

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

Besteht bei einer Herzinsuffizienz eine Korrelation zwischen dem Endothelfunktionsmuster
der flussvermittelten Dilatation sowie Konstriktion und den Parametern der arteriellen
Gefäßsteifigkeit? – Ergebnisse aus der MyoVasc Studie

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

Vorgelegt von

Quynh-Anh Nguyen
aus Düsseldorf

Mainz, 2023

Tag der Promotion: 12. Dezember 2023

Abkürzungsverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	IX
Tabellenverzeichnis	X
1 Einleitung	1
2 Literaturdiskussion	2
2.1 Die Herzinsuffizienz	2
2.1.1 Die Definition der Herzinsuffizienz	2
2.1.2 Die Ursachen der Herzinsuffizienz	3
2.2 Das Endothel	3
2.2.1 Der Wandaufbau einer Arterie.....	3
2.2.2 Die Endothelfunktion	4
2.2.3 Ursachen und Pathophysiologie der endothelialen Dysfunktion	5
2.2.4 Parameter und Methoden zur Beurteilung der Endothelfunktion	8
2.2.5 Die Folgen der endothelialen Dysfunktion	11
2.2.6 Die klinische Bedeutung der endothelialen Dysfunktion	13
2.3 Die arterielle Gefäßsteifigkeit	17
2.3.1 Die Funktion der Gefäßcompliance.....	17
2.3.2 Die Entstehung der zentralen Pulsdruckkurve	17
2.3.3 Ursachen und Pathophysiologie der arteriellen Gefäßsteifigkeit	19
2.3.4 Parameter und Methoden zur Beurteilung der arteriellen Gefäßsteifigkeit	21
2.3.5 Die Folgen der arteriellen Gefäßsteifigkeit.....	24
2.3.6 Die klinische Bedeutung der arteriellen Gefäßsteifigkeit.....	26
2.4 Die Verbindung zwischen endothelialer Dysfunktion, arterieller Gefäßsteifigkeit und Herzinsuffizienz	28
2.5 Ziel der Arbeit	29
3 Material und Methoden	31
3.1 Die MyoVasc Studie	31
3.2 Ziel der MyoVasc Studie	31
3.2.1 Primäres Studienziel für Probanden der Kontrollpopulation	31
3.2.2 Primäres Studienziel für Probanden mit asymptomatischer Herzinsuffizienz	31
3.2.3 Primäres Studienziel für Probanden mit symptomatischer Herzinsuffizienz	31
3.2.4 Sekundäres Studienziel.....	32
3.3 Die Studienpopulation	32
3.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien der MyoVasc Studie.....	32

3.4	Die Studien Kohorten	33
3.4.1	Kohorte 1: Personen ohne Herzinsuffizienz.....	33
3.4.2	Kohorte 2: Personen mit asymptomatischer Herzinsuffizienz.....	33
3.4.3	Kohorte 3: Personen mit symptomatischer Herzinsuffizienz.....	35
3.5	Die Rekrutierung der Studienteilnehmer	35
3.6	Zeitplan und Ablauf der MyoVasc Studie	36
3.6.1	Die Baseline Untersuchung.....	37
3.6.2	Die Follow-up Untersuchungen.....	38
3.7	FMD und FMC Methode zur Endothelfunktionsmessung	38
3.7.1	Allgemeine Vorbereitung der Endothelfunktionsmessung	38
3.7.2	Durchführung der Endothelfunktionsmessung	42
3.8	Auswertung der Endothelfunktionsmessung	44
3.9	Oszillometrische Methode der Gefäßsteifigkeitsmessung	46
3.9.1	Allgemeine Vorbereitung der Gefäßsteifigkeitsmessung	46
3.9.2	Durchführung der Gefäßsteifigkeitsmessung	47
3.10	Auswertung der Gefäßsteifigkeitsmessung.....	48
3.11	Auswertung weiterer genutzter Variablen	49
3.12	Die statistische Analyse.....	50
4	Ergebnisse	51
4.1	Die Studienpopulation.....	51
4.2	Die Korrelation zwischen den Parametern der Endothelfunktion und der arteriellen Gefäßsteifigkeit.....	53
4.3	Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit und Endothelfunktion stratifiziert nach den Subgruppen der Herzinsuffizienz.....	56
4.4	Der Einfluss von Faktoren auf die Assoziation zwischen Alx@75 und Endothelfunktionsparametern in Subgruppen der Herzinsuffizienz	59
4.4.1	Der Zusammenhang zwischen Alx@75 und Endothelfunktionsparametern unter Berücksichtigung von Kovarianten bei HFpEF Patienten	59
4.4.2	Der Zusammenhang zwischen Alx@75 und Endothelfunktionsparametern unter Berücksichtigung von Kovarianten bei HFmrEF Patienten	60
4.4.3	Der Zusammenhang zwischen Alx@75 und Endothelfunktionsparametern unter Berücksichtigung von Kovarianten bei HFrfEF Patienten	61
5	Diskussion.....	63
5.1	Basischarakteristika der Studienpopulation.....	63

5.2	Bewertung der Korrelationen zwischen den Parametern der Endothelfunktion und der arteriellen Gefäßsteifigkeit	64
5.3	Bewertung der geschlechtsunabhängigen durchschnittlichen und medianen Verteilung der Parameter in Subgruppen der Herzinsuffizienz.....	65
5.4	Der geschlechtsspezifische Einfluss auf die flussvermittelte Dilatation und den zusammengesetzten Endpunkt.....	67
5.5	Limitationen.....	67
6	Zusammenfassung	70
	Anhang	XII
	Danksagung	XV
	Literaturverzeichnis	XVII

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Terminus
A.	Arterie
ACCT	Anglo-Cardiff Collaborative Trial
ACh	Acetylcholin
ADAM	Asymmetrical dimethylarginine
AHA	American Heart Association
Alx	Augmentationsindex
Alx@75	Alx genormt auf eine Herzfrequenz von 75/Min
Art.	Arteriell
AP	Augmentationsdruck (augmentation pressure)
aPWV	Aortale Pulswellengeschwindigkeit (aortic pulse wave velocity)
ATC-Klassifikation	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
baPWV	Arm-Knöchel Pulswellengeschwindigkeit (brachial ankle pulse wave velocity)
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid (brain natriuretic peptide)
BP	Blutdruck (blood pressure)
CAFE	Conduit Artery Function Evaluation
CAPI	Computergestütztes persönliches Interview (computer-assisted personal interview)
CATI	Computergestützten Telefoninterview
CAVI	Cardio ankle vascular index
cfPWV	Carotid-femorale Pulswellengeschwindigkeit
CHF	Chronische Herzinsuffizienz (chronic heart failure)
CRP	C-reaktives Protein
CV	Kardiovaskulär (cardiovascular)
CVD	Kardiovaskuläre Erkrankungen (cardiovascular disease)
CVRF	Kardiovaskuläre Risikofaktoren (Cardiovascular risk factor)
DCM	Dilatative Kardiomyopathie

DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
ECPs	Endotheliale Progenitorzellen
EDHF	(endothelium-derived hyperpolarizing factor)
EDRF	(endothelium-derived relaxing factor)
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EMPs	Endotheliale Mikropartikel
eNOS	Endotheliale NO-Synthase
EPOZ	Epidemiological Prevention Study Of Zoetermeer
ESC	Europäische Gesellschaft für Kardiologie
FMD	Flussvermittelte Dilatation (flow-mediated dilation)
FMD-FMC	zusammengesetzter Endpunkt
HF	Herzinsuffizienz (heart failure)
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (heart failure with preserved ejection fraction)
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (heart failure with reduced ejection fraction)
HZ	Hazard Ratio
ICD	Internationale statistische Klassifikation von Krankheiten und verwandten Gesundheitsproblemen (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IHD	Ischämische Herzerkrankung (ischemic heart disease)
IQR	Interquartilsabstand (interquartile range)
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LDF	Laser-Doppler-Durchflussmessung
L-FMC/FMC	Niedrig-flussvermittelte Konstriktion (low-flow-mediated constriction)
L-NMMA	NG-Monomethyl-L-Arginine
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVMI	Linksventrikulärer Massen Index

MAP	Mittlerer arterieller Druck (mean arterial pressure)
MRT	Magnetresonanztomographie
NO	Stickstoffmonoxid (Nitric oxide)
Non-IHD	Nicht ischämische Herzerkrankung (non-ischemic heart disease)
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid (N-terminales pro brain natriuretic peptide)
NYHA	New York Heart Association
oxLDL	oxidiertes Lipoprotein niedriger Dichte (oxidized low-density lipoprotein)
PAT	Periphere arterielle Tonometrie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PVD	Periphere vaskuläre Erkrankungen (peripheral vascular disease)
PWV	Pulswellengeschwindigkeit (pulse wave velocity)
QCA	Quantitative Koronarangiographie (quantitative coronary angiography)
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RHI	Reaktiver Hyperämie-Index
SMART-Score	Second Manifestations of ARTerial Disease-Score
SOP	Standardverfahren (standard operating procedure)
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)
VOP	Venöse Okklusionsplethysmographie
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Wandaufbau einer Arterie vom muskulären Typ	4
Abbildung 2 Schematische Darstellung der arteriellen Pulswellenkontur in der Aorta	18
Abbildung 3 Schematische Darstellung der aortalen Pulswellenkontur	19
Abbildung 4 Schematische Darstellung der Veränderung der aortalen Pulskontur im Alter .	20
Abbildung 5 Die Pathophysiologie der durch arterielle Gefäßsteifigkeit bedingten Herzinsuffizienz	25
Abbildung 6 Time Schedule MyoVasc.....	37
Abbildung 7 Zeitlicher Ablauf der FMD/FMC Messung	44
Abbildung 8 Erfassung des kontinuierlichen radialen Durchmessers mittels Splines	45
Abbildung 9 Kontinuierliche, repräsentative Darstellung des radialen Arterien­durchmessers. Gemessen mit dem Programm Splines	46
Abbildung 10 Altersverteilung der Studienpopulation.....	51
Abbildung 11 Übersicht der fehlenden Werte der Studienpopulation.....	52
Abbildung 12 Der geschlechtsspezifische Zusammenhang zwischen Alx@75 und den Parametern der Endothelfunktion.....	55
Abbildung 13 Die geschlechtsspezifische Verteilung des Alx@75, der FMD, FMC und FMD-FMC in den Subgruppen der Herzinsuffizienz.....	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Definition der Herzinsuffizienz mit erhaltener (HFpEF), mäßiggradig eingeschränkter (HFmrEF) und reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF)	3
Tabelle 2 Biochemische Marker der endothelialen Funktion	8
Tabelle 3 Vaskuläre Methoden der endothelialen Funktionsmessung	8
Tabelle 4 Anthropometrische und hämodynamische Determinanten des Augmentations-Index	24
Tabelle 5 Description of the study program	37
Tabelle 6 Verteilung der Studienpopulation stratifiziert nach der ESC Klassifikation	51
Tabelle 7 Geschlechtsspezifische Charakteristika der Studienpopulation in Bezug auf die Parameter der art. Gefäßsteifigkeit und Endothelfunktion	53
Tabelle 8 Spearman Korrelation der gesamten Studienpopulation zwischen den Parametern der Endothelfunktion und der arteriellen Gefäßsteifigkeit	53
Tabelle 9 Spearman Korrelation der männlichen Studienpopulation zwischen den Parametern der Endothelfunktion und der arteriellen Gefäßsteifigkeit	54
Tabelle 10 Spearman Korrelation der weiblichen Studienpopulation zwischen den Parametern der Endothelfunktion und der arteriellen Gefäßsteifigkeit	54
Tabelle 11 Spearman Korrelation der HFpEF Kohorte zwischen den Parametern der Endothelfunktion und der arteriellen Gefäßsteifigkeit	55
Tabelle 12 Spearman Korrelation der HFmrEF Kohorte zwischen den Parametern der Endothelfunktion und der arteriellen Gefäßsteifigkeit	56
Tabelle 13 Spearman Korrelation der HFrEF Kohorte zwischen den Parametern der Endothelfunktion und der arteriellen Gefäßsteifigkeit	56
Tabelle 14 Assoziation der Parametern der arteriellen Gefäßsteifigkeit und Endothelfunktion in Bezug auf die Subgruppen der Herzinsuffizienz	57
Tabelle 15 Der Einfluss von Faktoren auf die Assoziation zwischen Alx@75 und FMD bei HFpEF Patienten	59
Tabelle 16 Der Einfluss von Faktoren auf die Assoziation zwischen Alx@75 und FMC bei HFpEF Patienten	59
Tabelle 17 Der Einfluss von Faktoren auf die Assoziation zwischen Alx@75 und dem zusammengesetzten Endpunkt bei HFpEF Patienten	60
Tabelle 18 Der Einfluss von Faktoren auf die Assoziation zwischen Alx@75 und FMD bei HFmrEF Patienten	60
Tabelle 19 Der Einfluss von Faktoren auf die Assoziation zwischen Alx@75 und FMC bei HFmrEF Patienten	60
Tabelle 20 Der Einfluss von Faktoren auf die Assoziation zwischen Alx@75 und dem zusammengesetzten Endpunkt bei HFmrEF Patienten	61

Tabelle 21 Der Einfluss von Faktoren auf die Assoziation zwischen Alx@75 und FMD bei HFrEF Patienten	61
Tabelle 22 Der Einfluss von Faktoren auf die Assoziation zwischen Alx@75 und FMC bei HFrEF Patienten	61
Tabelle 23 Der Einfluss von Faktoren auf die Assoziation zwischen Alx@75 und dem zusammengesetzten Endpunkt bei HFrEF Patienten.....	62
Tabelle 24 FMD/FMC Auswertung mittels dem Programm Splines	XIV

1 Einleitung

Die World Health Organization (WHO) gibt in einem Bericht von Juni 2021 bekannt, dass Herz-Kreislauf-Erkrankungen (CVDs) weltweit die Todesursache Nummer eins seien. 2019 starben rund 17,9 Millionen Menschen an der Erkrankung, wobei dies 32% aller globalen Todesfälle entspricht (1). Auch in Bezug auf Deutschland selbst lassen sich ähnliche Verhältnisse finden, die die Zahlen vom statistischen Bundesamt 2022 für das Jahr 2021 belegen (2). Im Herzbericht 2021 gab die Deutsche Herzstiftung bekannt, dass CVDs, wie auch in den Jahren zuvor, die führende Todesursache in unserem Land sei. Dabei lassen sich bei uns 34% aller Sterbefälle auf die Erkrankung zurückführen (3). Die Herzinsuffizienz ist darunter mit einem Anteil von 10,3% der dritthäufigste Grund (4). Die arterielle Gefäßsteifigkeit und eine endotheliale Dysfunktion sind dabei Prädiktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (5, 6). Einen bestehenden Zusammenhang beider dysfunktionaler Zustände gilt es in der Dissertation zu identifizieren.

Die MyoVasc Studie, der Universitätsmedizin Mainz, ist eine epidemiologische, prospektive Kohortenstudie zur Untersuchung von funktionellen Herzerkrankungen und ihrer gegenseitigen Abhängigkeit zu Gefäßerkrankungen. Der Schwerpunkt der Studie liegt auf Teilnehmern, bei denen eine asymptomatische oder eine symptomatische Herzinsuffizienz diagnostiziert wurde. Ziel der MyoVasc Studie ist es Determinanten, wie Risikofaktoren und Komorbiditäten, der jeweiligen Subgruppen zu identifizieren, um so einer Progression entgegen zu wirken und eine zeitnahe Therapie einzuleiten.

Die folgende Arbeit untersucht eine mögliche Korrelation zwischen Endothelfunktion und arterieller Gefäßsteifigkeit von Teilnehmern aus der MyoVasc Studie. Dabei wird die Endothelfunktion mittels flussvermittelter Dilatation (FMD), niedrig-flussvermittelter Konstriktion (L-FMC/FMC) sowie dem zusammengesetzten Endpunkt (FMD-FMC) beschrieben. Die arterielle Gefäßsteifigkeit wird über den Augmentationsindex (Alx) definiert. Insbesondere soll das Augenmerk auf den geschlechtsspezifischen Zusammenhang zwischen Alx und den Endothelfunktionsparametern in herzinsuffizienten Subgruppen (HFpEF, HFmrEF und HFrfEF) gelegt werden.

Die Identifikation einer potenziellen Korrelation von endothelialer Dysfunktion und arterieller Gefäßsteifigkeit bietet der Medizin möglicherweise die Option das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankung frühzeitig zu erkennen und die daraus folgenden Konsequenzen für den Menschen zu minimieren.

2 Literaturdiskussion

2.1 Die Herzinsuffizienz

In Europa leiden circa 20 Millionen Menschen an einer Herzinsuffizienz. Rund die Hälfte der Betroffenen zeigt klinische Symptome. Die andere hat eine asymptomatische Insuffizienz. Mit dieser Zahl an Betroffenen ist sie eine der häufigsten internistischen Erkrankungen in Europa. Auch zu erkennen ist, dass 1,5-mal mehr Männer als Frauen betroffen sind (7). Die Prävalenz liegt im Schnitt bei 2%, wobei die Zahl der Neuerkrankten mit steigendem Alter stark zunimmt (8).

Laut Herzbericht 2021 der Deutschen Herzstiftung ist die Mortalitätsrate, trotz steigender Morbidität, innerhalb der letzten Jahrzehnte gesunken. Grund sei eine, über die Jahre, immer besser werdende Therapie. Dennoch hat die vollstationäre Hospitalisierungsrate für Herzinsuffizienz im Jahr 2019 mit 510 pro 100.000 Einwohner seinen Höchststand erreicht (3).

