen mit IMD-Werten unter 0,87 mm ( $n = 897$ ), ereigneten sich im Beobachtungszeitraum 22 Schlaganfälle. In dem Kollektiv mit IMD-Werten von 0,87-0,96 mm, 0,97-1,05 mm, 1,06-1,17 mm sowie bei mehr als 1,18 mm kam es im gleichen Beobachtungszeitraum zu einem Anstieg der Schlaganfälle von 47, 41, 66 sowie 91. Personen mit einer IMD über 1,17 mm hatten somit gegenüber Personen mit IMD-Werten von unter 0,87 mm, eine dreifach erhöhte Schlaganfallinzidenz (O'Leary et al., 1999).

Die IMD gilt somit als ein Surrogatmarker für eine generalisierte Atherosklerose bzw. für die Belastung eines Individuums durch generalisierte Atherosklerose, d.h. die Messung der IMD erfasst ein subklinisches Krankheitsstadium, noch bevor erste klinische Ereignisse auftreten.

Im Vergleich zu Studien mit klinischen Endpunkten existieren nur wenige Studien, die den Einfluss des Alkoholkonsums auf die frühe subklinische Atherosklerose untersuchten.

Eine J-förmige Beziehung zeigte sich zwischen Alkoholkonsum und Plaques der A. carotis in der Bruneck-Study (Kiechel et al., 1994) bzw. der IMD der Carotiden einer älteren Bevölkerungsgruppe in der CHS (Mukamal et al., 2003). Auch eine Analyse der Lausanne Schlaganfall-Datenbank, eine mittels Angiographie der A. carotis durchgeführten Studie



von Palomäkie und Mitarbeitern sowie die KIHHD-Studie fanden eine positive Korrelation zwischen moderatem Alkoholkonsum und atherosklerotischen Plaques bzw. der IMD im Bereich der Carotisarterien (Bogousslavsky et al., 1990; Salonen et al., 1989; Palomäkie et al., 1993). Dagegen konnte die ARIC-Studie in einer Querschnittsanalyse keine Korrelation von moderatem Alkoholkonsum und der IMD (Demirovic et al., 1993) und die finnische KIHHD-Studie nur bei Männern, die „binge-drinking“ über einen Zeitraum von 4 Jahren betrieben, eine verstärkte Zunahme der IMD feststellen (Kauhanen et al., 1999).

## **1.6. Ziel der Arbeit**

Vor dem Hintergrund, dass bisher nur wenige bevölkerungsbezogene epidemiologische Daten über die Assoziation zwischen Alkoholenuss und subklinischer Atherosklerose vorliegen und dass die Ergebnisse dieser Studien zu widersprüchlichen Ergebnissen kamen, war es das Ziel der vorliegenden Arbeit, diese Assoziation mit der IMD der A. carotis, einem Surrogatmarker für subklinische atherosklerotische Gefäßwandläsionen, anhand der Daten der Study of Health in Pomerania (SHIP), einer großen bevölkerungsbasierten epidemiologischen Studie in Vorpommern, zu untersuchen.

Darüber hinaus soll die vorliegende Arbeit den Einfluss des Alkoholkonsums auf Parameter des Cholesterinstoffwechsels bzw. von inflammatorischen Prozessen untersuchen, über die möglicherweise der Effekt des Alkohols auf atherosklerotische Gefäßveränderungen vermittelt wird.

## **2. Methoden**

### **2.1. Design der SHIP-Studie**

SHIP ist eine epidemiologische Querschnittuntersuchung mit dem Ziel, Häufigkeiten und Verteilung einer Vielzahl von Erkrankungen sowie potentieller Risikofaktoren und Lebensstilfaktoren in der Region Mecklenburg-Vorpommern repräsentativ zu erfassen. Die SHIP-Daten stellen eine Basis für weitere Studien und Bevölkerungsinterventionen innerhalb der Community-Medicine Forschung dar (John et al., 2001).

### **2.2. Studienpopulation**

In den Städten Greifswald, Stralsund, Anklam und weiteren 29 Gemeinden der umgebenden Regionen wurde aus einer Gesamtbevölkerung von 212 157 Einwohnern eine altersstratifizierte Zufallsstichprobe von 7008 Frauen und Männern im Alter von 20 bis 79 Jahren über die Einwohnermeldeämter gezogen.

Die Ziehung der Stichprobe erfolgte nach dem Modell des WHO MONICA Augsburg Projektes in zwei Schritten: Zuerst wurden durch eine Zufallsauswahl 32 Gemeinden der Region ausgewählt. Anschließend wurden in diesen Gemeinden für beide Geschlechter im Alter zwischen 20 und 79 Jahren 12 Stichproben durch die Einwohnermeldeämter ermittelt (Keil et al., 1985). Die Stichproben umfassten jeweils 292 Personen und wurden unterteilt in 5-Jahres Altersschichten. Von den 7008 ausgewählten Individuen nahmen 4310 Personen (2193 Frauen, 2117 Männer) an der Studie teil, das waren 68,8% der in Frage kommenden Studienteilnehmer.

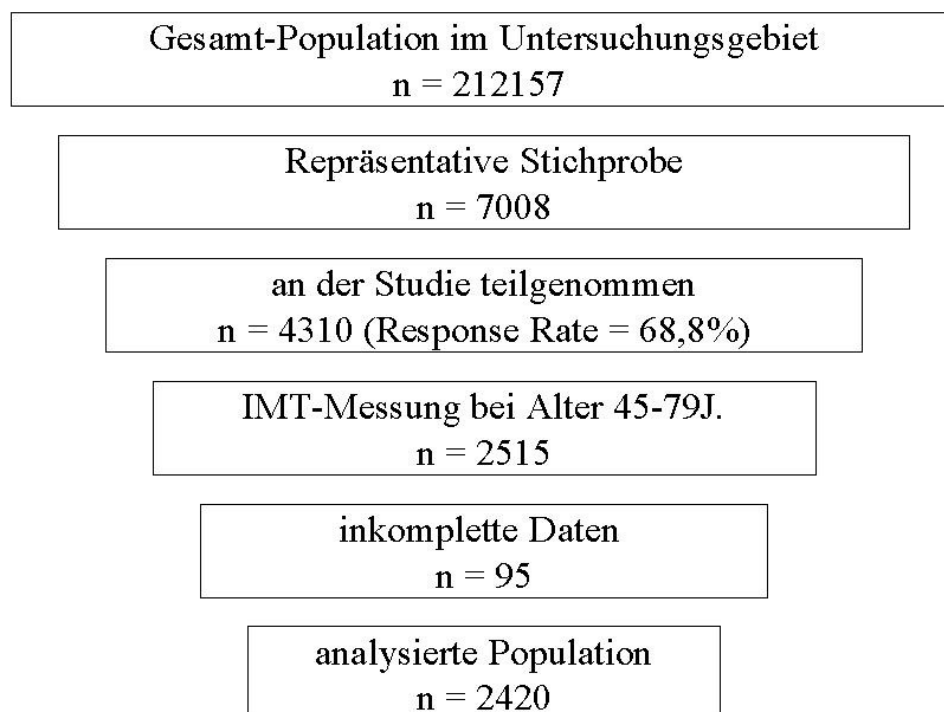
Die Studie wurde durch eine Ethikkommission der Landesärztekammer Mecklenburg-Vorpommern genehmigt. Alle Studienteilnehmer gaben ihr schriftliches Einverständnis für den wissenschaftlichen Gebrauch der erhobenen Daten.

Die ausgewählten Personen wurden eingeladen, in einem der für diese Studie eingerichteten Untersuchungszentren an der medizinischen Untersuchung teilzunehmen.

Die Ultraschalluntersuchung der Carotiden wurden in dieser Studie auf 2515 Personen im Alter von 45 bis 79 Jahren beschränkt. Bei 70 Probanden konnten die Daten der IMD-

Messung auf Grund insuffizienter Schallbedingungen oder schlechter Qualität der Messergebnisse nicht verwendet werden. Fünf Probanden lehnten die Ultraschalluntersuchung ab. Weiterhin gaben 18 Personen keine Auskunft über ihren Alkoholkonsum und bei zwei Studienteilnehmern fehlten sowohl die Daten der IMD-Messung als auch die Daten zum Alkoholkonsum. Somit wurden 2420 Probanden (49% Frauen, 51% Männer) in die statistische Analyse mit einbezogen (Abb. 1).

**Abb. 1: Flussdiagramm über die Definition der Studienpopulation**



## **2.3. Untersuchungsverfahren**

Die Datenerhebung beinhaltet vier Teile:

1. Computergestütztes gesundheitsbezogenes Interview
2. Fragebogen zu Gesundheits- und Risikofaktoren
3. Medizinische Untersuchung
4. Zahnmedizinische Untersuchung

Das computergestützte Interview umfasst kardiovaskuläre Symptome, Inanspruchnahme medizinischer Hilfen, gesundheitsbezogenes Verhalten und sozioökonomische Variablen.

Der selbstauszufüllende Fragebogen lieferte Informationen zu den Themenbereichen: Wohnsituation, soziales Netzwerk, Arbeitsbedingungen, subjektives Befinden und persönliche Bewertung der Lebenssituation nach der deutschen Wiedervereinigung.

Die medizinische Untersuchung beinhaltet Blutdruckmessung, Erfassung von Körpergröße und Körpergewicht sowie Taillen- und Hüftumfang, Elektrokardiographie, Echokardiographie, Ultraschalluntersuchungen der Arteria carotis, der Schilddrüse und der Leber, ein neurologisches Screening sowie die Laboranalyse von Blut und Urin.

Bei der zahnmedizinischen Untersuchung erfolgte eine Untersuchung der Zähne, des Zahnhalteapparates, der Mundschleimhaut, des Kiefergelenksystems und der Prothetik. Lebensstilfaktoren

### **Ernährung**

In einem Interview wurden die Ernährungsgewohnheiten durch einen Fragebogen zur Häufigkeit der Aufnahme unterschiedlicher Nahrungsmittel (Food-Frequency Fragebogen) erhoben (Winkler et al., 1998). Die Häufigkeit der Aufnahme unterschiedlicher Nahrungsmittel wurde entsprechend der Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Ernährung klassifiziert (Tabelle 1). Die Klassifikationen je Nahrungsmittelkategorie (food frequency patterns [FFP]) wurden zusammengefasst zu einem Gesamtscore für die Ernährungsgewohnheiten einer Person. Die geschlechtsspezifische Einteilung dieses Scores

in drei Gruppen spiegeln die Qualität der Nahrungsaufnahme wieder. Ein Score < 15 für Männer und < 17 für Frauen führt zur Zuordnung in die untere Gruppe und spiegelt unvorteilhafte Ernährungsgewohnheiten wieder. Bei einem Score von 15-16 für Männer und 17-18 für Frauen erfolgt die Zuordnung zur mittleren, für normale Ernährungsgewohnheiten stehenden Gruppe. Mit einem Score > 16 für Männer und > 18 für Frauen erfolgt die Zuordnung zur oberen Gruppe die für optimale Ernährungsgewohnheiten steht.

**Tabelle 1: Klassifikation der durchschnittlichen Nahrungsaufnahme in Anlehnung an die Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Ernährung**

<b>Häufigkeitsbasierte Klassifikation der Nahrungsmittelaufnahme</b>						
<b>Nahrungsmittel</b>	<b>a</b>	<b>b</b>	<b>c</b>	<b>d</b>	<b>e</b>	<b>f</b>
Fleisch (mit Ausnahme von Wurst)	0	1	2	2	1	0
Wurst, Salami, Aufschnitt, Schinken	0	1	2	2	1	0
Fisch	1	2	2	1	0	0
Kartoffeln	2	1	0	0	0	0
Nudeln	2	1	0	0	0	0
Reis	2	1	0	0	0	0
Gemüse (Rohkost) oder Salat	2	1	0	0	0	0
Gemüse (gekocht)	2	1	0	0	0	0
Frisches Obst	2	1	0	0	0	0
Schokolade, Pralinen	0	0	1	1	2	2
Kuchen, Torten, Kekse	0	0	1	1	2	2
Salzgebäck (z.B. gesalzene Erdnüsse, Chips)	0	0	1	1	2	2
Vollkornbrot, Schwarzbrot, Knäckebrötchen	2	1	0	0	0	0
Haferflocken, Cornflakes, Müsli	2	2	1	1	0	0
Eier	0	1	2	2	2	2

Häufigkeits-Klassifikation:

**a** = fast täglich; **b** = mehrmals die Woche; **c** = etwa einmal pro Woche;

**d** = mehrmals pro Monat; **e** = einmal pro Monat oder weniger; **f** = niemals.

Klassifikation der Nahrungsmittelaufnahme:

**0** = unvorteilhaft; **1** = normal; **2** = empfehlenswert.

## **Körperliche Aktivität**

Die körperliche Aktivität in der Freizeit wurde durch zwei Fragen entsprechend dem Studienprotokoll der MONICA Augsburg Studie ermittelt (Keil et al., 1985). Als körperlich aktiv wurden die Personen eingestuft, die sich im Sommer und Winter, jedoch mindestens für eine Jahreszeit, mehr als eine Stunde pro Woche sportlich betätigt haben.

## **Lebensstilkategorien**

Entsprechend der körperlichen Aktivität in der Freizeit und der Ernährungsgewohnheiten wurden die Studienteilnehmer in 3 Lebensstilkategorien eingeteilt (Luedemann et al., 2002). Ein vorteilhafter Lebensstil ist gekennzeichnet durch körperliche Aktivität und optimalen Ernährungsgewohnheiten. Ein moderater Lebensstil ist gekennzeichnet entweder durch fehlende körperliche Aktivität und optimale Ernährungsgewohnheiten oder durch körperliche Aktivität und unvorteilhafte Ernährungsgewohnheiten. Ein unvorteilhafter Lebensstil ist gekennzeichnet durch fehlende körperliche Aktivität und unvorteilhafte Ernährungsgewohnheiten.