2.1.1 Die Definition der Herzinsuffizienz

Bei einer Herzinsuffizienz ist das Herz nicht mehr in der Lage die Peripherie ausreichend mit Blut zu versorgen. Die reduzierte Pumpfunktion hat zur Folge, dass Organe in Ruhe, wie auch unter Belastung, nicht adäquat mit Sauerstoff versorgt werden. Das klinische Bild zeigt sich in einer Dyspnoe, Müdigkeit, Leistungsminderung sowie Flüssigkeitsretention. Je nach Lokalisation der Funktionsstörung wird zwischen einer Linksherz-, Rechtsherz- und Globalinsuffizienz unterschieden. Als systolische Herzinsuffizienz wird eine Kontraktionsstörung bezeichnet. Bei einer dysfunktionalen Füllung liegt eine diastolische Insuffizienz vor. Die akute und chronische Form wird jeweils durch den Krankheitsbeginn, sowie dessen Verlaufsform definiert (7).

2021 definierte die European Society of Cardiology (ESC) die Herzinsuffizienz in Bezug auf ihre Ejektionsfraktion wie folgt:

HF-Typ	HFpEF	HFmrEF	HFrEF
Kriterien	1 Symptome ± Anzeichen ^a	Symptome ± Anzeichen ^a	Symptome ± Anzeichen ^a
	2 LVEF ≥50%	LVEF 41 - 49% ^b	LVEF ≤40%
	3 Objektiver Hinweis auf kardielle strukturelle und/oder funktionelle Anomalien, die mit dem Vorhandensein von LV diastolisch übereinstimmen	-	-

	Dysfunktion/erhöhter LV-Fülldruck, einschließlich erhöhter natriuretischer Peptide ^c		
--	---	--	--

Tabelle 1 Definition der Herzinsuffizienz mit erhaltener (HFpEF), mäßiggradig eingeschränkter (HFmrEF) und reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF)

HF = Herzinsuffizienz, HFpEF = Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion, HFmrEF = Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion, HFrEF = Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LV = linker Ventrikel

^aAnzeichen sind möglicherweise nicht in den frühen Stadien der Herzinsuffizienz (insbesondere bei HFpEF) und bei optimal behandelten Patienten vorhanden.

^bFür die Diagnose einer HFmrEF macht das Vorhandensein anderer Anzeichen einer strukturellen Herzerkrankung (z. B. vergrößerte Größe des linken Vorhofs, LV-Hypertrophie oder echokardiographische Messungen einer beeinträchtigten LV-Füllung) die Diagnose wahrscheinlicher.

^cFür die Diagnose von HFpEF gilt: Je größer die Anzahl der vorhandenen Anomalien, desto höher die Wahrscheinlichkeit einer HFpEF (9).

Für eine detailliertere Definition verweise ich auf die ESC Guideline. Zu erwähnen ist, dass außer der ESC Definition weitere Einteilungen und Klassifikationen der Herzinsuffizienz vorliegen. Zu nennen wäre beispielsweise die NYHA-Klassifikation der New York Heart Association sowie die ABCD-Klassifikation der American Heart Association (AHA). Auf beide Einteilungen wird hier jedoch nicht weiter eingegangen.

2.1.2 Die Ursachen der Herzinsuffizienz

Ursachen einer Linksherzinsuffizienz können linksseitige myokardiale Erkrankungen oder Klappenvitien sein, aber auch eine Druckbelastung durch nachfolgende Stenosen sowie Druckerhöhungen. Die Ursachen einer Rechtsherzinsuffizienz lassen sich auf eine Druckerhöhung im nachgeschalteten Lungenkreislauf, sowie eine Volumenbelastung durch Shunts zurückführen. Weitere Gründe sind rechtsseitige Klappenvitien, wie auch eine dekompensierte Linksherzinsuffizienz (7).

2.2 Das Endothel

2.2.1 Der Wandaufbau einer Arterie

Die Lokalisation des Gefäßes definiert den spezifischen Aufbau dessen Wandes und damit auch dessen Aufgabe. Die arterielle Gefäßwand ist prinzipiell in drei Schichten aufgebaut:

1. Die Tunica adventitia, ist die äußerste Schicht. Ihr Bindegewebe besteht vorwiegend aus elastischen und kollagenen Fasern, aber auch Fibroblasten und Proteoglykanen.
2. Die Tunica media, bildet die mittlere Schicht. Sie macht in der Regel den größten Anteil der Gefäßwand aus. An der Grenze zur Adventitia befindet sich die

Membrana elastica externa. Die Tunica media besteht aus glatten Muskelzellen sowie der Extrazellulärmatrix. Letztere enthält elastische und kollagene Fasern sowie Proteoglykane. Die enthaltenen Strukturen der Media definieren Arterien vom elastischen (herznahe Gefäße wie Aorta und Truncus pulmonalis sowie ihre großen Abgänge) oder muskulären Typ (alle anderen sich an die Aorta anschließenden Arterien).

- Als Tunica intima wird die innerste Schicht bezeichnet. Sie besteht aus einer einschichtigen Endothelreihe, die einer Basallamina aufsitzt. Zudem enthält die Intima noch eine dünne subendotheliale Schicht. Der apikalen, zum Intravasalraum gerichteten Seite, sitzt eine Glykokalyx auf. Am Übergang der Intima zur Media befindet sich die Membrana elastica interna. Diese ist bei Arterien vom muskulären Typ zu finden. Die Membrana elastica interna wird zur Intima gezählt. Funktionell lässt sie sich jedoch der Media zuschreiben. Wie bereits vom Namen abzuleiten werden kann, besteht sie aus elastischen Fasern (10, 11).

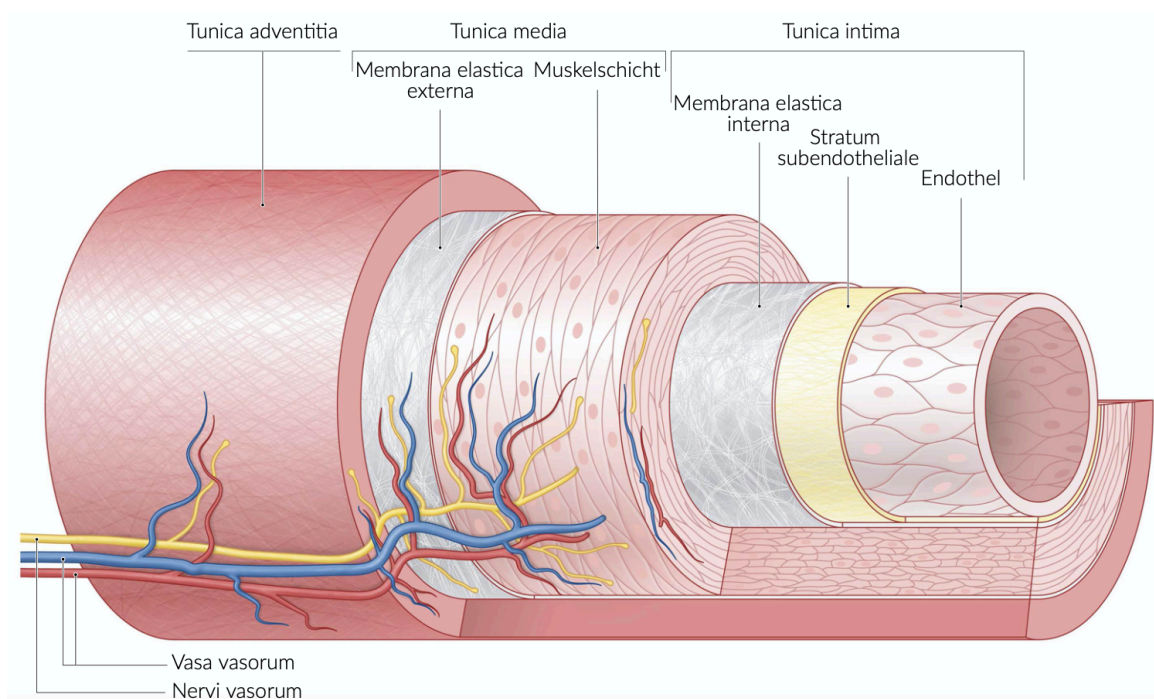


Abbildung 1 Wandaufbau einer Arterie vom muskulären Typ

Mit freundlicher Genehmigung aus (12).

2.2.2 Die Endothelfunktion

Je nach Gefäß-Typ zeigt das Endothel in seiner Funktion eine deutliche Heterogenität. Einen Überblick über einige Funktionen gibt der nachfolgende Abschnitt:

Allgemein lässt sich sagen, dass das intakte Endothel zahlreiche vasoaktive Substanzen synthetisiert. Einen großen Anteil nimmt das Endothel bei der Regulation des Gefäßtonus ein und trägt somit zur Änderung des Gefäßdurchmessers sowie der Durchblutung bei. Durch

Bildung und Freisetzung von sowohl gefäßerweiternden (vasodilatatorischen), wie auch gefäßverengenden (vasokonstriktorischen) Substanzen, wie Stickstoffmonoxid (NO), Prostacyclin, Endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) und Endothelin-1, wird eine Änderung des Gefäßdurchmessers ermöglicht. Durch zahlreiche Faktoren spielt es ebenso eine maßgebliche Rolle bei der Hämostase und Fibrinolyse (13). Eine antithrombogene und damit auch vasoprotektive Wirkung, welche die Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten verhindert und die Blutgerinnung hemmt, wird durch NO, Prostacyclin und Gewebsplasminogenaktivatoren gewährleistet (14). An der Leukozytenadhäsion und somit Abwehrfunktion sind Adhäsionsmoleküle, Selektine, Chemokine sowie Zytokine beteiligt. Das Endothel bildet als innerste Schicht der Gefäße eine selektive Barriere. Es stellt eine Verbindung zwischen Intra- und Extravasalraum dar, welche einen kontrollierten Stoffaustausch ermöglicht. Die Angiogenese wird durch Zytokine, wie Angiopoietin-1, Rezeptoren für den Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) und Angiopoietin unterstützt (13).

Bei einer endothelialen Dysfunktion würden somit die protektiven Effekte durch die verminderte endotheliale Produktion dieser Substanzen abnehmen.

2.2.3 Ursachen und Pathophysiologie der endothelialen Dysfunktion

Im Jahr 1980 beschrieb Furchgott (15) einen ungewöhnlichen Zusammenhang zwischen Acetylcholin (ACh) und seiner vasokonstriktorischen Wirkung. Denn bis dato war ACh für seine gefäßerweiternde Wirkung bekannt. Furchgott fand heraus, dass sich der vasodilatierende Effekt lediglich in Anwesenheit des Endothels zeigte. Denn bei seinen Versuchen stellte er fest, dass das Endothel versehentlich entfernt bzw. beschädigt wurde. Der Forscher vermutete, dass Endothelzellen muskarinerge Rezeptoren besitzen, die es dem ACh überhaupt erst ermöglichen seine vasodilatierende Wirkung zu erbringen. Die Aktivierung dieser Rezeptoren würde die Freisetzung einer oder mehrerer Substanzen stimulieren, die wiederum eine Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur bewirkt (15). Der, für die Vasodilatation verantwortliche, aus dem Endothel stammende Relaxationsfaktor Endothelium-derived relaxing factor (EDRF) wurde einige Jahre später mit NO in Verbindung gesetzt und nachfolgend als solches identifiziert (16, 17). Furchgott vermutete also bereits damals, dass eine endotheliale Dysfunktion und die damit fehlende Freisetzung einer gefäßerweiternden Substanz zu einer Vasokonstriktion führt (15).

Ludmer untersuchte 1986 angiografisch fortgeschrittene, stenosierte Koronararterien seiner KHK Patienten. Bei der Untersuchung wurde der Koronargefäßdurchmesser vor sowie nach Applikation von Acetylcholin beobachtet und gemessen. Auch er bemerkte eine durch ACh hervorgerufene paradoxe vasokonstriktorische Wirkung. Ludmer bezog seine Ergebnisse auf die von Furchgott bereits publizierte Annahme. Er vermutete, dass aufgrund der koronaren Atherosklerose das Endothel geschädigt war, wodurch es bei einer Applikation von ACh nicht

zur Vasodilatation, sondern zur Vasokonstriktion kam. Der Forscher nahm an, dass die paradoxe Reaktion einer Gleichgewichtsstörung zwischen vasodilatativen und vasokonstriktiven Substanzen zugrunde liegt (18).

Die Rolle von NO in der Pathogenese

Auch im Ruhezustand produziert das intakte Endothel vasodilatierendes Stickstoffmonoxid (NO). Die basale Freisetzung wirkt der durch Sympathikus und Adrenalin zugrundeliegenden Vasokonstriktion entgegen. Diverse Faktoren verstärken die basale Freisetzung von NO. Explizit wird dies durch eine erhöhte Fluss-/Scherkraft am Endothel hervorgerufene Wandschubspannung verstärkt. Aber auch eine pulsatile Dehnung, eine mechanische Formänderung des Gefäßes, sowie ein verminderter O₂-Partialdruck führen zur Hochregulation der basalen Stickstoffmonoxid-Freisetzung (13, 14).

Die NO-Synthese erfolgt im Endothel aus der Aminosäure L-Arginin, welche mittels der endothelialen NO-Synthase (eNOS) katalysiert wird. Das synthetisierte Stickstoffmonoxid erreicht über Diffusion die lösliche Guanylatzyklase in den darunter liegenden glatten Gefäßmuskulzellen. Eine Kaskade weiterer Reaktionen führt zu einer Relaxation der glatten Muskulatur. Durch den absinkenden Gefäßtonus kommt es abschließend zu einer Vasodilatation des Gefäßes. Eine indirekte Wirkung von NO wird durch eine Hemmung der Noradrenalin Freisetzung aus Varikositäten erzielt (13, 14).

Die endotheliale Dysfunktion wird als Imbalance zwischen vasodilatierenden sowie vasokonstriktiven Substanzen bezeichnet. Bei intaktem Endothel überwiegt die endothelabhängige Vasodilatation die muskuläre Vasokonstriktion (13). Bei der endothelialen Dysfunktion kommt es zu einer verminderten Produktion und gleichzeitig zu einem zunehmenden Abbau von NO. Grund dafür ist ein vermehrtes Vorkommen des Radikals Superoxidanion. Zusammen mit NO reagiert das Radikal zu einem Oxidationsmittel, das Peroxynitrit. Der Oxydationsvorgang findet in der eNOS statt. Dies führt letztendlich zu einer Inaktivierung beziehungsweise Entkopplung des Enzyms. Elektronen, die normalerweise von NADPH auf NO übertragen werden, werden nun auf O₂ übertragen. Die Folge ist eine weitere Produktion von Superoxidanionen und der gestörte Kreislauf beginnt von Neuem. Die Konsequenz ist nun, dass die eNOS selbst kein NO, sondern entgegen ihrer eigentlichen Funktion Superoxidanionen produziert, die die NO-Synthese wiederum verhindern. Neben der endothelialen Dysfunktion ist die Wandschubspannung ein wichtiger Faktor für die Produktion von Superoxidanionen. Es ist bekannt, dass das Radikal im glatten Gefäßmuskel eine Tonuserhöhung, Proliferation, sowie auch eine Hypertrophie der Zellen auslösen kann (13, 14).

Bekanntere Erkrankungen, die eine endotheliale Dysfunktion fördern sind beispielsweise Diabetes mellitus, aber auch eine Hypercholesterinämie oder das Rauchen (13).

Welchen Anteil trägt NO zur Änderung des Gefäßdurchmessers bei?

2014 untersuchten Green et al. den Beitrag von NO zur flussvermittelten Dilatation (FMD) bei Conduit-Arterien. Die FMD stellt ein Maß für die Endothelfunktion dar. Die Metaanalyse schloss 20 Studien mit insgesamt 374 Durchführungen ein. Die Ergebnisse zeigten, dass mindestens die Hälfte der FMD-Reaktion durch NO vermittelt wird. Es wurden Studien eingeschlossen, die die FMD unter Gabe von Kochsalzlösung und dem NO-Synthase-Blocker NG-Monomethyl-L-Arginine (L-NMMA) gemessen haben. Eine dreistufige Metaanalyse wurde auf dieser Basis durchgeführt.

In der ersten Stufe zeigte sich ein Unterschied zwischen der FMD bei Infusion der Kochsalzlösung (FMD_{Saline}) und dem NO-Synthase-Blocker ($FMD_{\text{L-NMMA}}$) (FMD_{Saline} 8,2% [95%-Konfidenzintervall (KI), 6,8% - 9,6%]; $FMD_{\text{L-NMMA}}$ 3,7% [95%-KI, 3,1% - 4,3%]; $P < 0,001$).

In der zweiten Stufe wurden nur Durchführungen eingeschlossen, bei denen auch die Manschette distal angebracht und eine fünfminütige Okklusion durchgeführt wurde. Auch dann war noch ein signifikanter Beitrag von NO zur FMD zu erkennen (FMD_{Saline} 6,5% [95%-KI, 5,7% - 7,3%]; $FMD_{\text{L-NMMA}}$ 0,9% [95%-KI, 0,5% - 1,3%]; $P < 0,001$).

In der dritten Stufe wurden unter Berücksichtigung der bereits vorangegangenen Einschlusskriterien nur noch die Durchführungen eingeschlossen, bei denen die Analyse mittels eines automatisierten kontinuierlichen Programms durchgeführt wurde. Ein signifikanter Unterschied war auch hier festzustellen (FMD_{Saline} 6,9% [95%-KI, 6,0% - 7,8%]; $FMD_{\text{L-NMMA}}$ 2,4% [95%-KI, 1,1% - 3,7%]; $P < 0,001$). Unter Berücksichtigung all dieser Faktoren trägt NO zu circa 67% zur FMD bei (19).

Die Einschlusskriterien der zweiten Stufe wurden mit einbezogen, da Mullen et al. herausfanden, dass eine fünfminütige, jedoch keine 15-minütige Okklusion, zu einer NO-vermittelten Dilatation führte (20). Doshi et al. zeigten, dass nach Infusion von L-NMMA die FMD nach distaler Okklusion fast ausschließlich durch NO vermittelt wurde, wohingegen bei proximaler Okklusion lediglich nur ein kleiner Anteil der FMD-Reaktion dem NO zuzuschreiben war (21).

Da das endothelial synthetisierte NO einen großen Teil der Vasodilatation ausmacht (19, 22) und nur intaktes Endothel durch die eNOS eine ausreichende Menge NO bilden kann, lässt sich die Abnahme der NO-Bioverfügbarkeit als Maß für die endotheliale Dysfunktion bezeichnen. Dies kann durch den Parameter FMD ausgedrückt werden (23).

Green et al. erwähnten jedoch, dass neben NO, auch wenn es den größeren Teil der Vasodilatation ausmacht, noch andere Substanzen an der Reaktion beteiligt sein müssen. Es ist bekannt, dass Prostacyclin und EDHF bei einer verstärkten Scherbeanspruchung ebenfalls synthetisiert werden und zur Zunahme des Gefäßdurchmessers beitragen (19).

2.2.4 Parameter und Methoden zur Beurteilung der Endothelfunktion

Wie zuvor erwähnt erkannten Ludmar et al. im Jahr 1986 bereits eine Assoziation zwischen KHK Patienten und der endothelialen Dysfunktion (18). Da auch mit den folgenden Jahren ein zunehmender Zusammenhang zwischen endothelialer Dysfunktion und anderen Erkrankungen zu erkennen war, stieg das klinische Interesse daran, die Endothelfunktion besser beurteilen zu können.

Es wurden unter anderem invasive Messmethoden mit Hilfe der Herzkatheterisierung entwickelt (24). Eine weniger invasive Methode mittels MRT oder PET in Kombination mit einer venösen Medikamentengabe, die zu einer endothelabhängigen Reaktion führte, war der nächste Fortschritt. Auch wurden biochemische Marker identifiziert, die die Endothelfunktion abbilden können. Weitere Biomarker wie endotheliale Mikropartikel (EMPs) und endotheliale Progenitorzellen (ECPs) sind noch Gegenstand der Forschung (25). Jedoch bestand der Bedarf nach einer wiederholbaren, kostengünstigeren sowie nicht-invasiven Methode. Heutzutage lassen sich durch nicht-invasive Methoden, wie unter anderem durch die ultraschallgestützte FMD und die dazu ergänzende FMC Messung (26), die Endothelfunktion beurteilen.

Eine Liste der Methoden zur Einschätzung der Endothelfunktion wird nachfolgend aufgeführt:

Biochemische Marker
asymmetrical dimethylarginine (ADAM)
oxidized low-density lipoprotein (oxLDL)
nitric oxide (NO)

Tabelle 2 Biochemische Marker der endothelialen Funktion

Eigene Darstellung. Zusammenfassung aus (25, 27).

Vaskuläre Methoden	
invasiv	Nicht-invasiv
Quantitative Koronarangiographie (QCA)	Flussvermittelte-Dilatation (FMD) + Niedrig-flussvermittelte Konstriktion (L-FMC)
Magnetresonanztomographie (MRT) + venöse Punktion	Periphere arterielle Tonometrie (PAT)
Positronen-Emissions-Tomographie (PET) + venöse Punktion	Laser-Doppler-Durchflussmessung (LDF)
Venöse Okklusionsplethysmographie (VOP)	

Tabelle 3 Vaskuläre Methoden der endothelialen Funktionsmessung

Eigene Darstellung. Zusammenfassung aus (25, 26, 28).

Die FMD und FMC als Parameter der Endothelfunktion

Im Jahr 1992 stellten Celermajer et al. die ultraschallgestützte flussvermittelte Dilatation (flow-mediated dilation = FMD) als nicht invasive Methode zur Endothelfunktionsmessung vor (29). Heutzutage hat sich die, mittels hochauflösendem Ultraschall gestützte FMD Methode, bewährt und ist damit die am weitesten verbreitete Technik zur Endothelfunktionsbestimmung (23, 30, 31).

2008 beschrieben Gori et al. eine neuartige nicht-invasive Methode zur additiven Beurteilung der Endothelreaktion. Die sogenannte niedrigflussvermittelte Konstriktion (low-flow-mediated constriction = L-FMC/FMC) benötigt zur herkömmlichen FMD-Methode keine zusätzlichen Verfahren. Während die FMD, die endotheliale Reaktion auf plötzlich erhöhte Scherbeanspruchung beschreibt, liefert die FMC Informationen bezüglich der endothelialen Reaktion im Ruhezustand. Damit ist sie eine schnelle und einfache Methode, die additive Erkenntnisse zur FMD liefert. Zusätzlich lässt sich ein zusammengesetzter Endpunkt ermitteln (26).

Die Parameter der Endothelfunktion sind hier zusammengefasst:

1. Baseline Durchmesser (in mm)
2. FMC (in %)
3. FMD (in %)
4. Zusammengesetzte Endpunkt (in %)

Die FMC ist definiert durch den Quotienten des Durchmessers von Inflation und Baseline minus eins. Dies entspricht der prozentualen Abnahme des Gefäßdurchmessers im Vergleich zum Baseline-Durchmesser.

Die FMD ist definiert durch den Quotienten des Durchmessers von Peak und Baseline minus eins. Dies entspricht der prozentualen Zunahme des Gefäßdurchmessers im Vergleich zum Baseline-Durchmesser.

Der zusammengesetzte Endpunkt ist definiert als die absolute Distanz zwischen FMD und FMC (32).

$$FMC = \frac{\text{Inflation}}{\text{Baseline} - 1} \quad [\%]$$

$$FMD = \frac{\text{Peak}}{\text{Baseline} - 1} \quad [\%]$$

$$\text{zusammengesetzter Endpunkt} = FMD \quad [\%] - FMC \quad [\%]$$

Mithilfe der FMD als einfache, präzise, reproduzierbare und nichtinvasive Methode lässt sich die Endothelfunktion gut bestimmen. Die FMC liefert ergänzende Informationen (26). Die erwähnten positiven Aspekte machen deutlich, weshalb wir uns bei der Ermittlung der Endothelfunktion für diese Methode entschieden haben. Die Messungen erfolgten an der A. radialis. Die Wahl der A. radialis liegt der FMC zugrunde. Diese lässt sich präziser an der genannten Arterie bestimmen. Die A. brachialis, die am gängigsten für die FMD verwendet

wird, wäre aufgrund ihres größeren Gefäßdurchmessers ungeeignet. Die Wahrnehmung der flussvermittelten Vasokonstriktion wäre an der A. brachialis erschwert.

Das Prinzip der FMD und FMC

Die standardisierte Durchführung an der A. radialis wird im Kapitel 4.1.2 „Durchführung der Endothelfunktionsmessung“ näher erläutert. Hier wird das Prinzip der Messung komprimiert zusammengefasst.

Das Prinzip der Messung flussvermittelter Dilatation beruht auf der arteriellen Durchmesseränderung nach einem verstärkten Blutfluss (reaktive Hyperämie) (14). Dabei wird die endotheliale Rekrutierbarkeit, d.h. die Fähigkeit des Endothels mittels Änderung seiner Biosyntheseaktivität auf den abrupten Anstieg von Scherkräften/Spannung zu reagieren, gemessen (26). Dafür wird eine Blutdruckmanschette auf einen suprasystolischen Druck aufgepumpt. Dieser Druck wird nun für fünf Minuten aufrecht erhalten. Dabei kommt es zum Verschluss (Okklusion) der Arterie, sodass distal der Blutdruckmanschette eine Minderdurchblutung (Ischämie) erzeugt wird. Die Folge ist eine Weitstellung der distalen Widerstandsgefäße und die daraus resultierende Minderung des peripheren Widerstandes. Nach dem Lösen der Blutdruckmanschette kommt es kurzzeitig zu einer reaktiven Hyperämie. Die durch den Blutfluss an der Gefäßwand entstehenden Scherkräfte bewirken eine vermehrte schubspannungsinduzierte Freisetzung von NO (13, 14, 33). Die resultierende NO Freisetzung trägt, wie zuvor erläutert, wesentlich zur Vasodilatation bei (19, 34). Die Gefäßdurchmesseränderung spiegelt somit die endotheliale NO Produktion sowie dessen Freisetzung wieder und ist damit ein Maß für die Endothelfunktion. Sie wird durch die FMD ausgedrückt, die als prozentuale Zunahme des arteriellen Durchmessers nach Deflation der Manschette im Vergleich zum Ruhedurchmesser definiert wird (23). Die FMD erlaubt somit eine Aussage über die endotheliale Rekrutierbarkeit auf den Stimulus der Scherkraft. Jedoch lässt sich durch die FMD allein keine Aussage über die endotheliale Funktion im Ruhezustand treffen. Dies ist mit Hilfe der FMC möglich. Sie bietet zur FMD eine ergänzende Aussage über die Endothelfunktion. Für die Ermittlung des Wertes sind keine weiteren Verfahren nötig (26). Bei der Methode zur Messung des FMC wird die Verringerung des arteriellen Gefäßdurchmessers als Reaktion auf die Blutflussverminderung während der Okklusion gemessen (6). Wie bei der FMD erwähnt, bewirkt die fünfminütige Kompression der Arterie eine Ischämie der distalen Gefäße. Die Folge ist eine Vasodilatation dieser Gefäße und die damit einhergehende Minderung des Gefäßwiderstandes. Dadurch sinkt die Scherbeanspruchung, was wiederum zur Konstriktion der Arterie führt (32). Die FMC wird als prozentuale Abnahme des Gefäßdurchmessers während der Kompression, im Vergleich zum Gefäßdurchmesser in Ruhe, definiert und ist ein Parameter für die Endothelfunktion im Ruhezustand (26).

Die FMD und FMC spiegeln die Endothelfunktion wieder. Eine Erniedrigung beider Parameter würde somit auf eine gestörte bzw. reduzierte NO Produktion sowie Freisetzung und folglich auf eine Dysfunktion des Endothels schließen lassen.

Einflussfaktoren auf die Endothelfunktion und ihre Messung

Es konnte gezeigt werden, dass viele Einflussfaktoren wie Nikotin (35, 36), koffeinhaltige Getränke (37, 38), Alkohol (39), Vitamine (40), fettreiche Mahlzeiten, körperliche Aktivitäten (41) sowie die Einnahme von Calciumantagonisten (42) einen Einfluss auf die FMD bzw. generell die Endothelfunktion nehmen können. Umso wichtiger ist es, eine Standardisierung der Bedingungen, sowie ein standardisiertes Verfahren zu gewährleisten, um valide und reproduzierbare Ergebnisse zu erzielen.

Wie bereits zuvor in der Metaanalyse von Green et al. beschrieben, trägt NO mindestens zur Hälfte zur FMD bei. Voraussetzung dafür waren die korrekten Mess- und Auswertungsmethoden (19). Die dafür notwendige Voraussetzung einer fünfminütigen Okklusion der Arterie, die distale Lage der Manschette sowie die Berücksichtigung der Einflussfaktoren waren in unseren Messungen gegeben. Somit kann eine Aussage über die Endothelfunktion mithilfe der endothelialen NO-Produktion getroffen werden. Im Kapitel 4.1 „FMD und FMC Methode zur Endothelfunktionsmessung“ werden die Einschlusskriterien sowie die Vorbereitung der Messung näher erläutert.

2.2.5 Die Folgen der endothelialen Dysfunktion

Wie bereits erwähnt stellten 1992 Celermajer et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen Probanden mit einem erhöhten Risiko für Atherosklerose und einer erniedrigten FMD fest. Unter den Probanden befanden sich Raucher/innen, Kinder mit familiärer Hypercholesterinämie und Erwachsene mit koronarer Herzkrankheit (KHK) sowie eine Kontrollgruppe ohne Risikofaktoren. Eine endotheliale Dysfunktion war in der Risikogruppen-Kohorte zu beobachten und dies bevor Gefäßplaques überhaupt zu erkennen waren. Celermajer vermutete deshalb, dass die Dysfunktion ein anfänglicher Zustand in der Atherosklerose sein könnte (29). Auch Jahrzehnte später wird noch angenommen, dass die endotheliale Dysfunktion einen bedeutenden Anstoß für die Pathogenese der Atherosklerose darstellt (43).

Mit den Jahren wurde ein zunehmender Zusammenhang zwischen endothelialer Dysfunktion, auch explizit dem Parameter FMD, und anderen Erkrankungen beobachtet. Eine häufige Verbindung zur Hypertonie war ebenfalls zu erkennen (44-46). Obwohl die kausalen Zusammenhänge noch nicht explizit identifiziert wurden, wird vermutet, dass die endotheliale Dysfunktion eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Hypertonie und ihrer Komplikationen einnimmt. Besonders die Dysfunktion der endothelialen NO-Synthese trägt zu dieser Folge bei (44, 47).

Eine endotheliale Dysfunktion kann bei Menschen mit einer Herzinsuffizienz und Hypertonie, wie auch bei Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen und Rauchern festgestellt werden. Zudem fördert sie unabhängig davon das Risiko für Herzinfarkt, Schlaganfall, Impotenz und periphere Gefäßverschlusskrankheiten (14).

Die Verbindung zwischen endothelialer Dysfunktion und arterieller Gefäßsteifigkeit

Bei einer endothelialen Dysfunktion kommt es unter anderem zu einer gestörten NO Synthese und damit zu einer gestörten Vasodilatation. Sie bewirkt zudem eine Aktivierung von Faktoren, die die Bildung von Adhäsionsmolekülen steigern. Die damit geförderte Adhäsion von Leukozyten, Immigration von Monozyten sowie die Bildung von Thromben, unterstützen den Beginn einer Arteriosklerose (13, 14), die wiederum eine der Hauptursachen der arterielle Gefäßsteifigkeit darstellt (48).

Die arterielle Gefäßsteifigkeit kann nicht nur strukturell, sondern auch funktionell beeinträchtigt sein. Denn eine endotheliale Dysfunktion und die damit einhergehende reduzierte NO Freisetzung kann zur Verminderung der Gefäßelastizität und somit zu einer reduzierten Compliance führen (49, 50). Grund dafür könnte das Ungleichgewicht von vasokonstriktorisches und vasodilatatorischen Substanzen sein, die bei einer endothelialen Dysfunktion vorliegt. Die verminderte NO-Freisetzung bewirkt eine Imbalance zugunsten der Vasokonstriktion (13). Die Vasokonstriktion und das damit steifere Gefäß könnte die Compliance somit reduzieren und die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) erhöhen.

Bereits 2006 wurden gesunde Probanden auf eine mögliche Korrelation zwischen Endothelfunktion und der arteriellen Gefäßsteifigkeit beobachtet. Die Studie untersuchte die globale Endothelfunktion mittels Pulswellenanalyse unter Medikamentengabe sowie die an der A. brachialis ermittelte FMD. Betrachtet man die globale Endothelfunktion, so war unter anderem eine signifikante, inverse Korrelation mit der aortalen PWV (aPWV) und dem Augmentationsindex (Alx) zu beobachten. Dieser signifikante Zusammenhang war nach Bereinigung von wichtigen unabhängigen Determinanten jedoch nicht mehr zu erkennen. Zudem war eine signifikante und inverse Korrelation zwischen FMD und aPWV zu sehen. Diese Korrelation war hingegen auch nach Bereinigung von Störfaktoren unabhängig vorhanden (51). Es existieren noch weitere Studien, die ihren Fokus, wie die zuvor beschriebene Studie, auf die globale und nicht auf die lokale Endothelfunktion legten (52, 53). Eine ältere Studie von Soga et al. aus dem Jahr 2008 untersuchte einen möglichen Zusammenhang zwischen dem radial erhobenen Alx sowie der brachialen FMD. Von den 100 Patienten hatten 83 eine kardiovaskuläre Erkrankung oder Risikofaktoren für Atherosklerose (Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, KHK, Schlaganfall, pAVK). Die anderen 17 Probanden waren gesund. Der radial erfasste Alx wurde auf 75 Herzschläge die Minute normiert. Die Studie konnte für die gesamte Studienpopulation in der univariaten Analyse eine signifikante Korrelation von Alx mit der FMD zeigen ($r = -0.38$, $p < 0,0001$). Diese Korrelation

war in der jeweils gesunden ($n = 17$, $r = -0,42$, $p = 0,07$) und in der kardiovaskulär erkrankten Kohorte ($n = 40$, $r = -0,28$, $p = 0,06$) jedoch nicht signifikant vorhanden. In einer schrittweisen multiplen Regressionsanalyse zeigte sich FMD in der gesamten Studienpopulation als unabhängiger Prädiktor des radialen Alx ($\beta = -0,242$, $p = 0,040$) (54).

In den Studien werden zur Bestimmung der endothelialen Dysfunktion und arteriellen Gefäßsteifigkeit überwiegend die Parameter FMD und PWV verwendet. Jedoch wird der Parameter FMC kaum erwähnt und der Alx selten genutzt. Die Mehrheit der Studien, die den Alx nutzten, untersuchten die Assoziation mit der globalen Endothelfunktion. Es wurde während der Literaturrecherche lediglich eine Studie gefunden, die in diesem Zusammenhang die lokale Endothelfunktion untersuchte.