## **Bildungsstand**

Bei Personen mit einer Schulbildung von weniger als 10 Jahren wurde ein niedriger Bildungsstand angenommen.

## **Alkoholkonsum**

Der getränkenspezifische Alkoholkonsum (Bier, Wein, Schnaps) am letzten Wochenende und am letzten Wochentag vor der Untersuchung wurde in dem Computer gestützten Interview ermittelt (Doering et al., 1993). Der durchschnittliche tägliche Alkoholkonsum in Gramm wurde anhand der reinen Ethanol Volumenverhältnisse für Bier, Wein und Spirituosen von 4,8%, 11% und 33% berechnet (Buehringer et al., 2000). Es wurde davon ausgegangen, dass 1 Liter Bier 40 g, 1 Liter Wein 100 g und 0,02 Liter Spirituosen 6,2 g reinen Alkohol enthält (Doering et al., 1993). Der Alkoholkonsum wurde in geschlechtsspezifische Gruppen unterteilt. Einteilung für Männer: 0 g/d, 1-20 g/d, 21-40 g/d, 41-60 g/d, 61-80 g/d und > 80 g/d. Einteilung für Frauen: 0 g/d, 1-5 g/d, 6-10 g/d, 11-15 g/d, 16-20 g/d und > 20 g/d. Um unter den Abstinente die ehemaligen Trinker zu ermitteln, wurde der Lübecker Alkohol-Abhängigkeit und -Missbrauch Screening Test

(Lübeck Alcohol Dependence and Abuse Screening Test; LAST) angewendet (Tabelle 2). Der LAST-Score besteht aus 7 Fragen bezüglich der Probleme im Umgang mit Alkohol und wurde als regionaler Screening Test für eine deutschen Bevölkerungsgruppe validiert (Rumpf et al., 2002). Ein LAST score > 0 ist hoch spezifisch für riskantes Trinkverhalten oder Alkoholmissbrauch.

**Tabelle 2: Lübecker Alkohol-Abhängigkeit und -Missbrauch Screening Test (Lübeck Alcohol Dependence and Abuse Screening Test; LAST)**

1. Sind Sie in der Lage mit dem Alkoholtrinken aufzuhören wenn Sie wollen?	Ja(0) / Nein (1)
2. Dachten Sie schon einmal daran, dass Sie Ihren Alkoholkonsum einschränken sollten?	Ja (1) / Nein (0)
3. Haben Sie sich schon einmal schlecht oder schuldig gefühlt weil Sie Alkohol getrunken haben?	Ja (1) / Nein (0)
4. Haben sich Ihre Ehefrau, Ihr Ehemann, Ihre Eltern oder nahe Angehörige wegen Ihres Alkoholkonsums jemals Sorgen gemacht oder beschwert?	Ja (1) / Nein (0)
5. Hatten Sie beruflich schon einmal Schwierigkeiten wegen Ihres Alkoholkonsums?	Ja (1) / Nein (0)
6. Wurde Ihnen schon einmal mitgeteilt, Probleme mit der Leber oder eine Zirrhose zu haben?	Ja (1) / Nein (0)
7. Waren Sie jemals wegen Ihres Alkoholkonsums im Krankenhaus?	Ja (1) / Nein (0)

### **Rauchen**

Einteilung in aktive Raucher (d.h. 1 Zigarette pro Tag oder mehr), ehemalige Raucher und Nicht-Raucher anhand anamnestischer Daten.

### **Diabetes mellitus**

Annahme eines Diabetes mellitus wenn anhand anamnestischer Daten die Diagnose bereits durch einen Arzt gestellt wurde oder wenn der Proband unter antidiabetischer Therapie stand.



## **2.4. Medizinische Untersuchung**

### **Blutdruckmessung**

Die Blutdruckmessung erfolgte im Sitzen unter Verwendung des automatischen Blutdruckmessgerätes OMRON HEM705CP. Für die Untersuchung wurde der rechte Arm frei gemacht. Der Unterarm befand sich in Herzhöhe nachdem er in einem Winkel von 40° mit nach oben zeigender Handfläche auf dem Tisch abgelegt wurde. Zunächst wurde der Armumfang gemessen und dann eine Manschette in adäquater Größe am Messgerät befestigt. Die luftleere Manschette wurde am Oberarm angelegt, wobei die Markierung an der Manschette über der A. brachialis am inneren Oberarm lag und der untere Rand der Manschette etwa 2,5 cm oberhalb der Ellenbeuge endete. Nach 5 Minuten entspanntem Sitzen (Beine nicht übereinandergeschlagen) begann der Messvorgang. Es wurden der systolische und diastolische Blutdruck (Psyst, Pdiast) sowie die Herzfrequenz (HR) insgesamt dreimal in 3-min-Abständen gemessen. Hieraus wurden dann jeweils der Mittelwert 1 (aus dem 1.-3. Messwert) und der Mittelwert 2. (aus dem 2.-3. Messwert) für jeden Teilnehmer berechnet (Luedemann et al., 2000).

Eine arterielle Hypertonie wurde in Betracht gezogen, wenn die Diagnose bereits durch einen Arzt gestellt wurde, wenn der Proband unter antihypertensiver Therapie stand oder wenn der arterielle Blutdruck > 140/90 mmHg betrug.

### **Somatometrie**

Zur Quantifizierung der Risikofaktoren für Körpergewicht und Körperumfang wurde bei jedem Teilnehmer Körpergröße und -gewicht sowie Taillen- und Hüftumfang gemessen. Die Bestimmung der Körpergröße erfolgte mit einem SOEHNLE Körperlängenmessgerät auf einer markierten Messposition im Untersuchungszentrum. Der Teilnehmer stellte sich nach dem Ausziehen der Schuhe mittig auf die Messposition und blieb ruhig und aufrecht mit gerader Kopfhaltung stehen, bis sich der Messwert am Gerät eingestellt hat und auf 1,0 cm genau notiert worden ist. Die Gewichtsbestimmung erfolgte mit einer Personenwaage des Typs SOEHNLE-S20. Die Messwerte wurden auf 100 g genau abgelesen. Der Teilnehmer entkleidete sich hierfür bis auf die Unterwäsche und Beinkleider. Anschließend wurde die Messung des Hüft- und Taillenumfangs durchgeführt. Nach dem zusätzlichen Ablegen von einengenden Kleidungsstücken (z.B. durchgehende Miederwaren oder Hüftgürtel) wurde mit einem unelastischen Maßband der entsprechende

Umfang gemessen. Zur Positionskontrolle des Maßbandes wurde ein Ganzkörperspiegel verwendet. Die Messung des Taillenumfanges erfolgte an der schmalsten Stelle zwischen der letzten Rippe und der höchsten Stelle des Darmbeinkammes. Der Hüftumfang wurde an der Stelle des größten Umfangs zwischen höchster Stelle des Darmbeinkammes und dem Schritt gemessen. Das Ablesen erfolgte auf 0,5 cm genau. Im Anschluss an die Messung wurden aus dem Körpergewicht (KG) und der Körperhöhe (KH) der „body-mass-index“ ( $BMI = KG[kg]/KH[m]^2$ ) sowie aus Taillen- und Hüftumfang die „waist-to-hip-ratio“ ( $WHR = \text{Taillenumfang}/\text{Hüftumfang}$ ) berechnet (Luedemann et al., 2000).

## **EKG**

Es erfolgte eine elektrokardiographische Untersuchung mit dem EKG-Gerät ESAOTE personal 120 einschließlich der integrierten automatischen Befundung des EKG (MEANS-Algorithmus) (van Bommel et al., 1990). Es wurden Standard-Ableitungen nach Einthoven, die Extremitäten-Ableitungen nach Goldberg sowie die Brustwand-Ableitungen nach Wilson über ein Messintervall von 10 Sekunden registriert. Zur internationalen Vergleichbarkeit wurde eine Minnesota-Kodierung der digitalisierten EKG-Befunde am Department of Medical Informatics der Erasmus Universität Rotterdam (MIEUR) (Kors et al., 1996) sowie eine Bestimmung weiterer potenzieller Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse wie z.B. QT-Dispersion und T-Achse durchgeführt (Kors et al., 1999; Luedemann et al., 2000).

## **Echokardiographie**

Bei allen Teilnehmern über 45 Jahren erfolgte eine Echokardiographie unter Verwendung eines VINGMED Echogerätes CFM800A (3,25-MHz-APA-Sonde). Die echokardiographische Untersuchung erfolgte mittels zweidimensionaler Anlotung und Darstellung des Herzens in den linksparasternalen und den apikalen Schnittebenen. Bei linksparasternal aufgesetztem Schallkopf wurde das Herz in den Längsachsen- sowie in den verschiedenen Querachsebenen dargestellt. Aus der linksparasternalen Längsachsendarstellung des zweidimensionalen Bildes wurde der M-Mode-Strahl durch den linken Ventrikel bzw. durch die Aortenwurzel/linker Vorhof zur digitalen Aufzeichnung positioniert. Die Abbildung des Herzens in der Vier-, Fünf- und Zweikammerebene erfolgte durch apikales Aufsetzen des Schallwandlers. Die Echokardiographie ermöglichte Aussagen zur linksventrikulären Größe und Funktion, zur

Morphologie und Funktion der Aorten- und Mitralklappe sowie der Trikuspidal- und Pulmonalklappe. Bei der Echokardiographie wurde offline im zentralen Readingcenter die M-Mode-Darstellung des linken Ventrikels zur Messung des enddiastolischen und endsystolischen Wanddicken und des Ventrikeldurchmessers verwendet. In die Berechnung der linksventrikulären Muskelmasse (LVM) flossen folgende Parameter mit ein: IVSD = diastolische Septumwanddicke. LVDD = enddiastolischer Durchmesser und LVPWD = diastolische Hinterwanddicke (Genovesi et al., 1991; Luedemann et al., 2000).

### **Sonographie der A. carotis**

Die Untersuchung der A. carotis erfolgte beidseits mit hochauflösendem Ultraschall (G.E. DIASONICS, VST Gateway, Santa Clara, USA) unter Verwendung eines 5 MHz Linear-Ultraschallkopfes, sie diente der Erfassung struktureller Veränderungen der Arteria carotis communis (ACC), der Arteria carotis interna sowie der Arteria carotis externa der linken und rechten Seite. Die Darstellung und Lokalisation von Plaques erfolgte mittels hochauflösender B-Mode-Aufnahmen. Die axiale Auflösung der 5 MHz-Linearsonde wurde an einem Phantom (GAMMEX RMI402GS) ermittelt und betrug 0,5 mm bei einer Beschallungstiefe von 30 mm. Für die Messung der Gefäßwanddicke wurden Längsschnittaufnahmen der rechten und linken A. carotis communis auf einer Strecke von 1 cm distal der Bifurkation gemacht. Die Ergebnisse wurden digital gespeichert und zentral ausgewertet. Die Vermessung des Intima-Media-Komplexes der schallkopffernen Wand (far wall) erfolgte hierbei an 10 standardisierten Messpunkten in 1 mm Schritten; dieser Wert wurde als Mittelwert der Einzelmessungen angegeben.

Da schon geringe Veränderungen der Leistungs- oder Funktionsfähigkeit der Ultraschallsonden das Untersuchungsergebnis beeinträchtigen können, wurde für die tägliche Kontrolle der Auflösung und der Graustufen-Trennschärfe ein Ultraschallphantom GAMMEX RMI402GS eingesetzt (Evans et al., 1993). Zudem wurde an den Ultraschallgeräten einmal pro Woche die Funktion der Kristallsysteme der Sonden getestet (Luedemann et al., 2000).

Für die Gewährleistung der Vergleichbarkeit der Untersuchungen verschiedener Untersucher in den verschiedenen Zentren wurden in der Studie halbjährliche Zertifizierungsuntersuchungen durchgeführt. Hierbei wurden von jedem Reader 25 zufällig ausgewählte Aufnahmen zweifach vermessen und die Intra- und Inter-Reader-Variabilitäten bestimmt. Zur Bestimmung der Intra- und Inter-Untersucher-Variabilität wurden bei den

turnusmäßigen Zertifizierungsuntersuchungen von jedem Untersucher 5 Testpatienten zweimal zu verschiedenen Zeitpunkten untersucht. Die Bilddaten werden an den Ultraschallstationen entsprechend dem Studienhandbuch abgespeichert und ausgewertet (Luedemann et al., 2002). Die Spearman Korrelationskoeffizienten für die Intra-Untersucher und Intra-Reader Messungen waren  $> 0,95$  und  $> 0,97$  und die Variabilitätskoeffizienten waren  $0,5-2,6\%$  und  $0,4-1,2\%$ . Die Spearman Korrelationskoeffizienten für Inter-Untersucher und Inter-Reader Variabilitäten waren  $> 0,90$  und  $> 0,95$  und die Variabilitätskoeffizienten waren  $1,0-1,9$  und  $1,6-1,9\%$ . Die Intra-Untersucher- und die Intra-Reader-Variabilität sowie die Inter-Untersucher- und Inter-Reader-Variabilität wurden in halbjährlichen Untersuchungen überprüft (Luedemann et al., 2002).

## **2.5. Labormethoden**

Das Blut wurde am liegenden Probanden stauungsfrei aus der Armvene entnommen. Es wurden Hämostaseologie-Parameter (u.a. Quick, PTT, Fibrinogen), Hämatologie-Parameter (Blutbild), Serum-Parameter (u.a. Elektrolyte, Hormone, Blutfettwerte), mikrobiologische und virologische Parameter bestimmt.

Die Bestimmung des Gesamtcholesterin im Serum erfolgte über eine enzymatische Bestimmung (CHOD-PAP) (Siedel et al., 1983), die Bestimmung des high-density lipoprotein (HDL) im Serum erfolgte über enzymatische Bestimmung nach Magnesiumchlorid Präzipitation (Warnick et al., 1982) und die Bestimmung des low-density lipoprotein (LDL) im Serum erfolgte über enzymatische Bestimmung nach Dextrane-Sulfat Präzipitation (Friedewald et al., 1972).