2.2.6 Die klinische Bedeutung der endothelialen Dysfunktion

Die endotheliale Dysfunktion: Ein Prädiktor und Werkzeug zur Risikostratifizierung

Da sich Zusammenhänge zwischen endothelialer Dysfunktion und verschiedensten Erkrankungen zeigten, kam die Frage nach einem möglichen prädiktiven Potenzial auf.

In einigen Studien konnte bei gesunden Probanden gezeigt werden, dass die endotheliale Dysfunktion ein möglicher (unabhängiger) Prädiktor für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse ist (55-58). Bei vorbelasteten Patienten, die bereits eine kardiovaskuläre Erkrankung (CVD) aufweisen, sahen nur wenige keinen Zusammenhang (59). Die überwiegende Mehrheit fand jedoch eine Korrelation zwischen endothelialer Dysfunktion und zukünftigen kardiovaskulären Ereignissen (30, 60-65). Auch explizit der Parameter FMD ist sowohl mit kardiovaskulären Risiken, wie auch Ereignissen assoziiert. Eine stärkere Assoziation lässt sich insbesondere bei Patienten mit bereits vorhandenen Symptomen, kardiovaskulären Risiken oder stattgefundenen Ereignissen finden (66).

Zu erwähnen ist hier beispielsweise eine prospektive multizentrische Beobachtungsstudie von 2018. In der Studie wurden 462 Patienten mit einer KHK beobachtet. Dabei wurde die FMD, wie auch die Arm-Knöchel-PWV (baPWV) gemessen, um ihren prädiktiven Wert für ein kardiovaskuläres Ereignis zu beurteilen. Es wurde festgestellt, dass bei Probanden, deren FMD sich über dem Grenzwert von 7,1% befand, ein signifikant geringeres Risiko für das primäre Outcome (Koronarereignisse) [Hazard Ratio (HR), 0,27; 95%-Konfidenzintervall (KI), 0,06 - 0,74; $p = 0,008$] und das sekundäre Outcome (Koronarereignissen, Schlaganfall, Herzinsuffizienz und plötzlichem Tod) [HR, 0,32; 95%-KI, 0,09 - 0,79; $p = 0,01$] aufwiesen. Die Ergebnisse zeigten, dass die FMD ein signifikanter Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit KHK darstellt (65).

Eine Metanalyse von 2013 mit 15.544 Probanden aus 36 Studien unterteilte ihre Patienten in Kohorten ohne kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) oder periphere vaskuläre Erkrankungen (PVD), Vorhandensein einer CVD/PVD und speziellen Populationen. Das gepoolte univariate

relative Risiko (RR) pro 1% Zunahme der FMD betrug 0,90 [95%-KI, 0,88 - 0,93] und die multivariate RR pro 1% Zunahme der FMD betrug 0,90 [95%-KI, 0,88 - 0,92] (67).

Eine Metaanalyse von 2012 inkludierte 23 Studien mit insgesamt 14.753 Probanden und brachte ähnliche Ergebnisse. Für Studien mit kontinuierlichen Risikoschätzungen betrug das gepoolte kardiovaskuläre Gesamtrisiko für eine Erkrankung 0,90 ([95%-KI: 0,86; 0,94]; $P < 0,01$) pro 1% ansteigender FMD. Das gepoolte Gesamt-CVD-Risiko in Studien mit kategoriale Risikoschätzungen betrug 0,49 ([95%-KI: 0,39; 0,62]; $P < 0,01$) für eine hohe FMD gegenüber einer niedrigen FMD (68).

Beide Metaanalysen sahen eine inverse Korrelation zwischen höherer FMD und einem erhöhtem kardiovaskulärem Risiko für Ereignisse. Aufgrund dessen kann die FMD als Prädiktor dienen.

Auch wurden Studien mit der Frage durchgeführt, ob serielle Messungen die Verbesserung der prognostischen Aussagekraft fördern können. Die Ergebnisse konnten die positive Korrelation unterstützen. Der prognostische Wert einer einzelnen FMD Messung war in beiden Studien nicht gegeben (69, 70).

Bezogen auf Kohorten mit einer Herzinsuffizienz kann eine erniedrigte FMD, klinisch als Prädiktor, ein wichtiges Werkzeug zur Einstufung bzw. Einschätzung von herzinsuffizienten Patienten sein (61). In dieser Patientenkohorte ist die FMD ein unabhängiger Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse (61, 71), gehäufte Hospitalisierungen (63) wie auch Herztod (61, 63, 71). Somit würde eine endotheliale Dysfunktion zu gehäuften Ereignissen führen und letztendlich die Progression der Herzinsuffizienz unterstützen (63).

Näher zu erläutern wäre hier beispielsweise die Studie von Shechter et al., die die FMD bei 82 Patienten mit fortgeschrittener, ischämischer, chronischer Herzinsuffizienz untersuchten. Die Patienten wurden auf kardiovaskuläre Ereignisse, was Hospitalisierung, Herzinfarkte sowie den Tod beinhaltete, beobachtet. Die Kohorte wurde in zwei gleich große Gruppen eingeteilt. Diejenigen mit einer medianen FMD von unter oder gleich 4,6% und diejenigen über diesem Wert. Während der Beobachtungszeit von mehr als einem Jahr zeigten 22 Patienten mit einem niedrigeren oder gleich hohen FMD von 4,6% kardiovaskuläre Ereignisse. Dagegen erlitten lediglich 8 Patienten mit einer FMD $> 4,6\%$ ein Ereignis ($p < 0,01$). Betrachtet man die Anzahl der Sterbenden, ist dieser mit 5 zu 0 in der Gruppe mit niedrigerer medianer FMD signifikant ($p < 0,03$). In Cox-Proportional-Hazard-Modellen zeigte sich ein Zusammenhang zwischen abnehmender FMD (pro 1%) und einem erhöhten Mortalitätsrisiko (angepasste HR 1,20; 95%-KI: 1,01 – 1,69; $p = 0,03$) (71).

Die Verbindung zwischen endothelialer Dysfunktion und Herzinsuffizienz

Die endotheliale Dysfunktion scheint eine bedeutsame Rolle in der Pathogenese und Progression der Herzinsuffizienz zu spielen (72, 73). Die Genese einer HFpEF, die letztendlich auch in einer HFrEF münden kann, ist multifaktoriell. Jedoch wird in diesem Prozess der endothelialen Dysfunktion eine wichtige Rolle beigemessen (74).

In den vergangenen Jahrzehnten wurden Anstrengungen unternommen, um einen möglichen Zusammenhang beider Zustände zu identifizieren.

Eine Studie von Klosinska et al. unterschied die FMD zwischen Patienten mit ischämisch und nicht-ischämisch bedingter chronischer Herzinsuffizienz (CHF). Betrachtete man die FMD zunächst unabhängig der Herzinsuffizienz (HF) zugrundeliegenden Ursache, verglichen zur Kontrollgruppe, war eine reduzierte FMD in der CHF-Gruppe zu erkennen ($p < 0,0001$). Zudem zeigten die Ergebnisse, dass die FMD bei Patienten mit ischämischer CHF, im Vergleich zu Patienten mit nicht-ischämischer Ätiologie, deutlich reduziert war. HF-Patienten ischämischen Ursprungs hatten eine FMD von $1,89\% \pm 1,69\%$ im Vergleich zur nicht-ischämischen Gruppe mit einer FMD von $3,90\% \pm 1,71\%$ ($p < 0,01$) (75).

Im Jahr 2016 wurde die vaskuläre (FMD) und mikrovaskuläre (kutaner Blutfluss) Endothelfunktion sowie Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit bei herzinsuffizienten Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) untersucht. Patienten der Kontrollgruppe waren hypertensive Probanden ohne eine HF, die hinsichtlich Alter, Geschlecht und Diabetes mit den HFpEF-Patienten verglichen wurden. Es zeigte sich eine reduzierte FMD bei HFpEF-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe (Median 3,6% (IQR 0,4 - 7,4) gegenüber 7,2% (3,2 - 12,7), $p = 0,001$). Auch in der mikrovaskulären Endothelfunktion war eine ähnlich signifikante Assoziation zu sehen. Bei HFpEF-Patienten war ebenfalls ein erhöhter Augmentationsdruck ($p = 0,024$) verglichen mit der Kontrollgruppe zu beobachten. Nach einer multivariaten Analyse blieb lediglich die Assoziation der erniedrigten FMD mit HFpEF-Patienten signifikant bestehen ($p = 0,018$) (76).

2017 untersuchten Kishimoto et al. ebenfalls die Gefäßfunktion von HFpEF-Patienten. Es zeigte sich, dass die FMD bei Patienten mit HFpEF signifikant niedriger war als bei Patienten ohne HF ($2,9\% \pm 2,1\%$ gegenüber $4,6\% \pm 2,7\%$, $p = 0,0002$). Auch nach Anpassung von Alter, Geschlecht, Bluthochdruck, Dyslipidämie und Diabetes mellitus war die Assoziationen zwischen HFpEF und FMD signifikant (OR 0,79; 95%-Konfidenzintervall 0,66 - 0,92; $p = 0,0032$) zu beobachten (77).

Die beiden zuletzt beschriebenen Studien konnten somit zeigen, dass im Vergleich zur Kontrollgruppe bei einer HFpEF eine Korrelation mit reduzierter FMD signifikant bestand.

Eine jüngste Studie von 2020 untersuchte die vaskuläre wie auch mikrovaskuläre Endothelfunktion von herzinsuffizienten Patienten mit einer reduzierten (HFrEF) und

erhaltenen Ejektionsfraktion (HFpEF). Die vaskuläre Endothelfunktion der Conduit-Arterien wurde mittels FMD definiert. Die mikrovaskuläre Endothelfunktion wurde durch einen reaktiven Hyperämie-Index (RHI) abgebildet, der mittels peripherer arterieller Tonometrie ermittelt wurde. 88 Patienten wurden in die Studie mit aufgenommen. Vergleich man die FMD und den RHI mit HFrEF- und HFpEF-Patienten, ergab sich eine gemeinsame Korrelation von FMD und RHI bei HFrEF-Patienten ($r = 0,356$; $p = 0,015$), jedoch keine signifikante von FMD und RHI zusammen bei HFpEF-Patienten ($r = 0,214$; $p = 0,174$).

Im Verlauf wurde die zugrunde liegende Ursache, ischämisch (IHD) und nicht-ischämisch (non-IHD), der Herzinsuffizienz berücksichtigt. Die FMD war in der IHD-Gruppe niedriger als in der non-IHD Gruppe ($4,18 \pm 1,91\%$ vs. $5,25 \pm 2,83\%$, $p = 0,036$).

Bei IHD-Patienten war die FMD sowohl in der HFpEF-, wie auch in der HFrEF-Gruppe vergleichbar, jedoch nicht signifikant. Im Gegensatz dazu war der RHI in der HFrEF-Gruppe signifikant niedriger als in der HFpEF-Gruppe.

Bei den non-IHD Patienten war die FMD in der HFpEF-Gruppe niedriger als in der HFrEF-Gruppe ($4,12 \pm 1,82\%$ vs. $6,61 \pm 3,26\%$, $p = 0,009$). Bei der RHI zeigte sich zwischen beiden Gruppen kein großer und signifikanter Unterschied.

Die Studie konnte zeigen, dass sich die Assoziationen der vaskulären sowie mikrovaskulären Endothelfunktion zwischen den HFpEF- und HFrEF-Gruppen unterschieden. Es zeigte sich ebenfalls ein Unterschied bei Beachtung der zugrundeliegenden Ursache der HF (ischämisch/nicht-ischämisch) (78).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die aufgeführten Studien die FMD in verschiedenen Subgruppen der Herzinsuffizienz untersuchten. Sie unterteilten ihre Kohorten nach der zugrunde liegenden Ursache der HF (ischämisch/nicht-ischämisch). Die anderen untersuchten oft nur die alleinige Assoziation von FMD und HFpEF.

Die beschriebene Studie von Klosinska et al. untersuchte die FMD auf eine Korrelation mit einer Herzinsuffizienz. Jedoch wurde nicht nach einer Assoziation in Bezug auf Subgruppen der HF (z.B. HFpEF, HFmrEF und HFrEF) gesucht. Die erwähnte Studien von 2016 und 2017 erforschten lediglich die Korrelation zwischen FMD und HFpEF-Patienten. Die zuletzt genannte Studie von 2020 untersuchte zwar HFpEF und HFrEF-Patienten, jedoch beschrieb sie nur eine gemeinsame Korrelation von FMD und RHI in diesen Subgruppen. Die individuelle Assoziation von FMD bezogen auf die HF-Subtypen wurde nicht untersucht. Dies wurde lediglich im nächsten Schritt unter Berücksichtigung der HF-Ätiologie beachtet. Diese spezifische Unterscheidung bezwecken wir in unserer Analyse nicht. Zudem wird in keiner dieser Studien der Parameter FMC mit einbezogen.

Die genannten Studien haben abschließend gemein, dass es sich jeweils um relativ kleine Studienpopulationen von bis zu maximal 220 Probanden handelt.

2.3 Die arterielle Gefäßsteifigkeit

2.3.1 Die Funktion der Gefäßcompliance

Die elastische Dehnbarkeit, auch Compliance genannt, beschreibt das Dehnungsverhalten eines Gefäßes (14). Sie ist das Gegenteil zur Gefäßsteifigkeit (79). Definiert wird die Compliance durch den Quotienten aus Volumen- und Druckdifferenz (14).

$$\text{Compliance (C)} = \frac{\Delta V}{\Delta P} \quad [\text{ml/mmHg}]$$

„Je höher die Gefäßcompliance, desto leichter vergrößert sich das Gefäßvolumen bei einer Druckänderung [...] bzw. desto niedriger ist die Druckänderung bei gleichem Volumen. Je niedriger die Gefäßcompliance, desto weniger vergrößert sich das Gefäßvolumen bei einer Druckänderung [...] bzw. desto höher ist der Druck bei gleichem Volumen.“ (80).

Die Compliance ist an den herznahen arteriellen Gefäßen am höchsten. Die vom linken Ventrikel abgehende Aorta weist somit die höchste Compliance auf (13, 79). Nicht nur die Lokalisation des Gefäßes, sondern auch dessen Durchmesser und Vasotonus trägt zu einer niedrigen oder hohen Compliance bei (79).

Durch die Kontraktion des linken Ventrikels kommt es in der Systole zum Auswurf eines Blutvolumens. In der daran anschließenden Aorta führt dies zu einem Druckanstieg. Durch die Elastizität der Aortenwand kommt es als Folge zu einer lokalen Dehnung des arteriellen Gefäßes und damit zur temporären Speicherung eines Blutvolumenanteils (13). Während der darauffolgenden Diastole führt die elastische Rückstellung des Gefäßes zur Abgabe des gespeicherten Blutvolumens. Damit wird der pulsatile Auswurf von zentral nach peripher gedämpft und das Blutvolumen gleichmäßig und kontinuierlich weitergeleitet, sodass auch eine Blutversorgung der Organe in der Diastole gewährleistet wird (5, 14). Einer pulsatilen Druckschwankung kann somit entgegengewirkt werden (79). Dieses Prinzip wird als Windkesselfunktion bezeichnet (13). Die physiologische Gefäßelastizität ist die Grundvoraussetzung für eine funktionierende Windkesselfunktion (5) und hat somit eine dämpfende und protektive Wirkung auf nachgeschaltete Organe (81).

2.3.2 Die Entstehung der zentralen Pulsdruckkurve

Die aortale Pulsdruckkurve weist charakteristisch einen zweigipfligen Verlauf auf. Der erste Gipfel „P1“ entsteht durch das ausgeworfene Schlagvolumen des linken Ventrikels (82). Bedingt durch Bifurkationen, Durchmesseränderungen, sowie Dicke und Elastizität der Gefäße kommt es physiologisch zu Impedanzsprüngen und damit zur Änderung des Pulswellenwiderstands (13, 83). Diese Widerstandsänderung ist unter anderem die Ursache der Reflexion, der sich ausbreitenden initialen Pulswelle. Die Konsequenz ist eine Addition und damit Drucküberlagerung der nach peripher laufenden anterograden, sowie der nach retrograd

laufenden, reflektierten Welle (13). Der zweite Gipfel „P2“ bildet genau diese beschriebene Drucküberlagerung ab (82).

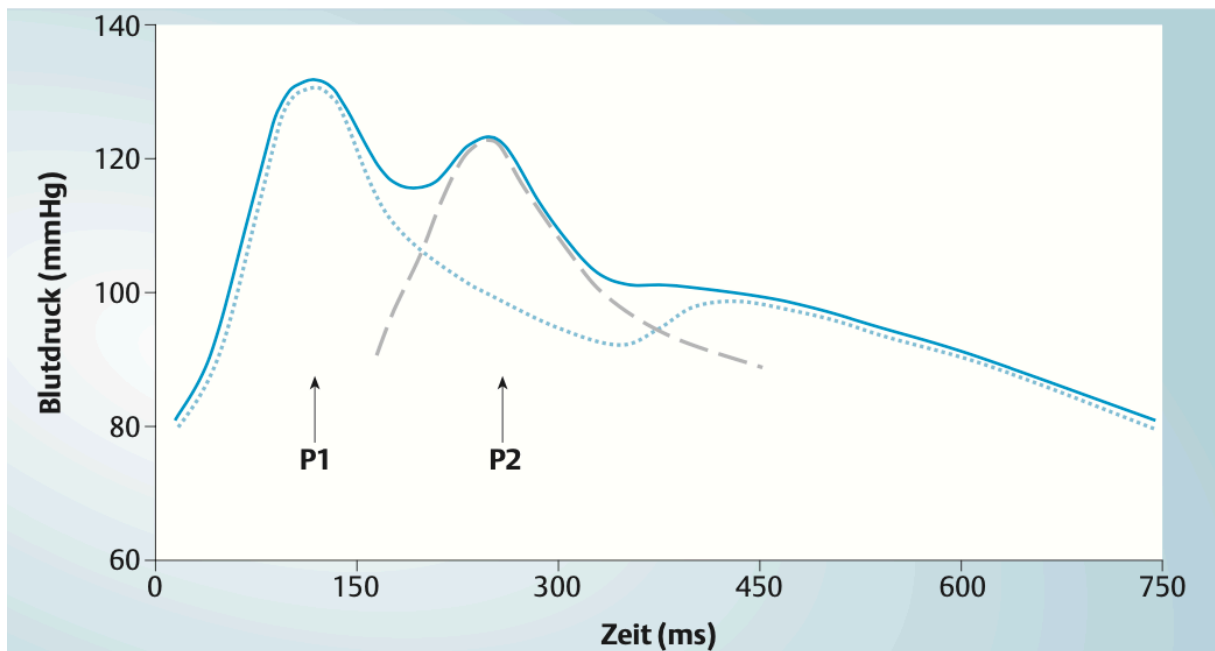


Abbildung 2 Schematische Darstellung der arteriellen Pulswellenkontur in der Aorta

Die gepunktete Linie bildet die Volumen-Druckkurve ab, welches durch die Kontraktion des linken Ventrikels und des ausgeworfenen Volumens entsteht. Das Maximum (P1) wird dabei während der frühen Systole erreicht. Die reflektierte Pulswelle wird durch die gestrichelte Linie dargestellt. Das Maximum dieser Welle wird dabei durch P2 ausgedrückt. Die anterograd und retrograd verlaufene Pulswelle definieren zusammen den arterielle Druckverlauf (durchgehende Linie). Mit freundlicher Genehmigung aus (82).

Die Druckdifferenz aus den Gipfeln P2 und P1 wird als Augmentation(-sdruck)(AP) (lat. augmentare - erhöhen) bezeichnet (82). Der Augmentationsindex (Aix) wird als Verhältnis von Augmentationsdruck zu Pulsdruck beschrieben (79).

$$Aix = \frac{\text{Augmentationsdruck}}{\text{Pulsdruck}} [\%]$$

In der CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) Studie von 2009 wurde ein signifikant starker, inverser Zusammenhang zwischen der Herzfrequenz und dem Augmentationsindex gefunden. Die Ergebnisse deuteten darauf hin, dass mit einer niedrigen Herzfrequenz eine erhöhte Pulswellenreflexion einher geht. Die Studie konnte zeigen, dass die Herzfrequenz eine bedeutsame Determinante für die Augmentation, wie auch den Aix darstellt (84). Um den Einfluss der Herzfrequenz auf den Aix zu berücksichtigen wird zu einer Anpassung der Herzfrequenz auf 75 Schläge/Minute geraten (81). Dieser Parameter wird als Aix@75 bezeichnet.

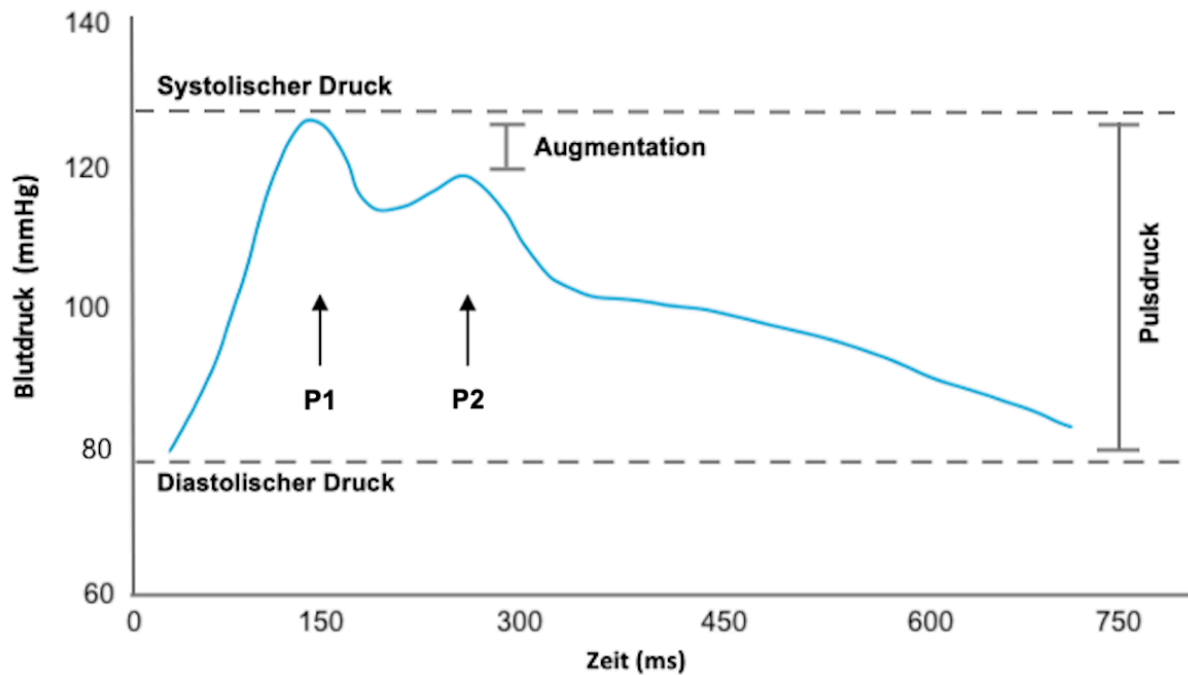


Abbildung 3 Schematische Darstellung der aortalen Pulswellenkontur

Eigene Darstellung in Anlehnung an Abb. 2 „Schematische Darstellung der arteriellen Pulswellenkontur in der Aorta“ aus (82).

Der maximale Druckanstieg definiert den systolischen, der niedrigste den diastolischen Druck. Die Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck wird als Pulsdruck bezeichnet. Die Augmentation ist die Differenz zwischen P2 und P1.

2.3.3 Ursachen und Pathophysiologie der arteriellen Gefäßsteifigkeit

Bei gesunden und jungen Menschen tritt die reflektierte Welle in der späten Systole/frühen Diastole desselben Herzzyklus in die ascendierende Aorta ein (79). Dies ist der Grund, weshalb P2 niedriger als P1 ist, woraus auch eine negative Augmentation resultiert (P2-P1) (82). Die Abbildung 4 Schematische Darstellung der Veränderung der aortalen Pulskontur im Alter“ stellt dies noch einmal bildlich dar.

Im Alter, wie auch bei pathologischen Veränderungen, verhält es sich zunehmend umgekehrt. Denn im Laufe des Lebens kommt es zu typischen strukturellen Umbauvorgängen der Tunica media (5). Mit dem steigenden intravasalen Druck werden zunehmend Kollagenfasern eingebaut, welche die Dehnbarkeit des Gefäßes mindern (82). Während der Kollagenanteil zunimmt, reduziert sich der Anteil des Elastins. Ebenso kommt es zu Elastinbrüchen, die räumliche Organisation der Bestandteile ändert und eine mechanische Interaktion zwischen Elastin, Kollagen und den glatten Muskelzellen ist zu beobachten (5). Die Konsequenz ist der zunehmende Verlust der Gefäßelastizität und die Progredienz der Gefäßsteifigkeit. Durch die Abnahme der Dehnbarkeit und einer dadurch verminderten Speicherung des Schlagvolumens wird die entstehende Pulswelle schneller weitergeleitet. Dies spiegelt sich in einer erhöhten Pulswellengeschwindigkeit (PWV) wider. Eine erhöhte PWV führt wiederum zur frühzeitigen Reflexion der Pulswelle, die deshalb bereits in der frühen Systole auf die anterograde

Pulswelle trifft. Die Addition beider Drücke bewirkt eine deutliche Erhöhung des Drucks „P2“. Die Konsequenz ist eine nun positive Augmentation (P2-P1). Klinisch äußert sich diese Veränderung in einem erhöhten systolischen Blutdruck (82). Die Abbildung 4 Schematische Darstellung der Veränderung der aortalen Pulskontur im Alter“ visualisiert diesen Zustand noch einmal.

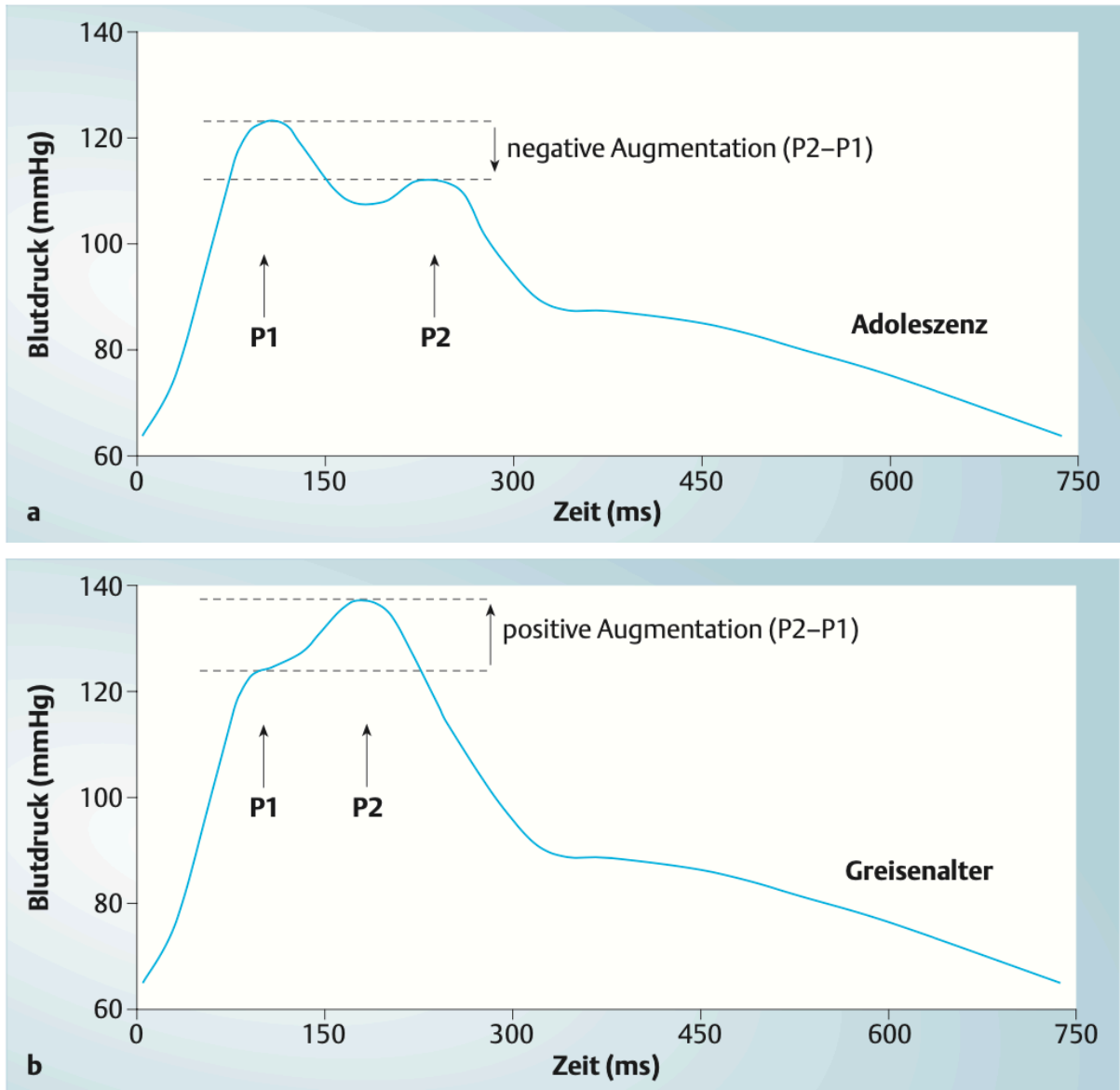


Abbildung 4 Schematische Darstellung der Veränderung der aortalen Pulskontur im Alter

Die Abbildung a stellt die Pulskontur eines jungen Menschen dar. Die reflektierte Pulswelle erreicht dabei ihr Maximum in der späten Systole. Dies ist der Grund, weshalb P2 niedriger als P1 ist, woraus auch eine negative Augmentation resultiert (P2-P1). Die Abbildung b bildet die Pulskontur bei älteren Menschen ab. Die vorzeitig reflektierte Pulswelle trifft nun bereits in der frühen Systole ein. Die Folge ist eine deutliche Erhöhung des Druckgipfels (P2) mit der Konsequenz einer nun positiven Augmentation (P2-P1).
 Mit freundlicher Genehmigung aus (82).

Was begünstigt die Entstehung und Progression der arteriellen Gefäßsteifigkeit?

Es wurden bereits Erkrankungen und Faktoren identifiziert, die den Prozess der Gefäßsteifigkeit begünstigen oder beschleunigen. Bereits bekannte Risikofaktoren, die eine

arterielle Gefäßsteifigkeit begünstigen sind unter anderem: Alter, erhöhter Kochsalzkonsum, Vitamin-D-Mangel, Rauchen, Dyslipidämie, Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas, Bewegungsmangel sowie eine familiäre Disposition (81).

In der Twin Studie von 2011 sowie 2013 wurde eine unabhängige Korrelation zwischen carotid-femoraler Pulswellengeschwindigkeit (cfPWV) und Gefäßkalzifizierung gefunden. Dabei war die Kalzifizierung der Aorta bei Probanden mit einer hohen cfPWV, welche ein direktes Maß für die arterielle Gefäßsteifigkeit darstellt, signifikant höher. Es wurde festgestellt, dass insbesondere genetische Faktoren bei der Korrelation beider Zustände eine maßgebliche Rolle spielen. Genetische Faktoren können demzufolge als Ursachen in Betracht gezogen werden (85, 86).

Neben der altersbedingten arteriellen Gefäßsteifigkeit gibt es weitere Ursachen, die zur Progression dieses Zustands beitragen können. Einige Ursachen wurden in den letzten Jahren erforscht und/oder sind bis heute noch Gegenstand der Forschung. Unter anderem wird der Einfluss durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) (87, 88), die Serum-Harnsäure (89-91), die arterielle Verkalkung durch dysfunktionale Osteoprogenitorzellen (92), das C-reaktive Protein (CRP) (93) und die Adipokine (Adiponectin, Leptin, Resistin) (94) vermutet.

2.3.4 Parameter und Methoden zur Beurteilung der arteriellen Gefäßsteifigkeit

Neben dem Knöchel-Arm-Index, der Analyse der Karotiden oder der endothelialen Funktionsmessung gewannen die Verfahren zur Messung der arteriellen Gefäßsteifigkeit immer mehr an Bedeutung, denn all diese Methoden liefern Ergebnisse, die der kardiovaskulären Prävention behilflich sein können (5).

Die Pulswellenanalyse ist eine nicht-invasive Methode zur Ermittlung der erforderlichen Parameter, um die arterielle Gefäßsteifigkeit beurteilen zu können. Dabei wird die Pulsdruckkurve einer oberflächlich gelegenen Arterie registriert und analysiert (95). Die arterielle Gefäßsteifigkeit lässt sich durch direkte sowie indirekte Parameter ausdrücken. Die am häufigsten verwendeten Parameter werden nachfolgend erläutert:

Der wohl bekannteste direkte Parameter ist die Pulswellengeschwindigkeit (PWV). Sie kann sowohl lokal, wie auch regional erfasst werden (5). Letzteres wäre beispielsweise die carotid-femoral (cf-)PWV, die non-invasiv ermittelt wird. Sie stellt laut der Guideline der European Society of Cardiology von 2018 den aktuellen Goldstandard der arteriellen Gefäßsteifigkeitsmessung dar (96). Dabei definiert der Abstand zwischen den beiden Messpunkten, wie auch die zeitlich verzögerte Ankunft der Pulswelle am distal gemessenen Punkt, die Pulswellengeschwindigkeit (m/sek). Die Pulswellenanalyse erlaubt ebenfalls die Erfassung von indirekten Parametern. Dazu gehören der Augmentationsdruck (AP), welcher in mmHg und der Augmentationsindex (AIx), der in % angegeben wird. Diese Parameter lassen sich aus der registrierten Druckwellenkontur berechnen. Zuletzt lässt sich durch die

Pulswellenanalyse noch der zentrale (aortale) Blutdruck mittels einer Transferfunktion ermitteln (95).

Die Oszillometrie-Methode zur Bestimmung des Alx

Die von uns gewählte Messmethode zur Bestimmung des Augmentationsindex ist die Oszillometrie. Über eine am Oberarm angelegte Blutdruckmanschette, welche sensible Schwingungssensoren beinhaltet, werden sowohl während des diastolischen als auch suprasystolischen Drucks die Oszillationen der Pulswelle erfasst. Dabei handelt es sich um die Oszillationen der anterograden, wie auch reflektierten, retrograd verlaufenden Pulswelle (97).

Ein detaillierterer Ablauf des oszillometrischen Verfahrens wird im Kapitel 4.3.2 „Durchführung der Gefäßsteifigkeitsmessung“ näher erläutert.