Die Bestimmung der Gamma-Glutamyltransferase (GGT) im Serum erfolgte nach Lagerung bei  $2-8^{\circ}\text{C}$ , wobei die Analyse innerhalb 8 Stunden durchgeführt wurde (HITACHI 717 und 704, Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Deutschland).

Die Bestimmung des CDT (Carbohydrate deficient Transferrin) im Serum erfolgte nach Lagerung bei  $-20^{\circ}\text{C}$ , wobei die Analyse innerhalb sieben Tage mit einem nephelometrischen Immunoassay durchgeführt wurde (%CDTri-TIA, Axis Biochemicals OSLO, Behring-Nephelometer BN II Version).

Um die Vergleichbarkeit der Methoden zu prüfen und zu gewährleisten, wurden zum einen laborinterne Programme (tägliche Genauigkeits- und Richtigkeitskontrollen) und zum anderen laborexterne Programme (Inter-Labor-Methodenevaluation) durchgeführt. Darüber hinaus wurden halbjährlich Ringtests mit INSTAND-Proben vorgenommen, um den Laborvergleich an Standardproben zu prüfen (Luedemann et al., 2000).

## **2.6. Statistische Methoden**

Zur Berechnung der geschlechtsspezifischen Unterschiede wurden der Kruskal-Wallis Test und der Chi-Quadrat-Tests angewendet. Die Analyse der Gruppenunterschiede, unterteilt nach dem täglichen Alkoholkonsum, erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test und einer Varianzanalyse (general linear model analysis of variance, GLM ANOVA). Um die Korrelation von Alkoholkonsum und GGT, CDT, HDL Cholesterin und Fibrinogenspiegel zu beurteilen, wurde der Spearman Korrelationskoeffizient berechnet. Zum Vergleich der durchschnittlichen IMD der Gruppen der Alkohol trinkenden Probanden mit der Gruppe der nicht-trinkenden Frauen und Männer adjustiert nach Alter, systolischem Blutdruck, Diabetes, Rauchen, HDL/LDL Quotient und Lebensstilgewohnheiten, wurde eine GLM ANOVA angewendet. Durch lineare Regressionsanalyse konnten die unterschiedlichen Modelle der Intima-Media-Dicke als eine Funktion der potentiellen kardiovaskulären Risikofaktoren und Kontrollvariablen angepasst werden. Die Analysen wurden durch PROC FREQ, PROC NPAR1WAY, PROC GLM (Erklärung der Kontraste für die Trendanalysen der Kategorien); PROC REG; und PROC LOGISTIC of SAS 8.2 Software System durchgeführt.

## **3. Ergebnisse**

### **3.1. Demographische Daten**

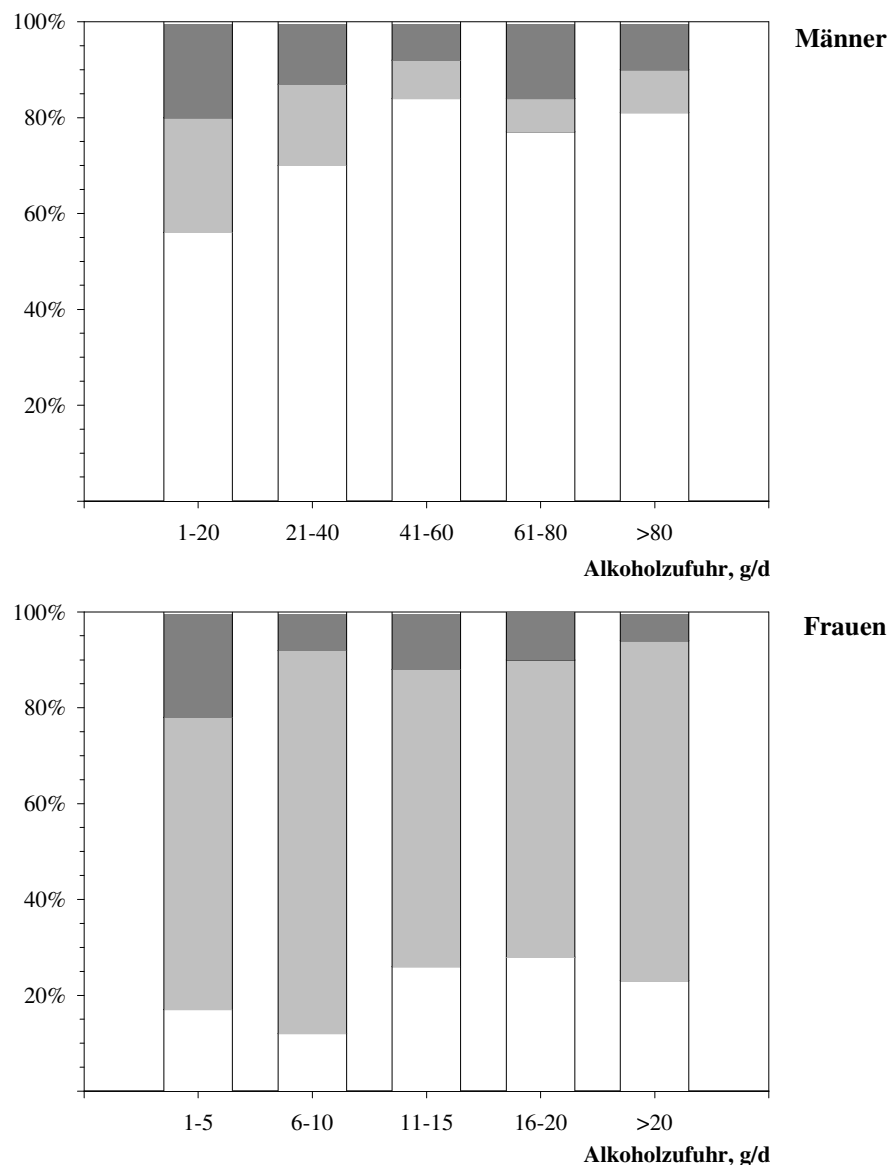
Unsere Analyse beschränkt sich auf 1190 Frauen und 1230 Männer mit vollständigen Daten über den täglichen Alkoholkonsum und der IMD der Carotiden. Aufgrund der geschlechtsspezifischen Unterschiede des Alkoholmetabolismus und des deutlich höheren Alkoholkonsums bei Männern, wurde die Analyse nach Geschlechtern getrennt durchgeführt.

Die Beziehung zwischen den kardiovaskulären- und Verhaltensrisikofaktoren ist im Vergleich zwischen Männern und Frauen in Tabelle 3 dargestellt. Die Beziehung zwischen den kardiovaskulären- und Verhaltensrisikofaktoren entsprechend der unterschiedlichen Alkoholkonsummengen ist in Tabelle 4 für Männer und in Tabelle 5 für Frauen dargestellt. Bei Männern zeigt sich ein signifikanter Anstieg der Serumspiegel von CDT und GGT mit zunehmendem Alkoholkonsum, welcher einem linearen Trend durch die unterschiedlichen Alkoholkonsumkategorien folgte ( $p < 0,01$ ). Dies deutet auf eine ausreichende Vorhersage des wirklichen Alkoholkonsums hin, der mittels Interview erhoben wurde. Weiterhin kam eine signifikante Beziehung zwischen Alkoholkonsum und höheren diastolischen Blutdruckwerten, höheren HDL-Cholesterin Serumspiegeln und niedrigeren Fibrinogen-Serumspiegeln zur Darstellung. Bei Frauen zeigte sich bei zunehmendem Alkoholkonsum eine signifikante Assoziation mit hohen GGT-Serumspiegeln, hohen HDL-Cholesterin-Serumspiegeln, niedrigen LDL-Cholesterin-Serumspiegeln sowie niedrigen Fibrinogen-Serumspiegeln. Zudem wurde bei beiden Geschlechtern unter denen mit Alkoholkonsum ( $\leq 80\text{g/d}$  bei Männern und  $\leq 40\text{g/d}$  bei Frauen) häufiger ein höheres Bildungsniveau gesehen als bei den Alkohol-Abstinente. Dagegen zeigte sich zwischen Alkoholkonsum und einem gesundheitsbewussten Lebensstil, der sowohl die körperliche Bewegung als auch die gesunde Ernährung mit einbezieht, keine Korrelation.

### 3.2. Typ der alkoholischen Getränke

Die Balkendiagramme in Abb. 2 zeigen die Prozentsätze des durchschnittlich täglichen Alkoholkonsums unterteilt nach den verschiedenen Getränketypen für Frauen und Männer. Die weißen Balken entsprechen dem Prozentsatz des täglichen Konsums von Bier, die grauen Balken dem von Wein und die schwarzen Balken dem von Spirituosen. Bei Frauen wurde ein erhöhter Alkoholkonsum meist durch einen erhöhten Genuss von Wein bestimmt. Bei Männern hingegen war ein gesteigerter täglicher Alkoholkonsum mit einem erhöhten Bierkonsum verbunden.

**Abb. 2: Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Getränketypen entsprechend dem Alkoholkonsum der Frauen und Männer der Studienpopulation der Study of Health in Pomerania**



### 3.3. Einfluss von Alkohol auf die Intima-Media-Dicke der A. carotis

Um die Beziehung zwischen Alkoholkonsum und durchschnittlicher IMD der Arteria carotis communis zu untersuchen wurden zwei unterschiedliche Modelle verwendet. In dem ersten Modell wurde die IMD der Carotiden zunächst nur für das Alter adjustiert. In dem zweiten Modell wurde die IMD zusätzlich für den systolischen Blutdruck, Diabetes mellitus, Raucherstatus, HDL-LDL Cholesterin Quotienten und dem Lebensstilindex adjustiert.

Bei Männern zeigten beide Modelle für die IMD der Carotiden als Funktion des Alkoholkonsums einen J-förmigen Kurvenverlauf mit einem Minimum bei der Alkoholkonsumkategorie von 61-80 g/d (Abb. 3). In dem zweiten, gegen die genannten Co-Variablen adjustierten Modell folgt die Abnahme der IMD bis zum Kurven-Minimum bei 61-80 g/d signifikant einem linearen Trend ( $p < 0,05$ ). Darüber hinaus war im Vergleich zu der Gruppe der Abstinente die IMD in den Alkoholkonsum-Kategorien 0-20 g/d und 41-60 g/d signifikant niedriger ( $p < 0,05$ ) bzw. in den Alkoholkonsum-Kategorien 21-40 g/d und 61-80 g/d grenzwertig signifikant niedriger ( $p = 0,055$ ). Bei einem Alkoholkonsum über 80 g/d war kein signifikanter Unterschied zu der Gruppe der Abstinente nachweisbar.

Bei Frauen hingegen wurden keine signifikanten Unterschiede der IMD zwischen trinkenden und nicht-trinkenden Frauen beobachtet, unabhängig davon ob der tägliche Alkoholkonsum in Kategorien von 20 g Intervallen pro Kategorie (Daten nicht gezeigt) oder von 5 g Intervallen pro Kategorie (Abb. 2) klassifiziert wurde.

Der Effekt von HDL-Cholesterin und Entzündungsmarkern als potentielle Mediatoren der inversen Beziehung zwischen IMD und einem Alkoholkonsum im absteigenden Schenkel der IMD-Alkohol-Kurve wurde in multivariaten linearen Regressionsmodellen untersucht, die die einzelnen Kategorien des Alkoholkonsums bis zu einer Grenze von 80 g/d einschließen. Die oberste Kategorie ( $> 80$ g/d) wurde nicht in die Analyse mit einbezogen, da hier die IMD-Alkohol-Kurve einen exponentiellen Anstieg des Kurvenverlaufs zeigt. Bei Männern zeigte das lineare Regressionsmodell (Tabelle 6; Modell 1), das für Alter, Diabetes mellitus, systolischen Blutdruck, Raucherstatus, Lebensstil und Bildung kontrolliert wurde, eine signifikante Abnahme der IMD von 0,01 mm pro 20 g Zunahme des täglichen Alkoholkonsums ( $\beta = -0,010$ ,  $p = 0,02$ ). Die Beziehung blieb statistisch signifikant nachdem für HDL-Cholesterin adjustiert wurde ( $\beta = -0,008$ ,  $p = 0,04$ ). Der  $\beta$ -Koeffizient für Alkoholkonsum nahm jedoch leicht ab (von  $-0,010$  bis  $-0,008$ ). Dies deutet



darauf hin, dass ein kleiner Teil des Alkoholeffekts auf die IMD durch HDL-Cholesterin vermittelt wird (Tabelle 6; Modell 2). Die Adjustierung für den Entzündungsmarker Fibrinogen an Stelle von HDL-Cholesterin erbrachte das gleiche Ergebnis (Tabelle 6; Modell 3). Nach der Kombination der Adjustierung für HDL-Cholesterin und Fibrinogen war die Beziehung jedoch nicht mehr signifikant ( $\beta = -0,007$ ,  $p = n. s.$ ) (Tabelle 6; Modell 4). Bei Frauen wurde erneut keine Beziehung gesehen ( $\beta = -0,001$ ,  $p = n. s.$ ; Daten nicht gezeigt).

Wir untersuchten weiterhin die Beziehung zwischen Alkoholkonsum und atherosklerotischen Plaques sowie Stenosen der Arteria carotis in einem multivariaten logistischen Regressionsmodell. Der Alkoholkonsum von  $> 80\text{g/d}$  war nur bei Männern mit einem zunehmenden Risiko für Plaques der Arteria carotis verbunden (odds Ratio 2,94, 95% CI 1,02-8,52). Es wurde weder bei Frauen noch bei Männern eine signifikante Beziehung für Alkoholkonsum und Stenosen der Arteria carotis gefunden (Daten nicht gezeigt).

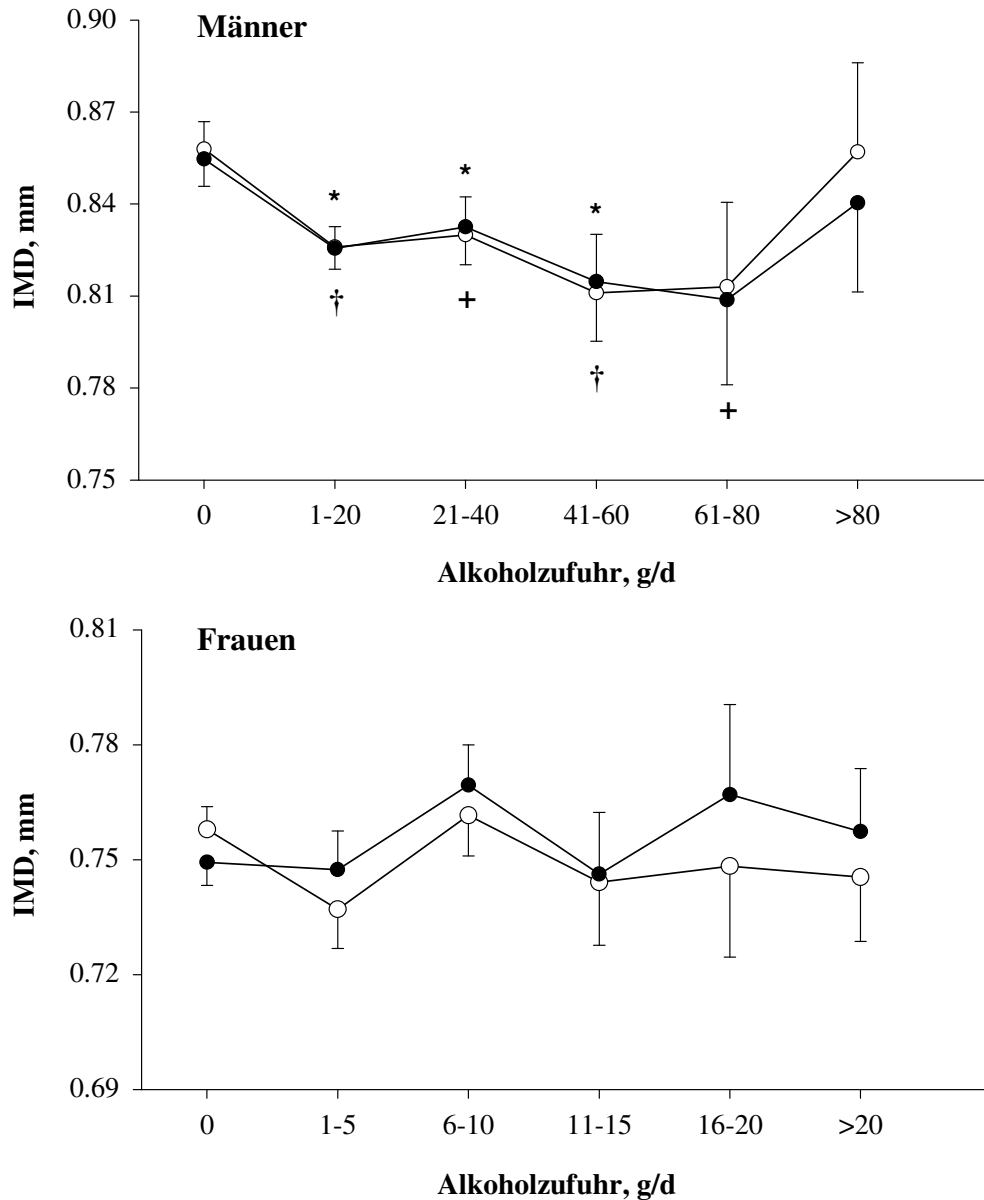
**Tabelle 3: Demographische Daten, Kreislauf- und Blutparameter der Männer und Frauen der Study of Health in Pomerania (SHIP)**

<b>Eigenschaften</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>	<b>p</b>
N	1230	1190	
Alter [Jahre]	62.6 (9.5)	61.2 (9.5)	<0,01
Niedriger Bildungsstand [%]	60.9	61.1	n.s.
<b>Lebensstil Kategorien</b>			
Optimal [%]	16.3	19.8	
Normal [%]	51.1	49.2	
Unvorteilhaft [%]	32.5	31.1	n.s.
<b>Raucherstatus</b>			
Nichtraucher [%]	19.5	63.9	
Ehemalige Raucher [%]	57.4	20.7	
Aktiv Raucher [%]	23.1	15.5	<0,01
Body-Mass-Index	28.3 (3.9)	28.6 (5.2)	n.s.
Hypertonie [%]	76.4	60.7	<0,01
SBP [mmHg]	147.7 (20.2)	138.8 (20.7)	<0,01
DBP [mmHg]	87.5 (11.6)	83.5 (10.6)	<0,01
Diabetes mellitus [%]	13.2	12.0	n.s.
CDT [%]	4.9 (1.7)	4.7 (1.4)	<0,01
GGT $\mu$ kat/l]	0.80 (1.66)	0.44 (0.66)	<0,01
Fibrinogen [g/l]	3.1 (0.7)	3.2 (0.7)	<0,01
Total chol. [mmol/l]	5.9 (1.3)	6.2 (1.2)	<0,01
HDL chol. [mmol/l]	1.3 (0.4)	1.6 (0.5)	<0,01
LDL chol. [mmol/l]	3.7 (1.2)	3.9 (1.1)	<0,01
HDL/LDL Quotient	0.39 (0.22)	0.44 (0.23)	<0,01

Durchschnittswerte und Standardabweichungen (in Klammern) und Verhältnisse.

**SBP** bedeutet systolischer Blutdruck; **DBP** diastolischer Blutdruck; **CDT** carbohydrate-deficient transferrin; **GGT**  $\gamma$ -glutamyltransferase; **n.s.** = nicht significant

**Abb. 3: Intima-Media-Dicke der Arteria carotis in Gruppen klassifiziert durch den täglichen Alkoholkonsum**



Die Daten werden gezeigt als Durchschnittswerte und als Standardabweichung der Durchschnittswerte. Die Unterschiede der IMD Gruppen im Durchschnitt für Männer und Frauen im Vergleich mit der Gruppe der Abstinenten wurden für das Alter kontrolliert (offene Symbole, \*  $p < 0,05$ ), oder für das gesamte Model: Alter, systolischer Blutdruck, Diabetes mellitus, Rauchen, HDL/LDL- Quotient, und Lebensstil (geschlossene Symbole, +  $p = 0,05$ , †  $p < 0,05$ ).

**Tabelle 4: Demographische Daten, Kreislauf- und Blutparameter der Männer der Studienpopulation der Study of Health in Pomerania, klassifiziert nach dem durchschnittlichen täglichen Alkoholkonsum**

Eigenschaften	Alkoholkonsumkategorien pro Tag					
	0 g/d	1 - 20 g/d	21 - 40 g/d	41 - 60 g/d	61 - 80 g/d	>80 g/d
N	317	483	264	103	33	30
Alter [Jahre] ‡	64.6 (9.6)	63.6 (9.1)	61.6 (9.6)**	58.5 (8.7)**	58.6 (8.2)**	54.3 (6.3)**
Niedriger Bildungsstand [%]	68.4	60.2*	59.7*	50.5**	42.4**	60.0
Lebensstilkategorien						
Optimal [%]	16.4	17.8	17.8	11.7	3.0	10.0
Normal [%]	51.1	54.5	47.4	45.6	57.6	43.3
Unvorteilhaft [%]	32.5	27.7	34.9	42.7	39.4	46.7
Raucherstatus						
Nichtraucher [%]	19.9	20.3	19.3	20.4	12.1	10.0
Ehemalige R. [%]	56.8	60.9	58.0	49.5	57.6	30.0
Aktive Raucher [%]	23.3	18.8	22.7	30.1	30.3	60.0**
Body mass index	28.2(4.0)	28.6(3.8)	28.3(4.0)	28.1(3.9)	28.4(3.1)	26.8(4.5)
Hypertonie [%]	73.2	77.3	75.9	79.6	87.9	75.9
SBP [mmHg]	146.2 (20.3)	147.7 (20.1)	148.6 (20.6)	149.0 (20.3)	152.0 (18.1)	147.5 (20.8)
DBP [mmHg] ‡	85.1 (11.7)	87.7 (11.3)**	88.1 (11.9)**	90.0 (10.6)**	92.1 (12.6)**	89.9 (11.7)*
Diabetes mellitus [%]	20.1	12.7**	9.5**	5.8**	12.5	6.7
CDT [%]‡	4.5 (1.3)	4.7 (1.4)*	5.0 (1.8)**	5.9 (2.1)**	5.4 (1.4)**	7.4(3.9)**
GGT $\mu$ kat/l ‡	0.53 (0.52)	0.65 (0.73)	0.89 (1.95)**	1.4 (2.8)**	1.2 (1.1)*	2.9 (5.8)**
Fibrinogen [g/l] ‡	3.3 (0.8)	3.1** (0.7)	3.0** (0.7)	2.9** (0.5)	2.9* (0.7)	2.9* (0.7)
Total chol. [mmol/l] †	5.7 (1.2)	5.9** (1.3)	6.0**(1.2)	6.1**(1.1)	5.9 (1.4)	6.3**(1.6)
HDL chol. [mmol/l] ‡	1.2 (0.3)	1.3** (0.4)	1.4** (0.4)	1.4** (0.3)	1.4** (0.4)	1.7** (0.5)
LDL chol. [mmol/l]	3.7 (1.2)	3.8 (1.2)	3.8 (1.0)	3.7 (1.0)	3.7 (1.4)	3.8 (1.4)
HDL/LDL ratio ‡	0.36 (0.17)	0.38 (0.26)	0.39 (0.18)	0.41* (0.18)	0.43 (0.25)	0.52** (0.26)

Durchschnitt und Standardabweichung (in Klammern) und Verhältnisse.

**SBP:** systolischer Blutdruck; **DBP:** diastolischer Blutdruck, **CDT:** carbohydrate-deficient transferrin; **GGT:**  $\gamma$ -glutamyltransferase

Unterschiede im Vergleich mit der Nicht-Trinker-Gruppe: \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ ;

Linearer Trend durch die Alkoholkonsumkategorien: †  $p < 0.05$ , ‡  $p < 0.01$

**Tabelle 5: Demographische Daten, Kreislauf- und Blutparameter der Frauen der Studienpopulation der Study of Health in Pomerania, klassifiziert nach dem durchschnittlichen täglichen Alkoholkonsum.**

Eigenschaften	Alkoholkonsumkategorien pro Tag					
	0 g/d	1 - 5 g/d	6 - 10 g/d	11 - 15 g/d	16 - 20 g/d	> 20 g/d
N	602	203	191	79	38	77
Alter [Jahre] ‡	63.0 (9.5)	61.4 (9.1) *	58.4 (9.3)**	60.1 (9.1)**	56.6 (7.8)**	57.3 (8.6)**
Niedriger Bildungsstand [%]	70.6	61.1*	46.1**	54.4**	31.6**	45.5**
Lebensstilkategorien						
Optimal [%]	17.4	23.2	22.0	16.5	29.0	22.1
Normal [%]	49.2	43.8	5.5	48.1	39.5	53.3
Unvorteilhaft [%]	33.4	33.0	22.5*	35.4	31.6	24.7
Raucherstatus						
Nichtraucher [%]	67.3	69.0	61.3	46.8	52.6	53.3
Ehemalige R. [%]	17.9	18.2	23.6	32.9	29.0	24.7
Aktive Raucher [%]	14.8	12.8	15.2	20.3**	18.4	22.1*
Body mass index	29.0 (5.2)	28.3 (5.1)**	27.9 (5.1)	28.9 (5.3)	27.9 (5.0)	27.9 (4.7)
Hypertonie [%]	66.6	54.2**	52.4**	57.0	47.4*	62.3
SBP [mmHg]	141.1 (21.3)	135.7 (18.4) **	136.4 (21.2) **	140.9 (21.0)	131.6 (18.7) **	136.9 (18.7)
DBP [mmHg] ‡	83.5 (11.1)	81.8 (9.2) *	84.2 (10.8)	85.9 (11.2)	85.5 (9.9)	83.7 (8.8)
Diabetes mellitus [%]	17.3	8.4**	6.8**	5.1**	5.3	2.6*
CDT [%]‡	4.6 (1.4)	4.7 (1.3)	4.7 (1.6)	4.8 (1.4)	4.5 (1.0)	4.9 (1.2)
GGT $\mu$ kat/l ‡	0.42 (0.54)	0.37 (0.50)	0.53 (0.86)*	0.40 (0.24)	0.67 (1.74)*	0.52(0.69)
Fibrinogen [g/l] ‡	3.3 (0.7)	3.1 (0.7) *	3.0 (0.6) **	3.0 (0.7) **	2.9 (0.7) **	2.9 (0.5) **
Total chol. [mmol/l] †	6.3 (1.2)	6.2 (1.2)	6.2 (1.2)	6.1 (1.1)	6.1 (1.0)	6.3 (1.2)
HDL chol. [mmol/l] ‡	1.5 (0.5)	1.6 (0.4) *	1.6 (0.6) *	1.7 (0.4) **	1.7 (0.4)	1.8 (0.6) **
LDL chol. [mmol/l]	4.0 (1.1)	3.9 (1.2)	3.8 (1.1) *	3.7 (1.2) *	3.6 (0.8) *	3.8 (1.2)
HDL/LDL ratio ‡	0.41 (0.18)	0.46 (0.26) **	0.46 (0.25) **	0.51 (0.27) **	0.50 (0.20) **	0.53 (0.28) **

Durchschnitt und Standardabweichung (in Klammern) und Verhältnisse.