Die Beziehung zwischen Alx und der arteriellen Gefäßsteifigkeit

Die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) steht in inverser Beziehung zur arteriellen Dehnbarkeit (83). Die PWV ist von ausschlaggebender Bedeutung für die Augmentation, die mitunter zur Berechnung des Alx von Nöten ist. Denn mit einer erhöhten Pulswellengeschwindigkeit kommt es auch zu einer früher reflektierten Pulswelle, die sich in der systolischen Druckkurve bemerkbar macht. Die PWV selbst ist wiederum von der Gefäßelastizität abhängig. „Das begründet die enge Beziehung zwischen Augmentations-Index und arterieller Gefäßelastizität“ (82). PWV und Alx sind keine austauschbaren, sondern sich ergänzende Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit (83).

Die Stärke des Alx liegt in der Erkennung von Gefäßsteifigkeitsänderungen von jüngeren Menschen. In einer großen Kohorte gesunder Probanden aus der Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT) wurden unter anderem der Alx von 4001 Patienten und der aPWV in einer Untergruppe von 998 Probanden ermittelt. Das Alter der Probanden bewegte sich dabei zwischen dem 18. und 90. Lebensjahr. Die Ergebnisse zeigten, dass Alx und aPWV sich im Alter unterschiedlich verändern. Bei jüngeren Probanden unter dem 50. Lebensjahr veränderte sich der Alx stärker, wohingegen sich bei älteren Probanden ab dem 50. Lebensjahr eine deutlichere Veränderung in der aPWV zeigte. Die Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, dass der Alx im jüngeren Alter und der aPWV im höheren Alter ein empfindlicherer Parameter für das Gefäßalter und damit die arterielle Gefäßsteifigkeit darstellt (98).

Der Augmentationsindex als Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit

Der Augmentationsindex ist ein standardisierter indirekter Parameter zur Beurteilung der arteriellen Gefäßsteifigkeit. Diese Größe wird jedoch von verschiedenen Faktoren beeinflusst, weshalb eben diese Faktoren bei der Erhebung des Index bekannt sein und beachtet werden

müssen. Die Tabelle 4 „Anthropometrische und hämodynamische Determinanten des Augmentations-Index“ gibt eine Übersicht über die wichtigsten Einflussgrößen (82).

Der wichtigste bestimmende Faktor ist das Alter. „Ähnlich wie die PWV steigt der Augmentations-Index altersabhängig als Ausdruck einer zunehmenden arteriellen Gefäßsteifheit.“ (82). Dieser Einfluss zeigt sich bereits bei einem geringen Altersunterschied (99).

Der Augmentationsindex steht im umgekehrten Verhältnis zur Körpergröße. Dies lässt sich damit erklären, dass die Pulswelle bei größeren Menschen länger braucht, um auf eine Impedanzänderung zu stoßen und anschließend reflektiert zu werden. Aus diesem Grund lässt sich insgesamt bei größeren Menschen eine geringere Augmentation finden. Die im Durchschnitt bei Männern größere Körperlänge erklärt, weshalb bei Frauen eine höhere Augmentation und ein damit einhergehend höherer Alx zu finden ist (100).

Eine weitere Einflussgröße ist die Herzfrequenz, die sich invers zum Alx verhält. Mit steigender Herzfrequenz sinkt der Alx (84, 100). Vermutet wird, dass sich der Zeitpunkt der reflektierten Pulswelle in die Diastole verlagert, sodass es zu keiner Erhöhung von P2 und damit dem Alx kommt (101).

In einer kleinen Studie mit einer Kohorte von 77 jungen, gesunden Männern zeigte sich signifikant, dass der diastolische Blutdruck eine bedeutende Determinante des Alx darstellt (99). Der systolische Blutdruck sorgt für einen kurzfristigen intravasalen Spitzendruck, wohingegen der diastolische Blutdruck eine andauernde Druckbelastung darstellt. Der intravasale Druck bestimmt unter anderem die Wandspannung, die wiederum in enger Beziehung zur Gefäßelastizität steht. Dies erklärt den diastolischen Blutdruck als wichtige Einflussgröße auf den Alx (82).

Einflussgrößen des Augmentations-Index	
Alter	Positiv: der Augmentations-Index steigt mit zunehmendem Alter an als Ausdruck einer altersabhängigen Zunahme der Gefäßsteifigkeit.
Größe	Negativ: Der Augmentations-Index steht in negativem Verhältnis zur Körpergröße. Bei größeren Menschen fällt die reflektierte Pulswelle später in die aortale Systole ein und führt damit zu einer geringfügigeren Erhöhung des aortalen Blutdruckes.
Geschlecht	Frau > Mann: Bei Frauen liegt der Augmentations-Index durchschnittlich etwas höher als bei Männern. Dieser Unterschied steht in Abhängigkeit von der Körpergröße.
Herzfrequenz	Negativ: Der Augmentations-Index zeigt eine negative Korrelation zur Herzfrequenz. Mit zunehmender Herzfrequenz verkürzt sich die Systolendauer. Die reflektierte Pulswelle fällt dadurch relativ später in die aortale Systole ein.

Blutdruck	Positiv: In Abhängigkeit vom Studienkollektiv sind systolischer und/oder diastolischer Blutdruck als wichtige Einflussgrößen beschrieben worden. Bei jungen, gesunden, männlichen Probanden ohne Herz-Kreislaufkrankungen ist der diastolische Blutdruck die wichtigste hämodynamische Einflussgröße.
------------------	--

Tabelle 4 Anthropometrische und hämodynamische Determinanten des Augmentations-Index

Mit freundlicher Genehmigung aus (82), modifiziert.

2.3.5 Die Folgen der arteriellen Gefäßsteifigkeit

Die ungedämpfte pulsatile Druckschwankung, sowie der erhöhte systolische Blutdruck können zu einer Schädigung der Mikrozirkulation am Herzen selbst, aber auch an herznahen Organen, wie dem Gehirn und den Nieren führen (81, 102). Aufgrund ihrer Lokalisation sind sie eher dem nun erhöhten zentralen als dem peripheren Pulsdruck ausgesetzt (103). Das Gehirn und die Nieren weisen einen hohen Ruhefluss und dadurch einen geringeren Widerstand auf und sind deshalb empfindlicher für die pulsatile Druckschwankung und -erhöhung (79, 102). Ein Zusammenhang zwischen der arteriellen Gefäßsteifigkeit und einer kognitiven Beeinträchtigung, sowie die Assoziationen mit weiteren Folgen für das Gehirn, wurden bereits untersucht (104, 105).

In der Framingham Heart Studie von 2016 mit 2127 Probanden wurde eine Korrelation zwischen der cfPWV und der Hypertonie beobachtet. Die Ergebnisse zeigten unter anderem, dass eine erhöhte cfPWV in Patienten mit Hypertonie öfter zu finden ist, als bei Normotensiven. Ob die Hypertonie letztendlich die Folge der arteriellen Gefäßsteifigkeit ist, wird vermutet, ist jedoch weiterhin Gegenstand der Forschung (106).

Die Steifigkeit mit dem Verlust der dämpfenden Windkesselfunktion sowie die daraus resultierende erhöhte PWV hat bedeutsame Konsequenzen auf den Blutdruck und das Herz. Durch die erhöhte PWV und die damit frühzeitige Reflexion der Pulswelle kommt es bereits in der Systole, statt in der frühen Diastole, zu einem erhöhten Druckanstieg. Die Addition der anterograden sowie retrograd verlaufenden Pulswellendrücke zeigen sich durch den Zeitpunkt des Zusammentreffens in einem bestimmten Krankheitsbild: der isolierten systolischen Hypertonie (79, 102).

Durch den gesteigerten Druck in der Systole kommt es zu einer erhöhten Nachlast, dementsprechend einem erhöhten Widerstand, gegen den das Herz pumpen muss. Eine mögliche langfristige Folge ist die Linksherzhypertrophie (79, 102). Aus der Zunahme der Herzmasse erfolgt ein erhöhter Sauerstoffbedarf. Die Diskrepanz zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot kann letzten Endes zu einer myokardialen Ischämie führen (43).

Eine progrediente arterielle Gefäßsteifigkeit, explizit die der Aorta, führt nicht nur zu einem aortalen Druckanstieg in der Systole, sondern auch gleichzeitig zu einer aortalen Druckabnahme in der Diastole. Grund dafür ist die nun frühzeitige Pulswellenüberlagerung

(107). Die physiologisch, frühe diastolische Druckerhöhung, die normalerweise zur koronaren Durchblutung unterstützend beiträgt, ist damit reduziert (102, 103).

Die beschriebenen Konsequenzen können letztendlich in einer Herzinsuffizienz enden (107). In der Abbildung 5 Die Pathophysiologie der durch arterielle Gefäßsteifigkeit bedingten Herzinsuffizienz“ werden die genannten Folgen und dessen Konsequenzen zusammengefasst (15).

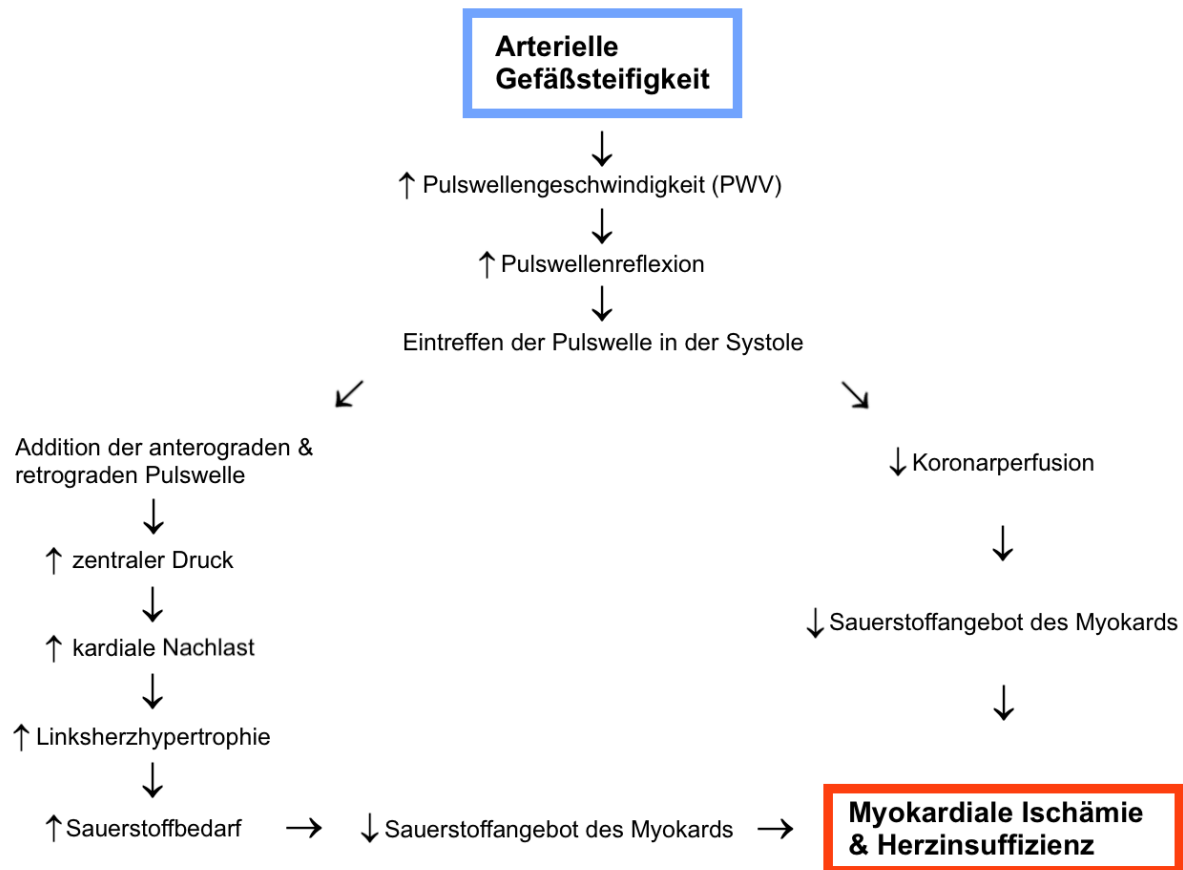


Abbildung 5 Die Pathophysiologie der durch arterielle Gefäßsteifigkeit bedingten Herzinsuffizienz

Eigene Darstellung in Anlehnung an Fig. 1. Scheme representing hemodynamic links between arterial stiffness and target organ damage aus (43).

Eine systematische Metanalyse von 2015 mit insgesamt 6626 Patienten aus 27 Studien verfolgte das Ziel, eine Korrelation zwischen arterieller Gefäßsteifigkeit und der diastolischen Dysfunktion zu finden. Die Parameter der art. Gefäßsteifigkeit wurden tonometrisch bestimmt (baPWV, cfPWV, Alx, CAVI). Die diastolische Dysfunktion wurde durch drei echokardiographisch bestimmte Parameter beschrieben (E/A-Verhältnis, e' , E/ e' -Verhältnis). Die Ergebnisse zeigten, dass lediglich die baPWV und der Alx mit den drei Parametern der diastolischen Dysfunktion signifikant korrelierten. Es stellte sich heraus, dass insbesondere der baPWV die stärkste Korrelation zwischen den Parametern der diastolischen Dysfunktion besaß. Die Ergebnisse können auf einen Effekt der art. Gefäßsteifigkeit auf die linksventrikuläre Dysfunktion deuten. Diese Erkenntnis wäre bedeutsam, da sich eine

linksventrikuläre Dysfunktion letztendlich in Richtung einer HFpEF (Heart Failure with preserved Ejection Fraction) entwickeln kann (108).

2.3.6 Die klinische Bedeutung der arteriellen Gefäßsteifigkeit

Die art. Gefäßsteifigkeit und ihre Parameter als Prädiktoren

Vergangene Studien beschäftigten sich bereits mit dem prädiktiven Wert der arteriellen Gefäßsteifigkeit und ihren definierenden Parameter. Die art. Gefäßsteifigkeit ist ein (unabhängiger) Prädiktor für kardiovaskuläre (CV) Ereignisse, CV-Erkrankungen sowie der Mortalität. Insbesondere in Kohorten mit bereits vorhandenem CV-Risiko, Vorerkrankungen oder bereits stattgefundenen kardiovaskulären Ereignissen in der Anamnese (109-111).

Die bereits erwähnte prospektive multizentrische Beobachtungsstudie von 2018 mit 462 KHK-Patienten untersuchte die FMD, wie auch die Arm-Knöchel-PWV (baPWV), um ihren prädiktiven Wert für ein kardiovaskuläres Ereignis zu beurteilen. Die Ergebnisse der FMD wurden im dazu gehörigen Kapitel bereits erläutert. Die Ergebnisse der baPWV zeigten, dass Probanden, deren baPWV Grenzwert über 1731 cm/s lag, ein signifikant höheres Risiko für das erste Outcome (Koronarereignisse) (HR, 1,86; 95%-KI, 1,01 - 3,44; $p = 0,04$) wie auch das zweite Outcome (Koronarereignissen, Schlaganfall, Herzinsuffizienz und plötzlichem Tod) (HR, 2,19; 95%-KI, 1,23 - 3,90; $p = 0,008$) aufwiesen. FMD und baPWV gemeinsam gaben ebenfalls zusätzliche Informationen über das Risiko zum primären und sekundären Outcome. Die Ergebnisse zeigten zusammenfassend, dass sowohl FMD und baPWV separat, als auch beide zusammen, signifikante Prädiktoren für kardiovaskuläre Ereignisse bei KHK-Patienten darstellen (65).

In einer Querschnittsstudie mit rund 216 Patienten konnte gezeigt werden, dass mit steigendem kardiovaskulärem Risiko der Augmentationsindex signifikant zunahm. Probanden ohne eine Herz-Kreislauf-Erkrankung wurden mithilfe der „Koronarrisikotabelle“ der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) eingestuft. Probanden mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen wurden durch den SMART-Score (Second Manifestations of ARterial Disease) und mithilfe des EPOZ (Epidemiological Prevention Study Of Zoetermeer) klassifiziert. Dabei stieg mit steigender Risikobewertung auch signifikant der Alx an ($p < 0,0001$) und korrelierte mit dem kardiovaskulären Risiko (ESC; SMART; EPOZ jeweils $p < 0,0001$). Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass der Augmentationsindex ein hilfreicher Parameter zur kardiovaskulären Risiko Einschätzung sein kann (112).

„Seine [Alx] enge Korrelation zum kardiovaskulären Risiko sowie seine prädiktive Aussagekraft zur kardiovaskulären Mortalität machen den Augmentations-Index zum attraktiven Werkzeug in klinischen Studien zu Herzkreislauferkrankungen.“ (82).

Es gibt jedoch auch Studien, die nur einen mäßigen Zusammenhang entdeckten. Eine davon beschäftigte sich mit dem alters- und geschlechtsspezifischen Zusammenhang zwischen Alx und Risikofaktoren in Bezug auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen (CDV). 3432 Patienten der

Copenhagen City Heart Studie stellten dabei die durchschnittliche dänische Bevölkerung dar. Die Studie konnte nur einen schwachen Zusammenhang zwischen Alx und traditionellen CVD-Risikofaktoren feststellen. Diese Assoziation nahm mit einem Alter von über 60 Jahren sogar weiter ab (113).