**SPB:** systolischer Blutdruck; **DSP:** diastolischer Blutdruck, **CDT:** carbohydrate-deficient transferrin; **GGT:**  $\gamma$ -glutamyltransferase

Unterschiede im Vergleich mit der Nicht-Trinker-Gruppe: \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ ;

Linearer Trend durch die Alkoholkonsumkategorien: †  $p < 0.05$ , ‡  $p < 0.01$

**Tabelle 6: Beziehung zwischen der IMD der Arteria carotis und dem täglichen Alkoholkonsum der Männer der Studienpopulation der Study of Health in Pomerania, bestimmt durch eine multivariate lineare Regressionsanalyse**

Lineares Regressionsmodell für IMD und Alkoholkonsum von 0-80 g/Tag								
Eigenschaften	Modell 1		Modell 2		Modell 3		Modell 4	
	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p
Alter [Jahre]	0.007	0.01	0.007	0.01	0.007	0.01	0.007	0.01
SBP [mmHg]	0.001	0.01	0.001	0.01	0.001	0.01	0.001	0.01
Diabetes mellitus	0.042	0.01	0.037	0.01	0.043	0.01	0.038	0.01
Niedriger Bildungsstand	0.011	0.27	0.011	0.24	0.009	0.38	0.009	0.34
Lebensstil kategorien	-0.006	0.37	-0.006	0.39	-0.006	0.35	-0.006	0.37
Raucher kategorien	0.034	0.01	0.034	0.01	0.031	0.01	0.031	0.01
HDL [mmol/l]			-0.033	0.01			-0.033	0.01
Fibrinogen [g/l]					0.014	0.03	0.013	0.04
Alkoholkonsum [20g/Tag]	-0.010	0.02	-0.008	0.04	-0.008	0.04	-0.007	0.10

**SBP:** systolischer Blutdruck; **HDL:** high density lipoprotein Cholesterin

Alkoholkonsum wurde eingeteilt nach Konsumkategorien von 20 g/Tag pro Einheit.

Das adjustierte  $R^2$  der multivariaten Modelle 1, 2, 3, 4 war 0.21.

## 4. Diskussion

Die Daten der SHIP-Studie zeigen, dass die Assoziation zwischen Alkoholkonsum und der IMD der A. carotis communis als Surrogatmarker für eine subklinische Atherosklerose bei Männern durch einen J-förmigen Kurvenverlauf beschrieben werden kann, während hingegen bei Frauen keine signifikante Assoziation nachgewiesen werden konnte. Im absteigenden Schenkel der Kurve haben Probanden mit zunehmendem täglichen Alkoholkonsum eine signifikante oder zumindest grenzwertig signifikante geringere IMD als Probanden, die keinen Alkohol trinken. Das Minimum der Kurve wird erreicht, bei einem täglichen Alkoholkonsum von 61-80 g/d, während bei täglichem Alkoholkonsum von mehr als 80 g/d die Kurve wieder ansteigt. Der Kurvenverlauf bleibt im wesentlichen in seiner J-förmigen Konfiguration unverändert nach Adjustierung für die ebenfalls als Risikofaktor für Atherosklerose geltenden Co-Variablen: Alter, systolischer Blutdruck, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, LDL-HDL-Cholesterin-Ratio und ungesundem Lebenswandel, definiert als ungünstige Ernährungsgewohnheiten und fehlende körperliche Betätigung in der Freizeit.

Eine lineare Regressionsanalyse zeigt nach Adjustierung für die genannten Risikofaktoren einen statistisch signifikanten Abfall der IMD um 0,009 mm/Zunahme des Alkoholkonsums um 20 g/d. Diese Assoziation verliert ihre statistische Signifikanz, wenn eine weitere Adjustierung des Regressionsmodells für HDL-Cholesterin und Fibrinogen als Marker für inflammatorische Prozesse vorgenommen wird. Dies legt den Schluss nahe, dass die günstige Wirkung des Alkohols auf die IMD durch einen Anstieg des HDL-Cholesterins bzw. durch einen Abfall von Fibrinogen vermittelt wird. Die Ergebnisse der SHIP-Studie stehen somit in Einklang mit früheren Hypothesen, die dem Alkohol eine Suppression inflammatorischer Prozesse zuschreibt (Rimm et al., 1999).

Die genannte Assoziation konnte jedoch nur für Männer nachgewiesen werden. Für Frauen konnte keine statistisch signifikante Assoziation zwischen Alkoholkonsum und der IMD der A. carotis communis festgestellt werden. Eine Erklärung für den fehlenden Zusammenhang bei Frauen kann aus den Daten der SHIP-Studie nicht abgeleitet werden und bleibt somit spekulativ. Die wesentlichen Unterschiede in der SHIP-Studie zwischen Männern und Frauen bezüglich des Alkoholkonsums liegen zum einen in der deutlich geringeren täglich konsumierten Alkoholmenge (5,1 g/d bei Frauen gegenüber 18,5 g/d bei

Männern) und zum anderen in der Wahl der bevorzugten Getränke (Wein bei Frauen gegenüber Bier bei Männern). Weitere Erklärungsmöglichkeiten für die fehlende Assoziation zwischen Alkoholkonsum und IMD bei Frauen sind in einem hormonellen Einfluss auf die IMD bei Frauen zu suchen. Zudem könnte der bei Frauen bestehende Östrogenschutz eine Rolle spielen. Es gibt einige Studien, die einen Anstieg der Östrogenspiegel bei Frauen nach moderatem Alkoholkonsum verzeichneten (Purohit et al., 1998; Gill et al., 2000; Garcia-Closas et al., 2002). Darüber hinaus könnten die kürzlich in der SHIP- Studie nachgewiesenen Unterschiede im Körpereisenspeicher eine Rolle spielen, die ebenfalls einen Einfluss auf die IMD ausüben (Wolff et al., 2004).

Das in SHIP errechnete Minimum der J-förmigen Kurve liegt bei einem deutlich höheren täglichen Alkoholkonsum, nämlich bei 61-80 g/d, als die Menge an täglich konsumiertem Alkohol von 1-15 g, die in CHS bei Probanden älter als 65 Jahre zu einer niedrigeren IMD geführt hatte, verglichen mit Abstinenzlern und solchen, die mehr als 30 g/d konsumiert hatten (Mukamal et al., 2003). Das Minimum der SHIP-Kurve liegt außerdem deutlich über der Menge täglichen Alkoholkonsums von 15-30 g, die in US-amerikanischen Reviews als protektiv angesehen werden (Goldberg et al., 2001; Fagrell et al., 1999) bzw. auch deutlich über den Mengen, die mit einer niedrigeren Mortalität (< 40 g/d bei Männern, < 20 g/d bei Frauen) (Keil et al., 1997) oder mit einem niedrigeren Schlaganfallrisiko einhergehen (CHS < 12 g, NOMAS < 24 g) (Mukamal et al., 2005; Elkind et al., 2006). Im Gegensatz zu Daten dieser Studien stehen die Daten von SHIP im Einklang mit einer Meta-Analyse von 28 Kohorten-Studien, die den Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und koronaren Herzerkrankungen untersuchen (Corrao et al., 2000). Diese Meta-Analyse zeigt ein zunehmend niedrigeres Risiko bezüglich dem Auftreten einer KHK bis zu einem Alkoholkonsum von 20 g/d. Der protektive Effekt blieb statistisch evident bis zu einer täglichen Alkoholmenge von 72 g, während ein schädlicher Effekt des Alkohols erst ab 89 g/d nachzuweisen war.

Einen protektiven Effekt des Alkoholkonsums auf die IMD bzw. auf atherosklerotische Gefäßwandveränderungen in der A. carotis berichtet neben SHIP die CHS (für Teilnehmer älter als 65 Jahre) und die Bruneck-Studie, wobei beide geringere Alkoholmengen als protektiv berichteten (< 30 g/d bzw. < 50 g/d) als SHIP (Mukamal et al., 2003; Kiechl et al., 1994). Im Gegensatz dazu konnte die ARIC-Studie und die NHLBI Family Heart Studie keinen Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und IMD der A. carotis feststellen (Demirovic et al., 1993; Djoussé et al., 2002). Allerdings ist die Gesamtmenge des



konsumierten Alkohols sowohl in der ARIC-Studie (nur 9% der kaukasischen Männer bzw. nur 15% der nicht-kaukasischen Männer tranken mehr als 40 g/d) als auch in der NHLBI Family Heart Studie (18% der Personen (Männer und Frauen) tranken mehr als 24 g/d) bedeutend niedriger als in der SHIP-Studie (11% der Männer tranken 41-60 g/d, 4% der Männer tranken 61-80 g/d und 3% Männer tranken > 80 g/d) oder der Bruneck-Studie (26% tranken 51-99 g/d, 16% tranken  $\geq$  100 g/d). Dies verdeckt möglicherweise den Effekt des Alkohols bei höherem Konsum, der in unserer Studie gezeigt werden konnte.

Nicht nur die Menge des konsumierten Alkohols, sondern auch die Häufigkeit des Alkoholkonsums beeinflusst die protektive Wirkung des Alkohols. Sowohl das Kaiser Permanente Medical Care Programm und die Health Professionals Follow up Studie haben gezeigt, dass eher moderate Trinkgewohnheiten, wie beispielsweise ein ausschließlich zu Mahlzeiten betriebener Alkohol- oder insbesondere Weingenuss, einen protektiven Effekt unabhängig von der Trinkmenge ausüben (Klatzky et al., 2003; Mukamal et al., 2003). Andererseits hat die KIHD-Studie gezeigt, dass in einem Beobachtungszeitraum von 4 Jahren sogenanntes „binge drinking“ von mehr als 72 g Bier oder 168 g Schnaps pro Gelegenheit mit einer höheren Progressionsrate der IMD der Carotiden verbunden ist (Kauhanen et al., 1999). Es wird angenommen, dass moderate Trinkgewohnheiten, wie beispielsweise ausschließlich zu den Mahlzeiten konsumierter Alkohol, mit einem gesünderen Lebenswandel und einem höheren sozio-ökonomischen Status assoziiert sind (Klatzky et al., 2003). Diese Hypothese berücksichtigt SHIP, in dem sowohl für eine „lifestyle-Variable“, bestehend aus dem Ausmaß gesunder Ernährungsgewohnheiten und sportlicher Betätigung in der Freizeit, als auch für den Bildungsstand adjustiert wird.

Nach den Ergebnissen der „British Regional Heart Study“ wird vermutet, dass der positive Effekt des mäßigen Alkoholkonsums möglicherweise darin begründet ist, dass es sich bei der Kontrollgruppe (alkoholabstinenten Personen) nicht ausschließlich um gesunde Menschen handelt, sondern dass diese Gruppe Personen beinhaltet, die heute zwar abstinent sind, jedoch früher durch einen übermäßigen Konsum von Alkohol oder andere Ursachen krank geworden sind und deshalb den Konsum von Alkohol aufgaben. In der Studie zeigte sich nach einer Aufteilung der untersuchten Gruppen in Personen mit und ohne kardiale Vorerkrankungen, dass der positive Effekt des moderaten Alkoholkonsums auf die kardiovaskuläre Mortalität nur in der Gruppe mit Vorerkrankungen statistisch signifikant war (Shaper et al., 1990). Diese Vermutung konnte jedoch durch andere Studien widerlegt werden. So zeigten zum Beispiel Studien von Klatsky und Mitarbeitern sowie von Marmot

und Brunner, dass auch nach Ausschluss von Personen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen aus der Kontrollgruppe eine Verringerung des kardiovaskulären Risikos festgestellt werden konnte (Klatsky et al., 1990; Marmot u. Brunner, 1991). Um der Möglichkeit zu begegnen, dass sich in der Gruppe der Abstinente überwiegend solche Teilnehmer befinden könnten, die früher einen erhöhten Alkoholkonsum betrieben haben und die aufgrund schwerwiegender Organschäden das Trinken aufgegeben haben, wurde der Lübecker Alkohol-Abhängigkeit und -Missbrauch Screening Test (LAST) für die Gruppe der Abstinente angewandt (Rumpf et al., 2002). Der LAST-Score setzt sich aus 7 Fragen zusammen, die auf einen erhöhten Alkoholenuss oder auf einen Alkoholmissbrauch in der Vergangenheit hinweisen und die an einer deutschen Stichprobe validiert wurde. Ein LAST-Score  $>0$  ist hochspezifisch für Risikotrinken oder Alkoholabusus. In der Gruppe der aktuell Abstinente war die IMD höher bei denjenigen Teilnehmern mit einem LAST-Score = 0 als bei denjenigen Teilnehmern mit einem LAST-Score  $>0$  (0,8896 gegenüber 0,8469). Daher kann eine höhere IMD in der Gruppe der Abstinente nicht durch Einschluss von Ex-Trinkern erklärt werden.

Die Datenerhebung des Alkoholkonsums mittels fragebogenbezogenem Selbstbericht, wurde aufgrund des sogenannten „Underreportings“ kritisiert, da der Alkoholkonsum besonders bei starken Trinkern häufig unterschätzt wird. In der SHIP-Studie wurde jedoch der mittels Selbstbericht erhobene Alkoholkonsum durch biochemische Parameter validiert, die hinweisend auf eine gestörte Leberfunktion sein können und die bei Alkoholkonsum erhöht sind. Nach Alte et al. stellen diese Parameter eine sensitive Methode zur Beurteilung des erhöhten Alkoholkonsums dar (Alte et al., 2003). Folglich ist die Wahrscheinlichkeit erhöhter IMD Werte in der Gruppe der Abstinente durch ehemalige starke Trinker, die aufgrund von Erkrankung das Trinken aufgaben gering. Zudem ist die Obergrenze des in der Gesellschaft akzeptierten Alkoholkonsums bei Männern in dieser Region in Ostdeutschland beachtlich hoch, was ein Leugnen oder ein „Underreporting“ von Alkoholkonsum sehr unwahrscheinlich macht.

Die in SHIP untersuchte Bevölkerungsstudie zeigt deutliche Unterschiede in der Wahl des bevorzugten Getränks zwischen Männern und Frauen. Männer decken ihren täglichen Alkoholkonsum überwiegend mit Bier, während Frauen bevorzugt Wein konsumierten. Während eine Meta-Analyse von 26 Studien nur für Weinkonsum, nicht aber für Bierkonsum eine signifikante Assoziation zwischen Alkoholkonsum und kardiovaskulärem Risiko zeigte (Di Castelnuovo et al., 2002), konnte SHIP einen günstigen Effekt auf die

IMD auch bei Männern einer Stichprobe nachweisen, die überwiegend Bier trinken. SHIP steht somit im Einklang mit den Daten der MONICA-Augsburg-Kohorten-Studie, die ebenfalls eine überwiegend Bier konsumierende Bevölkerungsstichprobe untersuchte (Keil et al., 1997). In verschiedenen Kulturen wurden günstige Effekte für Wein, Bier und Schnaps mit vergleichbaren Effektgrößen ermittelt. So wurde in einer Fall- Kontroll- Studie von Marques-Vidal und Mitarbeitern, die in Frankreich und Nordirland den Zusammenhang von Alkoholkonsum und dem Myokardinfarkttrisiko untersuchte, in Frankreich für Wein und in Nordirland für Bier, ein geringeres Myokardinfarkttrisiko ermittelt. Hiernach spiegeln diese unterschiedlichen Ergebnisse nur die kulturellen Unterschiede der Trinkgewohnheiten wieder nicht aber eine unterschiedliche Wirkung der jeweiligen Getränkearten (Marques-Vidal et al., 1996). Die Ergebnisse der Health Professionals Follow up Studie, welche ebenfalls den Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und dem Myokardinfarkttrisiko untersuchte, unterstützten die Hypothese einer inversen Beziehung zwischen dem Getränketyp welcher am häufigsten in einer beobachteten Bevölkerungsgruppe konsumiert wird und dem Myokardinfarkttrisiko in dieser Bevölkerungsgruppe. Sie ermittelten für den Konsum von Bier und Spirituosen, welche in dieser Population, die am häufigsten konsumierten alkoholischen Getränke waren, die stärkste Assoziation mit dem Myokardinfarkttrisiko (Mukamal et al., 2003). Diese Annahmen stützen letztendlich auch die Hypothese, dass der protektive Effekt des Alkoholkonsums durch den Alkohol selbst und nicht durch andere Inhaltsstoffe, wie beispielsweise Phenole in Rotwein bedingt sind (Nigdikar et al., 1998; Rimm et al., 1996). Der Nachweis eines protektiven Effekts von anderen alkoholischen Getränken als Rotwein sprechen auch gegen die Annahme, dass der günstige Effekt des Rotweins durch eine gesündere Ernährung, weniger Rauchen, einen geringeren Anteil an Übergewicht, einen höheren Bildungsstandard und gemäßigte Trinkgewohnheiten bedingt sein könnte (Tjønneland et al., 1999; De Logeril et al., 2002).

Einschränkungen in der Beurteilbarkeit von SHIP sind durch das Design einer Querschnittsstudie begründet, das es nicht ermöglicht, zeitliche Zusammenhänge wie beispielsweise Dauer des Alkoholkonsums oder Zunahme der IMD über eine Zeitspanne zu untersuchen. Ebenso könnte eine Querschnittsuntersuchung ein selektives Überleben derjenigen Individuen begünstigen, deren Gefäßsystem weniger anfällig für das Einwirken ungünstiger Risikofaktor-Konstellationen ist. Dies könnte insbesondere die Assoziation bei älteren Menschen beeinflussen. Ob der inversen Assoziation zwischen Alkoholkonsum und

IMD auch ein tatsächlicher kausaler Zusammenhang zugrunde liegt, könnte nur durch prospektive randomisierte Längsschnittstudien ermittelt werden. Im Hinblick auf das hohe, suchterzeugende Potenzial und die Vielfalt der gefährlichen Nebeneffekten des Alkoholkonsums wird die Durchführung einer solchen Studie schon bei moderaten Trinkmengen von 15-30 g/d unter ethischen Gesichtspunkten höchst problematisch erscheinen, eine Studie mit einer täglichen Alkoholmenge von 61-80 g ist hingegen völlig undenkbar.

## 5. Zusammenfassung

Der Hintergrund der vorliegenden Arbeit war, dass zwar mehrere epidemiologische Studien eine J- bzw. U-förmige Assoziation zwischen Alkoholkonsum und Gesamtmortalität bzw. der Mortalität und Morbidität von kardiovaskulären und cerebrovaskulären Erkrankungen gezeigt hatten, jedoch nur wenige Daten über eine Assoziation mit subklinischer Atherosklerose vorliegen. Ziel der Arbeit war, den Zusammenhang zwischen täglichem Alkoholkonsum und der Intima-Media-Dicke (IMD) der A.carotis an Teilnehmern der bevölkerungsbasierten Study of Health in Pomerania (SHIP) zu untersuchen. Die IMD ist nicht nur ein Indikator für subklinische atherosklerotische Läsionen in der Gefäßwand, sie ist darüber hinaus ein Surrogat-Marker für eine generalisierte Atherosklerose sowie für ein erhöhtes Risiko bezüglich kardiovaskulärer und cerebrovaskulärer Erkrankungen.

Die Basiserhebung der SHIP ist eine Querschnittsuntersuchung, die nach Altersklassen zwischen 20 und 79 Jahren stratifiziert eine zufällig erhobene Bevölkerungsstichprobe aus den Städten Greifswald, Stralsund und Anklam sowie 29 umgebenden Gemeinden untersucht. Bei insgesamt 1230 Männer und 1190 Frauen, die jeweils älter als 45 Jahre waren, wurde die IMD der A. carotis communis mittels B-Bild-Sonographie gemessen. Der tägliche Alkoholkonsum wurde in Computer-unterstützten Interviews anhand des Alkoholkonsums des Wochentags bzw. des Wochenendes vor dem Interviews ermittelt und geschlechtsspezifisch in Kategorien á 20 g bei Männern bzw. á 5 g bei Frauen eingeteilt. Die Verlässlichkeit der Angaben wurde anhand der CDT und GGT sowie des Lübecker Alkohol- und Abusus- Screening Tests (LAST) überprüft.

Bei Männern kann die Assoziation zwischen der IMD der A. carotis communis durch einen J-förmigen Kurvenverlauf beschrieben werden, während hingegen bei Frauen keine signifikante Assoziation nachgewiesen werden konnte. Im absteigenden Schenkel der Kurve haben Studienteilnehmer mit zunehmendem täglichem Alkoholkonsum eine signifikante oder zumindest grenzwertig signifikante geringere IMD als Probanden, die keinen Alkohol trinken. Das Minimum der Kurve wird erreicht bei einem täglichen Alkoholkonsum von 61-80 g/d, während bei täglichem Alkoholkonsum von mehr als 80 g/d die Kurve wieder ansteigt. Der Kurvenverlauf bleibt nach Adjustierung im wesentlichen in seiner J-förmigen Konfiguration unverändert. Die Adjustierung erfolgte für die ebenfalls als Risikofaktor für Atherosklerose geltenden Co-Variablen: Alter, systolischer Blutdruck,

Diabetes mellitus, Nikotinabusus, LDL-HDL-Cholesterin-Ratio und ungesundem Lebenswandel, definiert als ungünstige Ernährungsgewohnheiten und fehlende körperliche Betätigung in der Freizeit. Eine lineare Regressionsanalyse zeigt nach Adjustierung für die genannten Risikofaktoren einen statistisch signifikanten Abfall der IMD um 0,009 mm/Zunahme des Alkoholkonsums um 20 g/d. Diese Assoziation verliert ihre statistische Signifikanz, wenn eine weitere Adjustierung des Regressionsmodells für HDL-Cholesterin und Fibrinogen als Marker für inflammatorische Prozesse vorgenommen wird.

Somit wurde gezeigt, dass bei Männern ein Alkoholkonsum invers assoziiert ist mit der IMD der A. carotis als Surrogat-Marker für generalisierte Atherosklerose bzw. eines erhöhten Risikos für kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Erkrankungen. Dabei liegt jedoch die Menge des täglich zu konsumierenden Alkohols deutlich oberhalb der Schwelle, bei der schwerwiegende alkoholbedingte Erkrankungen bzw. Organschäden zu erwarten sind.

## 6. Literatur

1. Alte D, Luedemann J, Piek M, Adam C, Rose HJ, John U. Distribution and dose response of laboratory markers to alcohol consumption in a general population: results of the Study of Health in Pomerania (SHIP). *J Stud Alcohol* 2003; 64: 75-82.
2. Altura BM, Altura BT. Peripheral vascular actions of ethanol and its interaction with neurohumeral substances. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1983; 5: 211-220.
3. Ascherio A, Hennekens C, Willett WC, Sacks F, Rosner B, Manson JA, Witteman J, Stampfer MJ. A prospective study of nutritional factors, blood pressure, and hypertension among US women. *Hypertension* 1996; 27: 1065-1072.
4. Beilin LJ, Puddey IB, Burke V. Alcohol and hypertension - kill or cure. *J Hum Hypertens* 1996; 25: 1-5.
5. Blankenhorn DH, Selzer RH, Crawford DW, Barth JD, Liu CR, Liu CH, Mack WJ, Alaupovic P. Beneficial effects of colestipol-niacine therapy of the common carotid artery: 2-and 4-year reduction of intima-media thickness measured by ultrasound. *Circulation* 1993; 88: 20-28.
6. Boffetta P, Garfinkel L. Alcohol drinking and mortality among men enrolled in an American cancer society prospective study. *Epidemiology* 1990; 1: 342-348.
7. Bogousslavsky J, Van Melle G, Despland PA, Regli F. Alcohol consumption and carotid atherosclerosis in the Lausanne Stroke Registry. *Stroke* 1990; 21: 715-720.
8. Bond MG, Barnes RW, Riley WA, Wilmoth SK, Chambless LE, Howard G, Owens B. High-resolution B-mode ultrasound scanning methods in the Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC). *J Neuroimag* 1991; 1: 68-73.
9. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Canossa-Terris M, Carr AA, Kappagoda T, Rocco MV, Schnaper HW, Sowers JR, Bond MG. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). *JAMA* 1996; 276: 785-830.

10. 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.
11. Bots ML, Mulder PG, Hofman A, van Es GA, Grobbee DE. Reproducibility of carotid vessel wall thickness measurements. The Rotterdam Study. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 921-930.
12. Buehringer G, Augustin R, Bergmann E, Bloomfield K, Funk W, Junge B, Kraus L, Merfert-Diete C, Rumpf HJ, Simon R, Toepprich J. *Alkoholkonsum und alkoholbezogene Störungen in Deutschland*, Vol 128: Das Bundesministerium für Gesundheit, 2000.
13. Burke GL, Evans GW, Riley WA, Sharrett AR, Howard G, Barnes RW, Rosamond W, Crow RS, Rautaharju PM, Heiss G. 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.
14. Camargo CA, Stampfer MJ, Glynn RJ, Grodstein F, Gaziano JM, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Moderate alcohol consumption and risk for angina pectoris or myocardial infarction in U.S. male physicians. *An Intern Med* 1997; 126(5): 372-375.
15. Castelli WP, Doyle JT, Gordon T, Hames CG, Hjortland MC, Hulley SB, Kagan A, Zukel WJ. Alcohol and blood lipids. *Lacnet* 1977; 153-155.
16. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Shahar E, Nieto FJ, Rosamond WD, Evans G. Carotid Wall Thickness is predictive of incident clinical stroke The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study *Am J Epidemiol* 2000; 151: 478-487.
17. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, Clegg LX. Association of coronary heart disease incidence with carotid wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 483-494.



18. Cheng D, Schmidt-Trucksass A, Cheng K, Burckardt H. Using snakes to detect the intimal and adventitial layers of the common carotid artery wall in sonographic images. *Computer methods and programs in biomedicine* 2002; 67: 27-37.
19. Choudhury SR, Ueshima H, Kita Y, Kobayashi KM, Okayama A, Yamakawa M, Hirao Y, Ishikawa M, Miyoshi Y. Alcohol intake and serum lipids in a Japanese population. *Int J Epidemiol* 1994; 23(5): 940-947.
20. Corrao G, Rubbiati L, Bagardi V, Zambon A, Poikolainen K. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. *Addiction* 2000; 95(10): 1505-1525.
21. De Logeril M, Salen P, Martin JL, Boucher F, Paillard F, De Leiris J. Wine drinking and risks of cardiovascular complications after recent acute myocardial infarction. *Circulation* 2002; 106; 1465-1469.
22. Demirovic J, Nabulsi A, Folsom AR, Carpenter MA, Szklo M, Sorlie PD, Barnes RW. Alcohol consumption and ultrasonographically assessed carotid artery wall thickness and distensibility. *Circulation* 1993; 88: 2787-2793.
23. Di Castelnuovo A, Rotondo S, Iacoviello L, Donati MB, de Gaetano G. Meta-Analysis of wine and beer consumption in relation to vascular risk. *Circulation* 2002; 105: 2836-2844.
24. Dimmit SB, Rakic V, Puddey IB, Baker R, Oostryck R, Adams MJ, Chesterman CN, Burke V, Beilin LJ. The effects of alcohol on coagulation and fibrinolytic factors: a controlled trial. *Blood Coag Fibrinol* 1998; 9: 39-45.
25. Djoussé L, Myers RH, Province MA, Hunt SC, Eckfeldt JH, Evans G, Peacock JM, Ellison RC. Influence of Apolipoprotein E, smoking, and alcohol intake on carotid atherosclerosis. National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Stroke* 2002; 33: 1357-1361.
26. Doering A, Filipiak B, Stieber J, Keil U. Trends in alcohol intake in a southern German population from 1984-1985 to 1989-1990: results of the MONICA Project Augsburg. *J Stud Alcohol* 1993; 54(6): 745-9.
27. Doll R, Peto R, Hall E, Wheatley K, Gray R. Mortality in relation to consumption of alcohol: 13 years` observations on male British doctors. *BMJ* 1994; 309: 911-918.