Bezogen auf den prädiktiven Wert der arterieller Gefäßsteifigkeit wurden bereits zahlreiche Studien durchgeführt. Die Mehrheit der Studien wählten dafür den Parameter PWV. Nur wenige untersuchten den Alx. Bei der Literaturrecherche wurde keine Studie gefunden, die explizit den Alx oder Alx@75 als Prädiktor untersuchte oder zur Risikostratifizierung in herzinsuffizienten Kohorten heranzog.

Die Verbindung zwischen arterieller Gefäßsteifigkeit und Herzinsuffizienz

Eine Studie mit 336 Patienten untersuchte einen möglichen Zusammenhang zwischen art. Gefäßsteifigkeit und systolischer bzw. diastolischer Funktionsstörung. Die Kohorte bestand aus Patienten, die mit Verdacht auf eine KHK in Behandlung waren. Alle Patienten hatten eine unbeeinträchtigte EF von >50%. Als Parameter der art. Gefäßsteifigkeit wurden die PWV, der Alx wie auch der Augmentationsdruck (AP) bestimmt. Alle folgenden Assoziationen sind alters- und geschlechtsunabhängig: Die maximale systolische Geschwindigkeit (S') korrelierte unter anderem invers mit dem Alx ($r = -0,38$, $p < 0,001$), dem AP ($r = -0,48$, $p < 0,0001$) und der PWV ($r = -0,39$, $p < 0,001$). Bei der früh diastolischen Geschwindigkeit (E') war ein inverser Zusammenhang mit dem AP ($r = -0,32$, $p < 0,01$) und der PWV ($r = -0,64$, $p < 0,0001$) zu erkennen. Ein erhöhter Alx ($r = 0,28$, $p < 0,0001$), AP ($r = 0,38$, $p < 0,0001$) und PWV ($r = 0,48$, $p < 0,0001$) konnte bei einem erhöhten Fülldruck beobachtet werden. Es zeigte sich zusammenfassend, dass eine Unabhängigkeit zwischen der erhöhten arteriellen Steifigkeit und einer Beeinträchtigung der Herzfunktion besteht.(114).

In der zuvor erwähnten Studie von Kishimoto et al. 2017, wurde die Gefäßfunktion bei HFpEF-Patienten untersucht. Die Assoziation zur Endothelfunktion wurde bereits beschrieben. Die Ergebnisse zeigten auch, dass Patienten mit HFpEF eine signifikant höhere baPWV als Patienten ohne HFpEF (1948 ± 434 cm/s vs. 1632 ± 367 cm/s, $p < 0,0001$) aufwiesen. Jedoch war die Signifikanz nach Berücksichtigung des Alters, des Geschlechts, des Blutdrucks, der Dyslipidämie sowie dem Diabetes mellitus nicht mehr vorhanden (OR, 1,00; 95%-KI, 1,00 - 1,00; $p = 0,051$) (77).

Eine Studie von 2019 untersuchte unter anderem die Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit bei HFmrEF Patienten und verglich diese mit denen der HFpEF und HFrEF-Gruppe. Bei 230 Patienten, die aufgrund einer akuten Herzinsuffizienz stationär aufgenommen worden sind, wurde unter anderem die cfPWV, der carotide Pulsdruck (cPP) und der carotide Augmentationsindex (cAlx) bei Aufnahme sowie vor der Entlassung erfasst. Die Ergebnisse zeigten, dass sowohl die HFpEF, wie auch die HFmrEF-Kohorte bei der Aufnahme einen

höheren cPP, als die HFrEF-Kohorte aufwiesen. Der cPP der HFmrEF-Patienten nahm nach der stationären Behandlung signifikant ab. HFmrEF-Patienten hatten bei Aufnahme einen höheren cAlx als HFpEF-Patienten und diese wiederum einen höheren als HFrEF-Patienten. Zu beobachten war, dass der cAlx nach der Behandlung in allen drei Subgruppen signifikant anstieg. Bei näherer Betrachtung der cfPWV ist zu erkennen, dass die Gruppe der HFmrEF eine höhere cfPWV als die der HFpEF vorwies und die wiederum höher war als die HFrEF-Gruppe. Der Parameter nahm in der Kohorte der HFmrEF und HFrEF nach Abschluss der Behandlung signifikant ab. In der Studie fiel auf, dass die Gruppe der HFmrEF im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen unerwarteterweise eine höhere cPP, cAlx sowie cfPWV aufwies (115).

Eine Studie von 2019 untersuchte die Parameter der arterielle Gefäßsteifigkeit in Herzinsuffizienz-Patienten (HF) und verglich diese mit einer gesunden Kontrollgruppe sowie einer Patientenkohorte mit kardiovaskulärem Risiko. 59 Patienten hatten eine HF. Davon waren 13 der HFpEF-, 16 der HFmrEF- und 30 der HFrEF-Gruppe zugeteilt. Bezogen auf die jeweiligen Subgruppen der Herzinsuffizienz ergaben sich folgende Ergebnisse: Der Median der PWV betrug in der Reihenfolge der aufgezählten Gruppen 10,5 m/s, 10,1 m/s und 10,8 m/s. Es war kein signifikanter Unterschied zu erkennen ($p = 0,7$). Der Alx lag in den Subgruppen bei 25%, 24,5% sowie 21%. Auch hier war zwischen den Subgruppen kein signifikanter Unterschied zu erkennen ($p = 0,6$). Bezogen auf die linksventrikuläre diastolische Funktion, war bei beiden Parametern ebenfalls kein signifikanter Unterschied zu sehen (116).

Die aufgeführten Studien untersuchten alle einen möglichen Zusammenhang zwischen der arteriellen Gefäßsteifigkeit und einer Herzfunktionsstörung bzw. Herzinsuffizienz. Insgesamt lassen sich nur wenige Studien finden, die den Alx als Parameter der art. Gefäßsteifigkeit wählen. Viele untersuchten vielmehr die PWV oder andere Parameter. Es wurden bei der Literaturrecherche lediglich die beiden zuletzt beschriebenen Studien gefunden, die explizit einen Zusammenhang zwischen Alx auf die jeweiligen chronischen Subgruppen der Herzinsuffizienz untersuchten.

2.4 Die Verbindung zwischen endothelialer Dysfunktion, arterieller Gefäßsteifigkeit und Herzinsuffizienz

Die endotheliale Dysfunktion spielt eine wichtige Rolle in der Genese der Herzinsuffizienz und ist in ihre Progression involviert. Eine gestörte Endothelfunktion ist bei HF-Patienten häufig zu beobachten. Zudem ist die endotheliale Dysfunktion in solchen Patientenkohorten ein Prädiktor für unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse. Die gestörte NO-Biosynthese hat unter anderem einen Einfluss auf die Myokardfunktion und die Koronargefäße. Ähnlich kann auch die arterielle Gefäßsteifigkeit mit der HF in Verbindung stehen. Die verringerte Gefäßelastizität führt schließlich zu einer Druckerhöhung in den Gefäßen und damit zu einer

erhöhten Druckbelastung des Herzens. Sie kann aus genannten Gründen ebenso zur Progression der Herzinsuffizienz beitragen. Auch wurden bereits häufig Assoziationen zwischen art. Gefäßsteifigkeit und Herzfunktionsstörungen, wie beispielsweise die HFpEF, gefunden (50).

2010 stellte die Studie von Shah et al. einen Unterschied bei der art. Gefäßsteifigkeit und Endothelfunktion von Herzinsuffizienz Patienten fest. Die Studie teilte die Patienten nach der unterschiedlichen Genese ihrer HF, ischämisch (IHD) und nicht-ischämisch (DCM), ein. Die FMD war bei IHD-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe erniedrigt ($4,8 \pm 0,3\%$ vs. $8,0 \pm 3,6\%$, $p < 0,01$). Dieser Unterschied war in der DCM-Gruppe nicht zu beobachten. Die cfPWV war bei IHD-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht ($12,1 \pm 3,6$ m/s vs. $8,0 \pm 1,6$ m/s, $p < 0,01$). Dieser Unterschied war bei DCM-Patienten nicht zu sehen. Der AIx unterschied sich in beiden Kohorten sowie der Kontrollgruppe nicht signifikant voneinander. Beide Kohorten wurden ebenfalls auf eine endotheliale Dysfunktion in Bezug auf ihre zugewiesenen NYHA-Stadien untersucht. Die IHD sowie DCM-Gruppe zeigten keine signifikante Beziehung zwischen den NYHA-Stadien und der FMD. Die Studie wies darauf hin, dass diese Ergebnisse in einer größeren Kohorte nochmals bestätigt werden müssten, da hier die Studienkohorte nur aus 39 Probanden bestand (117).

Bei der Literaturrecherche wurden Studien gefunden, die die Assoziation zwischen Endothelfunktion und art. Gefäßsteifigkeit in Kohorten mit verschiedenen Erkrankungen untersuchten, beispielsweise bei Patienten mit pAVK (118). Daten von großen Studienkohorten zur Korrelation zwischen Parameter der Endothelfunktion (FMD/FMC) und der arteriellen Gefäßsteifigkeit (AIx) in Bezug auf die verschiedenen Subgruppen der Herzinsuffizienz wurden nicht gefunden. Die beschriebene Studie von Shah et al. untersuchte hier eine Assoziation zwischen FMD und Kohorten mit unterschiedlichen zugrundeliegenden Ursachen der Herzinsuffizienz, sowie deren zugeordneten NYHA-Stadien. Eine Unterscheidung zwischen Herzinsuffizienz-Typen, wie der HFpEF, HFmrEF und HFrEF wurde nicht vorgenommen. Für die Beurteilung der arteriellen Gefäßsteifigkeit werden in den meisten Studien auch hier bevorzugt verschiedene Parameter der PWV als Standard verwendet. Zudem wird die FMC als Maß für die Reaktion auf Scherspannungsniveaus im Ruhezustand in keiner dieser Studien berücksichtigt.

2.5 Ziel der Arbeit

Aktuell sind Herz-Kreislauf-Erkrankungen national, wie auch international, die führende Todesursache (1, 119). Der stetig steigenden Inzidenz der Herzinsuffizienz liegt die zunehmende Lebenserwartung sowie die verbesserte medizinische Versorgung zugrunde (119). Umso wichtiger ist es, frühzeitig pathologische Zusammenhänge zu identifizieren. Die

Verbindung zwischen endothelialer Dysfunktion, arterieller Gefäßsteifigkeit und der Herzinsuffizienz wurden bereits untersucht (50).

Ziel dieser Arbeit ist es einen möglichen Zusammenhang zwischen den Parametern der arterieller Gefäßsteifigkeit und Endothelfunktion festzustellen. Die Korrelation der Marker könnten bei der frühzeitigen und individuellen Risikostratifizierung sowie der Prognose von Herzfunktionsstörungen von Nutzen sein. Dabei wird die Endothelfunktion mittels radialer flussvermittelter-Dilatation (FMD), niedrig-flussvermittelter-Konstriktion (FMC) sowie dem zusammengesetzten Endpunkt (FMD-FMC) beschrieben. Die arterielle Gefäßsteifigkeit wird durch den brachialen Augmentationsindex (Alx) und dem normierten Alx (Alx@75) definiert. Es soll explizit der geschlechtsspezifische Zusammenhang zwischen Alx und Endothelfunktionsparametern in Subgruppen der Herzinsuffizienz (HFpEF, HFmrEF und HFfrEF) untersucht werden. Wir erwarten mit abnehmender Ejektionsfraktion eine abnehmende Tendenz der Parameter, die die arterielle Gefäßsteifigkeit (Alx) widerspiegelt, sowie die abnehmende Tendenz der Parameter, welche die Endothelfunktion (FMD,FMC) abbildet.

Bei einer Korrelation beider pathologischer Zustände soll es realisierbar sein, mögliche Folgeerkrankungen wie Herzinfarkte, Schlaganfälle, periphere arterielle Verschlusskrankheiten und Weiteres durch rechtzeitig beginnende Maßnahmen präventiv entgegen zu wirken. Durch die Kombination beider Parameter soll eine bessere Risikostratifizierung für Herzinsuffizienz-Patienten ermöglicht werden. Die Parameter könnten als Indikatoren für einen Therapieerfolg/ -versagen dienen. Bei einer Korrelation könnte somit die Zielsetzung eine Verbesserung der Parameter der endothelialen Funktion, wie auch die der arterielle Gefäßsteifigkeit sein, um den Zustand der spezifischen Subgruppen der Herzinsuffizient zu optimieren.

3 Material und Methoden

3.1 Die MyoVasc Studie

Die MyoVasc Studie ist eine epidemiologische, prospektive Kohortenstudie zur Untersuchung der Entstehung und Entwicklung der Herzinsuffizienz sowie der Interaktion mit Gefäßerkrankungen.

3.2 Ziel der MyoVasc Studie

Die Pathologie der Herzinsuffizienz, ihre Entwicklung von einer asymptomatischen bis hin zur symptomatischen Herzinsuffizienz, sowie die dafür verantwortlichen Determinanten sind bis heute noch nicht vollständig identifiziert worden. Mit den Ergebnissen lassen sich asymptomatische Patienten mit einem Risiko für die symptomatische Herzinsuffizienz frühzeitig erkennen sowie neue Ansätze für die Behandlung von Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz identifizieren. Eine zeitnahe adäquate Therapie kann eingeleitet werden, um so den Krankheitsverlauf zu verbessern. Zudem Krankenhausaufenthalte und die hohe Mortalität des Herzinsuffizienz-Syndroms zu reduzieren.

3.2.1 Primäres Studienziel für Probanden der Kontrollpopulation

- Identifizierung der Determinanten, wie Risikofaktoren und Komorbiditäten, die für den Übergang zu asymptomatischer oder symptomatischer Herzinsuffizienz verantwortlich sind
- Identifizierung von Determinanten, die mit dem Herztod bei Personen aus der Kontrollpopulation assoziiert sind

3.2.2 Primäres Studienziel für Probanden mit asymptomatischer Herzinsuffizienz

- Untersuchung des Phänotyps und dessen Interdependenz mit Gefäßerkrankungen
- Identifizierung der Determinanten, wie Risikofaktoren und Komorbiditäten, die für den Übergang und die Progression einer asymptomatischen zu einer symptomatischen Herzinsuffizienz verantwortlich sind
- Identifizierung von Determinanten, die mit dem Herztod bei Personen mit asymptomatischer Herzfunktionsstörung assoziiert sind

3.2.3 Primäres Studienziel für Probanden mit symptomatischer Herzinsuffizienz

- Untersuchung des Phänotyps und dessen Interdependenz mit Gefäßerkrankungen
- Identifizierung der Determinanten, wie Risikofaktoren und Komorbiditäten, die den Progress einer symptomatischen Herzinsuffizienz beeinflussen

- Identifizierung von Determinanten, die zur Krankenhauseinweisung bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz führen
- Identifizierung von Determinanten, die mit dem Herztod bei Personen mit symptomatischer Herzfunktionsstörung assoziiert sind

3.2.4 Sekundäres Studienziel

Die sekundären Studienziele gelten für die Kontrollpopulation wie auch für beide Subtypen (asymptomatische sowie symptomatische Herzinsuffizienz):

- Tod
- Krankenhausaufenthalt
- Herzinfarkt
- Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA)
- Herzrhythmusstörung
- Vorhofflimmern
- Angina pectoris
- Tiefe Venenthrombose
- Lungenembolie
- Arterieller Hypertonie
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Verschlechterung der körperlichen Leistungsfähigkeit
- Verschlechterung der Herzfunktion
- Revaskularisierung (120)

3.3 Die Studienpopulation

3.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien der MyoVasc Studie

Folgende Einschlusskriterien müssen erfüllt sein:

- Alter zwischen dem 35. und 84. Lebensjahr
- das Vorhandensein einer asymptomatischen oder einer symptomatischen Herzinsuffizienz (Einteilung gemäß der American Heart Association (AHA) Stadium A-D)
- das Vorhandensein einer schriftlichen Einwilligungserklärung
- Ausreichende Deutschkenntnisse

Folgende Kriterien führen zum Ausschluss aus der Studie:

- Personen, die aufgrund psychischer sowie physischer Beeinträchtigungen nicht in der Lage sind, zum Studienzentrum zu reisen, um dort an Untersuchungen teilzunehmen
- Personen mit einer akuten Endokarditis, Myokarditis oder Perikarditis innerhalb der letzten sechs Monate vor Aufnahme

- Personen mit einer akuten Infektionskrankheit
- Personen mit einem akuten Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung innerhalb der letzten drei Monate vor Einschluss oder mit ST-Strecken-Hebung innerhalb der letzten vier Monate vor Einschluss
- Personen mit einer akuten dekompensierten Herzinsuffizienz (120)

3.4 Die Studien Kohorten

Die Studienpopulation wurde in drei Kohorten geteilt:

1. Kontrollpopulation
2. Personen mit asymptomatischer Herzinsuffizienz
3. Personen mit symptomatischer Herzinsuffizienz

Durch die Unterteilung in diese drei Kohorten lassen sich subtypische Risikofaktoren sowie Komorbiditäten identifizieren.