28. Elkind MSV, Sciacca R, Boden-Albala B, Rundek T, Paik MC, Sacco RL. Moderate alcohol consumption reduces risk of ischemic stroke. The Northern Manhattan Study. *Stroke* 2006; 37: 13-19.
29. Elliot P, Rogers S, Scally G, Beevers DG, Lichtenstein MJ, Keenan G, Hornby R, Evans A, Shipley MJ, Elwood, Elwood PC. Sodium, potassium, body mass index, alcohol and blood pressure in three United Kingdom centres (the INTERSALT study). *Europ J Clin Nutr* 1990; 44: 637-645.
30. Evans JA, Moore RD, Metcalfe SC, Davis M. Routine quality assurance of high frequency ultrasound breast scanners in a screening context. *Br J Radiol* 1993; 66: 614-8.
31. Fagrell B, De Faire U, Bondy s, Criqui M, Gaziano M, Gronbaek M, Jackson R, Klatsky A, Salonen J, Shaper AG. The effects of light to moderate drinking on cardiovascular diseases. *Journal of internal Medicine* 1999; 246: 331-340.
32. Feinman L, Lieber CS. Ethanol and lipid metabolism. *Am J Clin Nutr* 1999; 70(5): 791-792.
33. Ferrara LA, Mancini M, Celentano A, Galderisi M, Iannuzzi R, Marotta T, Gaeta I. Early changes of arterial carotid wall in uncomplicated primary hypertensive patients. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1290-1296.
34. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
35. Garcia-Closas M, Herbstman J, Schiffman M, Glass A, Dorgan JF. Relationship between serum hormone concentrations, reproductive history, alcohol consumption and genetic polymorphism in pre-menopausal women. *Int J Cancer* 2002; 102(2): 172-178.
36. Gaziano JM, Buring JE, Breslow JL, Goldhaber SZ, Rosner B, Van Denburgh M, Willett W, Hennekens CH. Moderate alcohol intake, increased levels of high-density lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329(25): 1829-1834.

37. Genovesi Ebert A, Marabotti C, Palombo C, Ghione S. Electrocardiographic signs of arterial overload in hypertensive patients: indexes of abnormality of atrial morphology or function? *Am Heart J* 1991; 121: 1113-8.
38. Gill J. The effects of moderate alcohol consumption on female hormone levels and reproductive function. *Alcohol Alcohol* 2000; 35(5): 417-423.
39. Gill JS, Shipley MJ, Tsementzis SA, Hornby RS, Gill SK, Hitchcock ER, Beevers DG. Alcohol consumption-A risk factor for hemorrhagic and non-hemorrhagic stroke. *Am J Med* 1991; 90: 489-497.
40. Goldberg IJ, Mosca L, Piano MR, Fisher EA. Wine and your heart. *Circulation* 2001; 103: 472-475.
41. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. *Am J Med* 1977; 62: 707-714.
42. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, Crouse JR, Friedman L, Fuster V, Herrington DM, Kuller LH, Ridker PM, Roberts WC, Stanford W, Stone N, Swan HJ, Taubert KA, Wexler L. Prevention Conference V. Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation* 2000; 101: E16-E22.
43. Hansagi H, Romelsjö A, de Verdier MG, Andreasson S, Leifman A. Alcohol consumption and stroke mortality. 20-year follow-up of 1577 men and women. *Stroke* 1995; 26: 1768-1773.
44. Hart CL, Smith GD, Hole DJ, Hawthorne VM. Alcohol consumption and mortality from all cause, coronary heart disease, and stroke: results from a prospective cohort study of Scottish men with 21 of follow up. *BMJ* 1999; 318: 1725-1729.
45. Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chambless LE, Szilko M, Alzola C. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 250-256.

46. Hirano K, Yamashita S, Sakai N, Hiraoka H, Ueyama Y, Fuahashi T, Matasuzawa Y. Low-density-lipoproteins in hyperalpha-lipoproteinemic heavy alcohol drinkers have reduced affinity for the low-density-lipoprotein receptor. *Clin Biochem* 1992; 25: 357-362.
47. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L. The role of carotid artery intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128: 262-269.
48. Holman CDJ, English DR, Milne E, Winter MG. Meta-analysis of alcohol and all-cause mortality: a validation of NHMRC recommendations. *MJA* 1996; 164: 141-145.
49. Howard G, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, O'Leary DH. Does the associations of risk factors and atherosclerosis change with age? An analysis of combined ARIC and CHS cohorts. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) and Cardiovascular Health Study (CHS) investigators. *Stroke* 1997; 28: 1693-1701.
50. Hulley SB, Gordon S. Alcohol and high density lipoprotein cholesterol. *Circulation* 1981; 64/III: 57-63.
51. Insull W jr., Bond MG, Wilmoth S, Fishel J, Herson J. Ultrasound lesions of the carotid artery and risk factors in men. In: S Glagov, Newman WP III, Schaffer SA: *Pathobiology of the human Atherosclerotic Plaque*. Springer, New York, 1990; P 663-669.
52. Jackson R, Scragg R, Beaglehole R. Alcohol consumption and risk of coronary heart disease. *BMJ* 1991; 303: 211-216.
53. John U, Greiner B, Hensel E, Lüdemann J, Piek M, Sauer S, Adam C. Study of health in Pomerania (SHIP): a health examination survey in an east German region: objectives and design. *Soz Präventivmed* 2001; 46: 186-194.
54. Kauhanen J, Kaplan GA, Goldberg DE, Salonen R, Salonen JT. Pattern of alcohol drinking and progression of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 3001-3006.

55. Keil U, Chambless E, Döring A, Filipiak B, Stieber J. The relation of alcohol intake to coronary heart disease and all-cause mortality in a beer-drinking population. *Epidemiology* 1997; 8: 150-156.
56. Keil U, Chambless L, Filipiak B, Häartel U. Alcohol and blood pressure and its interaction with smoking and other behavioural variables: results from the MONICA Augsburg survey 1984-1985. *J Hypertens* 1991; 9: 491-498.
57. Keil U, Cairns V, Doering A, Haertel U, Jorcik J, Perz S, Stieber J. MONICA Project Region Augsburg, Manual of operations, survey. Munich, Germany: Gesellschaft für Strahlenforschung (*GSF-Bericht* 20/85); 1985.
58. Kendell RE. Drinking sensibly. *British Journal of Addiction* 1987; 82: 1279-1288.
59. Kiechel S, Willeit J, Egger G, Oberhollenzer M, Aichner F. Alcohol consumption and carotid atherosclerosis: Evidence of dose-dependent atherogenic and antiatherogenic effects. *Stroke* 1994; 25: 1593-1598.
60. Klatsky AL, Friedman GD, Armstrong MA, Kipp H. Wine, liquor, beer, and mortality. *Am J Epidemiol* 2003; 158(6): 585-595.
61. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Red wine, white wine, liquor, beer and risk for coronary artery disease hospitalization. *Am J Cardiol* 1997; 80: 416-420.
62. Klatsky AL. Alcohol and hypertension. *Clin Chim Acta* 1996; 246: 91-105.
63. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Risk of cardiovascular mortality in alcohol drinkers, ex-drinkers, and nondrinkers. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1237-1242.
64. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedmann GD. Relations of alcoholic beverage use to subsequent coronary artery disease hospitalisation. *Am J Cardiol* 1986; 58: 710-714.
65. Klatsky AL, Friedmann GD, Siegelau AB, Gerard MJ. Alcohol consumption and blood pressure. *N Engl J med* 1977; 296: 1194-1200.
66. Kors JA, van Herpen G, van Bommel JH. QT dispersion as an attribute of T-loop morphology. *Circulation* 1999; 99: 1458-63.

67. Kors JA, van Herpen G, Wu J, Zhang Z, Prineas RJ, van Bommel JH. Validation of a new computer program for Minnesota coding. *J Electrocardiol* 1996; 29: 83-8.
68. Lian C. L'Alcolisme cause d'hypertension arterielle. *Bull Acad Natl Med* 1915; 74: 525-528.
69. Luedemann J, Schminke U, Berger K, Piek M, Willich SN, Döring A, John U, Kessler C. The association between behavior dependent cardiovascular risk factors and asymptomatic carotid atherosclerosis in a general population. *Stroke* 2002; 33: 2929-2935.
70. Luedemann J, Piek M, Wood WG, Meyer S, Greiner B, John U, Hense HW. Methoden zur Qualitätssicherung im medizinischen Untersuchungsbereich epidemiologischer Feldstudien: Die „Study of Health in Pomerania“(SHIP). *Gesundheitswesen* 2000; 62: 234-243.
71. Markus R, Mack WJ, Azen SP, Hodis HN. Influence of lifestyle modification on atherosclerotic progression determined by ultrasonographic change in the common carotid intima-media thickness. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1000-4.
72. Marques-Vidal P, Ducimetiere P, Evans A, Cambou JP, Arveiler D. Alcohol consumption and myocardial infarction: a casecontrol study in France and Northern Ireland. *Am J Epidemiol* 1996 Jun 1; 143(11): 1089-1093.
73. Marmot MG, Elliot P, Shipley MJ, Dyer AR, Ueshima H, Beevers DG, Stamler R, Kesteloot H, Rose G, Stamler J. Alcohol and blood pressure: the Intersalt study. *BMJ* 1994; 308: 1263-1267.
74. Marmot M, Brunner E. Alcohol and cardiovascular disease: the status of the U shaped curve. *Brit Med J* 1991; 303: 565-568.
75. Mercuri M, Tang R, Bond MG. Validity and reproducibility of B-mode ultrasound imaging in measuring arterial near wall. *Circulation* 1991; 84(suppl II): II-541 (Abstract).
76. Moreira LB, Fuchs FD, Moraes RS, Bredemeier M, Duncan BB. Alcohol intake and blood pressure: the importance of time elapsed since last drink. *J Hypertens* 1998; 16: 175-180.

77. Mukamal KJ, Chung H, Jenns NS, Kuller LH, Longstreth Jr WT, Mittelman MA, Burke GL, Cushman M, Beauchamp Jr NJ, Siscovick DS. Alcohol use and the risk of ischemic stroke among older adults. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 2005; 36(9): 1830-4.
78. Mukamal KJ, Kronmal RA, Mittelman MA, O'Leary DH, Polak JF, Cushman M, Siscovick DS. Alcohol consumption and carotid atherosclerosis in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 2252-2259.
79. Nigdikar SV, Williams NR, Griffin BA, Howard AN. Consumption of red wine polyphenols reduces the susceptibility of low-density lipoproteins to oxidation in vivo. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 258-265.
80. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. For the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. 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.
81. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA. Thickening of the carotid wall. A marker for atherosclerosis in the elderly? *Stroke* 1996; 27: 224-231.
82. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kitter SJ, Bond G, Wolfson SK, Brommer W, Price TR, Gardin JM, Savage PJ, on behalf of the CHS Collaborative Research Group. Distribution and Correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1992; 23: 1752-1760.
83. Paasilta M, Kervinen k, Rantala AO, Savolainen MJ, Lila M, Reunanen A, Kesäniemi YA. Social alcohol consumption and low Lp(a) lipoprotein concentrations in middle aged Finnish men: population based survey. *BMJ* 1998; 316: 594.
84. Palomäki H, Kaste M. Regular light-to-moderate intake of alcohol and the risk of ischemic stroke. Is there an beneficial effect? *Stroke* 1993; 24: 1828-1832.
85. Palomäki H, Kaste M, Raininko R, Salonen O, Juvla S, Sarna S. Risk factors for cervical Atherosclerosis in patients with transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *Stroke* 1993; 24: 970-975.

86. Persson J, Stavenow L, Wikstrand J, Israelsson B, Formgren J, Berglund G. Non-invasive quantification of atherosclerotic Lesions. *Atherosclerosis and Thrombosis* 1992; 12: 261-266.
87. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: A direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399-1406.
88. Poli A, Tremoli E, Colombo A, Sirtori M, Pignoli P, Paoletti R. Ultrasonographic measurement of the common carotid artery wall thickness in hypercholesterolemic patients. A new model for the quantification and follow-up of preclinical atherosclerosis in living human subjects. *Atherosclerosis* 1988; 3: 253-261.
89. Purohit V. Moderate alcohol consumption and estrogen levels in postmenopausal women: A review. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22(5): 994-997.
90. Rehm J. Alkohol und Gesamtmortalität und Morbidität – Gibt es positive Auswirkungen eines moderaten regelmäßigen Alkoholkonsums? In: *Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten*. Singer MV & Teysen S (Hrsg.), eds. Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg 1999; P 552-561.
91. Rehm J, Sempos CT. Alcohol consumption and all-cause mortality. *Addiction* 1995; 90: 471-480.
92. Reiter S, Schatz M, Hehlmann R. Alkohol und Blut. In: *Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten*. Singer MV & Teysen S (Hrsg.). Springer-Verlag Berlin, Heidelberg 1999; P 411-422.
93. Renaud SC, Guéguen R, Schenker J, d'Houtaud A. Alcohol and mortality in middle-aged men from Eastern France. *Epidemiology* 1998; 9: 184-188.
94. Renaud SC, Beswick AD, Fehily AM, Sharp DS, Elwood PC. Alcohol and platelet aggregation: the Caerphilly Prospective Heart Disease Study. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 1012-17.
95. Reynolds K, Lewis LB, Nolen JDL, Kinney GL, Sathaya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke. *JAMA* 2003; 289: 579-588.



96. Riley WA, Barnes RW, Applegate WB, Dempsey R, Hartwell T, Davis VC, Bond MG, Furberg CD. Reproducibility of noninvasive ultrasonic measurement of carotid atherosclerosis. The Asymptomatic Carotid Artery Plaque Study (ACAPS). *Stroke* 1992; 23: 1062-1068.
97. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ* 1999; 319: 1523-1528.
98. Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D, Stampfer MJ. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: Is the effect due to beer, wine or spirits ? *BMJ* 1996; 312: 731-736.
99. Rimm EB, Giovannucci EL, Willett WC, Colditz GA, Ascherio A, Rosner B, Stampfer MJ. Prospective study of alcohol consumption and risk of coronary disease in men. *The Lancet* 1991; 338: 464-468.
100. Rumpf HJ, Hapke U, Meyer C, John U. Screening for alcohol use disorders and at-risk drinking in the general population: psychometric performance of three questionnaires. *Alcohol* 2002; 37: 261-268.
101. Rupp H, Brilla CG, Maisch B. Hypertonie und Alkohol: zentrale und periphere Mechanismen. *Herz* 1996; 21(4): 258-264.
102. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1245-1249.
103. Salonen R, Salonen JT. Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in eastern Finnish men. *J Intern Med* 1991; 229: 225-231.
104. Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis* 1990; 81: 33-40.
105. Salonen JT, Seppänen K, Rauramarmaa Salonen R. Risk factors for carotid atherosclerosis: The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factory Study. *Annals of Medicine* 1989; 21: 227-229.

106. Schmidt-Trucksass A, Cheng D, Sandrock M, Schulte-Mönting J, Rauramaa R, Huonker M, Burkhardt H. Computerised analysing system using the active contour in ultrasound measurement of carotid artery intima-media thickness. *Clinical Physiology* 2001; 21: 561-569.
107. Schneider J, Kaffarnik H, Steinmetz A. Alcohol, lipid metabolism and coronary heart disease. *Herz* 1996; 21(4); 217-226.
108. Sharpe PC, Young IS, Evans AE. Effect of moderate alcohol consumption on Lp(a) lipoprotein concentrations. *BMJ* 1998; 316: 1675.
109. Shaper AG, Wannamethee G, Walker M. Alcohol and coronary heart disease: a perspective from the British Regional Heart Study. *Intern J Epidemiol* 1994; 23(3): 482-494.
110. Shaper AG. Alcohol and mortality: a review of prospective studies. *Br J Addict* 1990; 85: 837-847.
111. Siedel J, Hagele EO, Ziegenhorn J, Wahlfeld AW. Reagent for the enzymatic determination of serum total cholesterol with improved lipolytic determination of serum total cholesterol with improved lipolytic efficiency. *Clin Chem* 1983; 29: 1075-1080.
112. Stampfer MJ, Sacks FM, Salvini S, Willet WC, Hennekens CH. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1991; 325: 373-381.
113. Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women. *N Engl J Med* 1988; 319(5): 267-273.
114. Statistisches Bundesamt: Todesursachenstatistik: <http://www.destatis.de>
115. Stensland-Bugge E, Bonna KH, Joakimsen O. Age and sex differences in the relationship between inherited and lifestyle risk factors and subclinical carotid atherosclerosis: the Tromsø Study. *Atherosclerosis* 2001; 154: 437-448.

116. St. Leger AS, Cochrane AL, Moore F. Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine. *The Lancet* 1979; 12 Mai: 1017-1020.
117. Suter PM. Alkohol und Stoffwechsel. In: *Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten*. Singer MV & Teyssen S (Hrsg.), Springer-Verlag Berlin, Heidelberg 1999; P 283-287.
118. Tang R, Hennig M, Thomasson B, Sherz R, Ravinetto R, Catalini R, Rubba P, Zanchetti A, Bond MG. Baseline reproducibility of B-mode ultrasonic measurement of carotid artery intima-media thickness: The European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2000; 18: 97-201.
119. Thom TJ, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Incidence, prevalence, and mortality of cardiovascular disease in the United States. In: *Hurst's the heart, arteries and veins*. Alexander RW, Schlant RC, Fuster V (Hrsg.). New York, St. Louis, San Francisco, Auckland, Bogotá, Caracas, Lissabon, London, Madrid, Mexico City, Mailand, Montreal, New Dehli, San Juan, Singapur, Sydney, Tokyo, Toronto: McGraw-Hill 1998; P 3-17.
120. Thun MJ, Peto R, Lopez AD, Monaco JH, Henley SJ, Heath CW, Doll R. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *N Engl J Med* 1997; 337: 1705-1714.
121. Tjønneland A, Grønbæk M, Stripp C, Overvad K. Wine intake and diet in a random sample of 48763 Danish men and women. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 49-54.
122. Ueshima H, Mikawa K, Baba S, Sasaki S, Ozawa H, Tsushima M, Kawaguchi A, Omae T, Katayama Y, Kayamori Y, Ito K. Effect of reduced alcohol consumption on blood pressure in untreated hypertensive men. *Hypertension* 1993; 21: 248-252.
123. Van Bommel JH, Kors JA, van Herpen G. Methodology of the modular ECG analysis system MEANS. *Methods Inf Med* 1990; 29: 346-53.
124. Wakabayashi I, Kobaba-Wakabayashi R. Effects of age on the relationship between drinking and atherosclerotic risk factors. *Gerontology* 2002; 48(3): 151-6.

125. Wannamethee SG, Shaper AG. Patterns of alcohol intake and risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 1996; 27: 1033-1039.
126. Warnick GR, Benderson J, Albers JJ. Dextran sulfate-Mg<sup>2+</sup> precipitation procedure for quantitation of high-density-lipoprotein cholesterol. *Clin Chem* 1982; 28: 1379-1388.
127. Wendelhag I, Wiklung O, Wikstrand J. Arterial wall thickness in familial hypercholesterolaemia - ultrasound measurement of intima-media-thickness in common carotid artery. *Atherosclerosis and Thrombosis* 1992; 12: 70-77.
128. Willinek WA, Ludwig M, Lennarz M, Höller T, Strumpe KO. High-normal serum homocysteine concentrations are associated with an increased risk of early atherosclerotic carotid artery wall lesions in healthy subjects. *J Hypertension* 2000; 18: 425-430.
129. Winkler G, Döring A. Validation of a short qualitative food frequency list used in several German large scale surveys. *Z Ernährungswiss* 1998; 37: 234-241.
130. Wolff B, Völzke H, Ludemann J, Robinson D, Vogelgesang D, Staudt A, Kessler C, Dahm JB, John U, Felix SB. Association between high serum ferritin levels and carotid atherosclerosis in the study of health in Pomerania (SHIP). *Stroke* 2004; 35: 453-457.
131. Zanchetti A. On behalf of the ELSA investigators. Prevalence of carotid atherosclerosis in hypertension: Preliminary Baseline Data from the European Lipid Study on Atherosclerosis (ELSA). *Blood Pressure* 1996; 5 Suppl (4): 30-35.

## 7. Thesen

1. Mehrere epidemiologische Studien haben eine J- bzw. U-förmige Assoziation zwischen Alkoholkonsum und Gesamtmortalität bzw. der Mortalität und Morbidität von kardiovaskulären und cerebrovaskulären Erkrankungen gezeigt. Es liegen jedoch nur wenige Daten über eine Assoziation mit subklinischer Atherosklerose vor.
2. Die IMD ist nicht nur ein Indikator für subklinische atherosklerotische Läsionen in der Gefäßwand, sie ist darüber hinaus ein Surrogat-Marker für eine generalisierte Atherosklerose sowie für ein erhöhtes Risiko bezüglich kardiovaskulärer und cerebrovaskulärer Erkrankungen.
3. Ziel der Arbeit ist, den Zusammenhang zwischen täglichem Alkoholkonsum und der Intima-Media-Dicke (IMD) der A. carotis an Teilnehmern der bevölkerungsbasierten Study of Health in Pomerania (SHIP) zu untersuchen.
4. SHIP ist eine epidemiologische Querschnittuntersuchung mit dem Ziel, Häufigkeiten und Verteilung einer Vielzahl von Erkrankungen sowie potentieller Risikofaktoren und Lebensstilfaktoren in der Region Mecklenburg-Vorpommern repräsentativ zu erfassen.
5. Die Basiserhebung der SHIP ist eine Querschnittsuntersuchung, die nach Altersklassen zwischen 20 und 79 Jahren stratifiziert eine zufällig erhobene Bevölkerungsstichprobe aus den Städten Greifswald, Stralsund und Anklam sowie 29 umgebenden Gemeinden untersucht.
6. Bei insgesamt 1230 Männer und 1190 Frauen, die jeweils älter als 45 Jahre waren, wurde die IMD der A. carotis communis mittels B-Bild-Sonographie gemessen.
7. Der tägliche Alkoholkonsum wurde in Computer-unterstützten Interviews anhand des Alkoholkonsums des Wochentags bzw. des Wochenendes vor dem Interviews ermittelt und geschlechtsspezifisch in Kategorien á 20 g bei Männern bzw. á 5 g bei Frauen eingeteilt. Die Verlässlichkeit der Angaben wurde anhand der CDT und GGT sowie des Lübecker Alkohol-Abhängigkeit und -Missbrauch Screening Tests (LAST) überprüft.

8. Bei Männern kann die Assoziation zwischen Alkoholkonsum und der IMD der A. carotis communis durch einen J-förmigen Kurvenverlauf beschrieben werden, während hingegen bei Frauen keine signifikante Assoziation nachgewiesen werden konnte.
9. Im absteigenden Schenkel der Kurve haben Studienteilnehmer mit zunehmendem täglichen Alkoholkonsum eine signifikante oder zumindest grenzwertig signifikante geringere IMD als Probanden, die keinen Alkohol trinken.
10. Das Minimum der Kurve wird erreicht bei einem täglichen Alkoholkonsum von 61-80 g/d, während bei täglichem Alkoholkonsum von mehr als 80 g/d die Kurve wieder ansteigt.
11. Der Kurvenverlauf bleibt nach Adjustierung im wesentlichen in seiner J-förmigen Konfiguration unverändert. Die Adjustierung erfolgte für die ebenfalls als Risikofaktor für Atherosklerose geltenden Co-Variablen: Alter, systolischer Blutdruck, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, LDL-HDL-Cholesterin-Ratio und ungesundem Lebenswandel, definiert als ungünstige Ernährungsgewohnheiten und fehlende körperliche Betätigung in der Freizeit.
12. Eine lineare Regressionsanalyse zeigt nach Adjustierung für die genannten Risikofaktoren einen statistisch signifikanten Abfall der IMD um 0,009 mm/Zunahme des Alkoholkonsums um 20 g/d.
13. Diese Assoziation verliert ihre statistische Signifikanz, wenn eine weitere Adjustierung des Regressionsmodells für HDL-Cholesterin und Fibrinogen als Marker für inflammatorische Prozesse vorgenommen wird.
14. Die günstige Wirkung des Alkohols auf die IMD wird wahrscheinlich durch einen Anstieg des HDL-Cholesterins bzw. durch einen Abfall von Fibrinogen vermittelt.
15. Bei Männern ist der Alkoholkonsum invers assoziiert mit der IMD der A. carotis als Surrogat-Marker für generalisierte Atherosklerose bzw. eines erhöhten Risikos für kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Erkrankungen.

16. Dabei liegt jedoch die Menge des täglich zu konsumierenden Alkohols deutlich oberhalb der Schwelle, bei der schwerwiegende alkoholbedingte Erkrankungen bzw. Organschäden zu erwarten sind.
17. Ob der inversen Assoziation zwischen Alkoholkonsum und IMD auch ein tatsächlicher kausaler Zusammenhang zugrunde liegt, könnte nur durch prospektive randomisierte Längsschnittstudien ermittelt werden.
18. Im Hinblick auf das hohe, suchterzeugende Potenzial und die Vielfalt der gefährlichen Nebeneffekten des Alkoholkonsums wird die Durchführung einer solchen Studie schon bei moderaten Trinkmengen von 15-30 g/d unter ethischen Gesichtspunkten höchst problematisch erscheinen, eine Studie mit einer täglichen Alkoholmenge von 61-80 g ist hingegen völlig undenkbar.

## **8. Anhang**

### **8.1. Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Greifswald, den 11.06.2007

---

Unterschrift



## 8.2. Lebenslauf

### PERSÖNLICHE DATEN

Name: Anke Jaschinski  
Wohnort: Amthorstrasse 28  
A-6020 Innsbruck  
Tel.: 0043 512/394221  
E-Mail: [ankejaschinski@freenet.de](mailto:ankejaschinski@freenet.de)

Geburtsdatum: 28.01.1973  
Geburtsort: Waiblingen  
Familienstand: ledig  
Staatsangehörigkeit: Deutsch

### SCHULBILDUNG

1984 – 1990 Max-Eyth-Realschule, Backnang  
1990 – 1993 Wirtschafts-Gymnasium, Backnang  
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife (Abitur)

### BERUFSAUSBILDUNG

1993 – 1996 Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart  
Ausbildung zur Krankenschwester

### STUDIUM

**1996 – 2003** Studium der Medizin an der  
Ernst-Moritz-Arndt-Universität, Greifswald  
09/1999 Ärztliche Vorprüfung  
08/2000 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
09/2002 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
11/2003 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

### PUBLIKATION

Schminke U, Luedemann J, Berger K, Alte D, Mitusch R, Wood WG, Jaschinski A, Barnow S, John U, Kessler C.

Association between alcohol consumption and subclinical carotid atherosclerosis.  
The Study of Health in Pomerania

*STROKE* 2005; 36(8):1746-52.

## **BERUFLICHER WERDEGANG**

### **Assistenzärztin**

01/2004-02/2006	Assistenzärztin in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin im Klinikum Karlsburg, Herz- und Diabeteszentrum Mecklenburg-Vorpommern
03/2006-06/2006	Assistenzärztin in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
seit 07/2006	Assistenzärztin in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Leopold-Franzens-Universität Innsbruck

Greifswald, den 11.06.2007

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

### **8.3. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. C. Kessler für die Vergabe des interessanten Dissertationsthemas und die fachliche Betreuung.

Herrn Prof. Dr. med. U. Schminke schulde ich großen Dank für die weitreichende Unterstützung sowie für die vielfältigen Anregungen und kritischen Anmerkungen.

Herrn Dr. rer. nat. J. Lüdemann danke ich für die Hilfe bei der statistischen Bearbeitung der Patientendaten.

Außerdem danke ich allen Mitarbeitern der Study of Health in Pomerania, ohne deren umfassende Datenerhebung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ganz herzlich danke ich meinen Eltern für die großartige Unterstützung während meiner Studienzeit und den bedingungslosen Rückhalt in der Familie.

Für die wertvollen Hinweise bei der Gestaltung des 'Layout' danke ich meiner Schwester Inka.

Meinem Freund Patrik danke ich für Unterstützung und Verständnis.