3.4.1 Kohorte 1: Personen ohne Herzinsuffizienz

Definition:

- Probanden ohne eine Herzinsuffizienz gemäß der American Heart Association (AHA) Stadium A-D

Primäres Outcome für Personen ohne Herzinsuffizienz

Die primären Endpunkte für Probanden ohne Herzinsuffizienz sind:

- Übergang zu einer asymptomatischen oder symptomatischen Herzinsuffizienz
- Kardialer Tod

3.4.2 Kohorte 2: Personen mit asymptomatischer Herzinsuffizienz

Definition:

- Probanden mit einer Herzinsuffizienz gemäß der American Heart Association (AHA) Stadium A und B
- Stadium A: Probanden „mit erhöhtem Herzinsuffizienz-Risiko, aber ohne aktuell bestehende und frühere Symptome oder Zeichen einer Herzinsuffizienz und ohne strukturelle oder durch Biomarker erhärtete Evidenz für eine Herzinsuffizienz“ (121).
- Stadium B: Probanden „ohne aktuell bestehende und frühere Symptome oder Zeichen einer Herzinsuffizienz, aber mit Evidenz für eine strukturelle Herzerkrankung oder gestörte kardiale Funktion oder erhöhten Spiegel für natriuretische Peptide“ (121).

Primäres Outcome für Patienten mit asymptomatischer Herzfunktionsstörung

Die primären Endpunkte für Probanden mit asymptomatischer Herzinsuffizienz ist der international akzeptierte kombinierte Studienendpunkte „Worsening of Heart Failure“ (z.B. Verschlechterung der Herzinsuffizienz), definiert durch die Teilkomponenten:

- Übergang von asymptomatischer zu symptomatischer Herzinsuffizienz
- Kardialer Tod

Die Definition des primären Endpunkts „Übergang von asymptomatischer zu symptomatischer Herzinsuffizienz“:

Dieser primäre Endpunkt ist erreicht, sobald ein Proband mit einer asymptomatischen Herzinsuffizienz die Kriterien eines symptomatischen Herzinsuffizienten aufweist.

Definition des primären Endpunkts „kardialer Tod“:

Zum Vergleich mit anderen Studien werden folgende Sterbeurkundediagnosen für einen akuten, tödlichen Myokardinfarkt oder einen Koronartod vermutet, falls keine anderen zugrunde liegenden Todesursachen diagnostiziert wurden:

- Bluthochdruck
- koronare Herzerkrankung
- andere Herz-Kreislauf-Erkrankungen
- Atherosklerose
- Diabetes mellitus
- Dyslipidämie
- Adipositas
- Kardiale Symptome

Klassifikation A

1. Plötzlicher Herztod
2. Nicht-plötzlicher Herztod
3. Unspezifischer Herztod

Klassifikation B

1. Koronartod
2. Nicht-koronarer Tod
3. Unspezifischer Herztod

3.4.3 Kohorte 3: Personen mit symptomatischer Herzinsuffizienz

Definition:

- Probanden mit einer Herzinsuffizienz gemäß der American Heart Association (AHA) Stadium C und D
- Stadium C: Probanden „mit bestehenden oder früheren Symptomen und/oder Zeichen einer Herzinsuffizienz, die durch strukturelle oder funktionelle kardiale Störungen verursacht werden“ (121).
- Stadium D: Probanden „mit schweren Symptomen und/oder Zeichen einer Herzinsuffizienz in Ruhe sowie wiederkehrenden Hospitalisierungen trotz den Leitlinien entsprechender Behandlung (guideline-directed management and therapy, GDMT), die refraktär oder intolerant gegenüber einer GDMT sind und für Maßnahmen wie Transplantation, mechanische Kreislaufunterstützung oder palliative Therapien in Betracht kommen“ (121).

Primäres Outcome für Personen mit symptomatischer Herzinsuffizienz

Die primären Endpunkte für Probanden mit symptomatischer Herzinsuffizienz ist der international akzeptierte kombinierte Studienendpunkte „Worsening of Heart Failure“ (z.B. Verschlechterung der Herzinsuffizienz), definiert durch die Teilkomponenten:

- Krankenhausaufenthalt aufgrund einer Herzinsuffizienz
- Kardialer Tod

Die genaue Definition des kardialen Tods wurde zuvor bereits detailliert erläutert.

Sekundäres Outcome aller drei Kohorten

Siehe Punkt 3.2.4 Sekundäres Studienziel (120)

3.5 Die Rekrutierung der Studienteilnehmer

Wissenschaftliche Mitarbeiter des MyoVasc-Studienzentrums übernehmen die Rekrutierung der Probanden. Dafür werden stationäre und ambulante Patienten, mit einer asymptomatischen oder symptomatischen Herzinsuffizienz des Universitätsklinikum Mainz kontaktiert. Die Probanden werden über das Studienprogramm informiert und im Rahmen des Interviews auf Ein- sowie Ausschlusskriterien geprüft. Bei Interesse an einer Teilnahme werden patientenbezogene Daten eingeholt und eine Informationsbroschüre mitgegeben. Im weiteren Aufenthaltsverlauf, spätestens jedoch bei Entlassung, wird ein Termin zur Baseline Untersuchung vereinbart.

Um ein Selektions-Bias besser einschätzen zu können, werden Personen, welche nicht an der Studie teilnehmen möchten, gebeten, an einem „Non-Responder-Interview“ mit einer anschließenden Veröffentlichung des Fragebogens teilzunehmen. Es wird der Grund zur

Ablehnung der Studie, der genetische Hintergrund, der allgemeine Gesundheitszustand sowie die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren erfragt. Zudem werden Fragen zum Schulabschluss sowie Berufs- und Familienstand gestellt. Der Fragebogen nimmt fünf bis sieben Minuten in Anspruch und kann mit einer kostenlosen Antwortkarte zurückgesendet werden. Durch die detaillierte Befragung soll sowohl ein möglicher Selektions-Bias detektiert, als auch die Patientenrekrutierung optimiert werden.

Für die Auswahl der Kontrollgruppe wurden aus amtlich festgehaltenen Einwohner Stichprobenartig 10.000 Frauen und Männer zufällig gezogen. Bei positiver Rückmeldung wurde eine Echokardiographie durchgeführt. Bei normwertigem Befund wurden diese Probanden in die Kontrollgruppe aufgenommen (122) (120).

3.6 Zeitplan und Ablauf der MyoVasc Studie

Die MyoVasc Studie begann im September 2012. Als geplantes Ende wurde der August 2020 festgelegt. Folglich war eine Gesamtdauer von acht Jahren angedacht. Der Zeitplan wurde jedoch verlängert, sodass aktuell noch weitere Follow-ups folgen.

Der Studienbeginn ist durch das Datum der ersten schriftlichen Einwilligung eines Probanden definiert und sollte mit der vierten Nachuntersuchung des letzten Studienteilnehmers enden. Jedes Jahr sollten etwa 1000 Probanden für die Studie gewonnen werden, um zum Ende eine Gesamtpopulation von 4000 zu erhalten.

Für jeden Probanden war eine Studiendauer von vier Jahren angedacht. Aufgrund der Verlängerung befinden sich einige Probanden bereits im achten Jahr. Jeder Studienteilnehmer erhält zu Beginn eine Basisuntersuchung (Baseline). Nach einem, drei, fünf sowie sieben Jahre nach der Baseline Untersuchung erfolgt die Bewertung der Endpunkte mittels eines computergestützten Telefoninterviews (CATI). Zwei, vier, sechs sowie acht Jahre nach der Baseline Untersuchung findet eine Nachuntersuchung (Follow-up) im MyoVasc-Studienzentrum statt. Die Follow-up Untersuchung ist in Aufbau und Umfang identisch mit der Baseline Untersuchung.

2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
	Baseline	Follow-up 1 CATI	Follow-up 2 Study center	Follow-up 3 CATI	Follow-up 4 Study center	Follow-up 5 CATI	Follow-up 6 Study center	Follow-up 7 CATI	Follow-up 8 Study center	
		Baseline	Follow-up 1 CATI	Follow-up 2 Study center	Follow-up 3 CATI	Follow-up 4 Study center	Follow-up 5 CATI	Follow-up 6 Study center	Follow-up 7 CATI	Follow-up 8 Study center
			Baseline	Follow-up 1 CATI	Follow-up 2 Study center	Follow-up 3 CATI	Follow-up 4 Study center	Follow-up 5 CATI	Follow-up 6 Study center	Follow-up 7 CATI
				Baseline	Follow-up 1 CATI	Follow-up 2 Study center	Follow-up 3 CATI	Follow-up 4 Study center	Follow-up 5 CATI	Follow-up 6 Study center
Sep 12	Sep 13	Sep 14	Sep 15	Sep 16	Sep 17	Sep 18	Sep 19	Sep 20	Sep 21	Sep 22

Abbildung 6 Time Schedule MyoVasc

Eigene Darstellung in Anlehnung aus dem Studienprotokoll „The MyoVasc project“. Mit freundlicher Genehmigung (122).

3.6.1 Die Baseline Untersuchung

Die Baseline Untersuchung erfolgt nach einer festgelegten, circa vierstündigen Untersuchungsreihenfolge, die in der folgenden Tabelle detailliert erläutert wird:

Untersuchung	Untersuchungsinhalt	Zeit
Erstgespräch	Schriftliche Einwilligung; körperliche Untersuchung; Spirometrie	35 Min.
Untersuchung 1	FMD/FMC; Duplex der unteren Extremitäten; Sonographie der Bauchaorta; ABI; Photoplethysmographie; Sonographie der Oberschenkelarterie; Datenmessung	70 Min.
Untersuchung 2	2D- und 3D Echokardiographie; Sonographie der A. carotis	35 Min.
Untersuchung 3	Ruhe RR; HF; venöse Blutentnahme; Anthropometrie; Spiroergometrie; Urin Analyse; Körpertemperaturmessung	70 Min.
Pause		15 Min.
Untersuchung 4	Computer-assisted personal interview (CAPI); Langzeit-EKG; 24h-RR	70 Min.
Gesamtzeit pro Patient		295 Min.

Tabelle 5 Description of the study program

Mit freundlicher Genehmigung aus dem Studienprotokoll „The MyoVasc project“. Modifiziert (122).

3.6.2 Die Follow-up Untersuchungen

Erstes Follow-up (CATI)

Das erste Follow-up findet ein Jahr nach der Baseline Untersuchung als computergestütztes Telefoninterview (CATI) statt. In den circa 20 Minuten werden die Probanden zu den Punkten: Endpunkte, Anamnese und Medikamente, soziodemografische Daten, Lebensstilfaktoren sowie der psychologischen Konstitution befragt.

Zweites Follow-up (Studienzentrum)

Das zweite Follow-up findet zwei Jahre nach der Baseline Untersuchung als Untersuchungsreihe im Studienzentrum statt. Der Umfang entspricht dem der Baseline Untersuchung.

Drittes Follow-up (CATI)

Das dritte Follow-up findet drei Jahre nach der Baseline Untersuchung als CATI statt. Der Umfang des CATI entspricht dem des ersten Follow-up.

Viertes Follow-up (Studienzentrum)

Das vierte Follow-up findet vier Jahre nach der Baseline Untersuchung als Untersuchungsreihe im Studienzentrum statt. Der Umfang entspricht dem der Baseline Untersuchung.

Die weiteren Follow-ups (aktuell achttes Follow-up) entsprechen dem Ablauf der zuvor beschriebenen Reihenfolge.

3.7 FMD und FMC Methode zur Endothelfunktionsmessung

3.7.1 Allgemeine Vorbereitung der Endothelfunktionsmessung

Zur Vermeidung und Reduktion bekannter, zuvor erwähnter Einflussfaktoren und um untersuchungsunabhängige, valide Ergebnisse zu bekommen, wurde 2012 ein standard operating procedure (SOP) erstellt.

Im Review von Greyling aus dem Jahr 2016 wurde deutlich gemacht, dass die Einhaltung von Konsensrichtlinien zur Bestimmung der FMD die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse erheblich steigert sowie beträchtliche Variationen der FMD verhindert (123). Denn es zeigte sich, dass große Unterschiede zwischen FMD-Werten vorlagen, wenn Studien verglichen wurden und das, obwohl es sich um ähnliche Kohorten handelte. Der Grund dafür waren die unterschiedlichen Messmethoden (124).

Um die Objektivität, Reliabilität sowie Validität zu gewährleisten, wurden bereits mehrere Guidelines für eine FMD Messung verfasst. Die Neuste wurde 2019 auf Expertenkonsens

erstellt (23, 125). Jedoch ist zu erwähnen, dass die meisten Guidelines die Messung an der A. brachialis beschreiben.

a. Kontraindikationen

Unter folgenden Kriterien sollte die Messung nicht durchgeführt werden:

1. Der Proband hat eine Durchblutungsstörung im rechten Arm
2. Der Proband hat eine bekannte Blutungsneigung
 - a. Thrombozyten < 30/nl
 - b. Quick < 15%
3. Der Proband hatte einen Schlaganfall erlitten, der zu einer Lähmung des rechten Arms führte
4. Der Proband hat eine bekannte Sensibilitätsstörung im rechten Arm
5. Der Proband hat eine frische Verletzung am rechten Arm

b. Umgebungsbedingungen im Untersuchungsraum

1. Der Untersuchungsraum muss vollständig abgedunkelt werden können
2. Eine Raumtemperatur von 23 bis 25°C ist einzuhalten
3. Die Raumtemperatur wird mittels eines Thermometers bestimmt
4. Bei der Klimatisierung ist darauf zu achten, dass der Proband nicht im Luftstrom der Klimaanlage liegt
5. Im Untersuchungsraum ist Ruhe einzuhalten

c. Vorbereitung des Probanden

Der Proband soll vor der Messung folgende Verhaltensregeln einhalten:

1. Kein Nikotinkonsum für mindestens 2 Stunden vor der Messung
2. Kein Konsum von Kaffee, Tee, koffeinhaltigen oder aufputschenden Getränken für mindestens 6 Stunden vor der Messung
3. Kein Alkoholkonsum für mindestens 8 Stunden vor der Messung
4. Die Probanden dürfen bis zum Beginn der Messung Wasser trinken
5. Keine Einnahme von vitaminhaltigen Präparaten oder größeren Mengen von Obst bis 4 Stunden vor der Messung
6. Keine fettreiche Mahlzeit für mindestens 12 Stunden vor der Messung
7. Eine fettarme Mahlzeit, mit einem Fettanteil von < 6%, kann bis zu 6 Stunden vor der Messung eingenommen werden
8. Keine sportliche Aktivität für mindestens 8 Stunden vor der Messung
9. Keine Einnahme von Nitraten oder Kalziumantagonisten für 12 Stunden vor der Messung

d. Materialien zur Endothelfunktionsmessung

Für die Durchführung der Endothelfunktionsmessung an der A. radialis, mittels hochauflösenden Ultraschalls, werden folgende Geräte und Materialien benötigt:

1. Ultraschallgerät GE Vivid E9
 - a. GEML 6-15 Schallkopf
 - b. Gefäßduplex für die 2D-Bildgebung und Pulsed-Wave-Doppler
2. Laptop zur Aufzeichnung und Analyse der Daten
3. Programm zur Datenaufzeichnung: Virtual Dub
4. Programm zur Datenanalyse: Splines
5. Untersuchungsliege, mindestens 80 cm breit
6. Armauflagetisch
7. Vakuumkissen mit Pumpe für den Arm
8. Haltevorrichtung für den Ultraschallkopf
9. Blutdruckmanschette für den Unterarm SC-5, 6x83 cm, Hokanson, USA
10. Sphygmomanometer, Welch Allyn
11. Automatisches Blutdruckmessgerät, Omron 705CP-II (Omron 705IT + Printer),
Art.-Nr.: 011997010, mit folgendem Zubehör:
 - a. Netzteil, Omron Netzteil Q, Art.-Nr.: 905 999 910
 - b. Drucker, Omron Drucker, Art.-Nr.: 011 997 002
 - c. kleine Manschette bei Oberarmumfang 17 - 22cm, Cat. Nr. H-003DS
 - d. Erwachsenenmanschette bei Oberarmumfang 22 - 32cm, Typ M (CR17)
 - e. große Manschette bei Oberarmumfang 32 - 42cm, Cat. Nr. H-003D
 - f. Thermopapierrollen, Cat. Nr. 0090TRP
12. Pulswellenanalysator, Pulse Trace, MicroMedical England
13. Stoppuhr, Modell Nr. TR118, Oregon Scientific
14. Ultraschall-Gel, TMP Tüschaus 500ml

e. Einstellung des Ultraschallgerätes

2D Einstellungen

1. Programm: Gewebe
2. Frequenz 15MHz
3. Proz. -6/36/20/0,0/0/0,1
4. Leist. 0 dB
5. BPS 23,7
6. Tiefe 1cm

PW- Dopplereinstellungen

- Bildschirm

1. V 297,2
 2. WFILT 9,6cm/s
 3. Freq. 5,9MHz
 4. Proz. 8/19/0/-20
 5. SV 1mm
 6. SVD 0,4cm
- Touchpad

Seite 1

1. PW invert
2. Sample Vol. 1mm
3. Kompress. 19,0
4. Filter 12
5. PW Winkel: -20
6. Messbereich 297,2 cm/s
7. Nulllinie: 1
8. Wandfilter: 9,6
9. Winkelkorrektur: 60°

Seite 2

1. Durchlauf 4
2. Freq. 5,9
3. Winkelsteuern: 20

f. Laptop-Einstellungen (einmal täglich vorzunehmen)

1. Öffnen von Virtual Dub
2. File → Capture Avi
3. Maximierung des Fensters
4. Audio → audio capture ausschalten
5. Video → capture filter -> direct show → fix resolution 800x600 → limit frame to 1fps → scale image match resolution → mittig einstellen → apply → ok
6. Video → preview acceleration → progressive both fields
7. Video → preview
8. Video → set custom format → links unten 800x600 eintragen → ok

g. Einstellungen vor jedem Patienten

1. Laptop: File → set capture file → Ordner wählen → Probandencode eingeben
2. Ultraschallgerät: Eingabe der Probandendaten

3.7.2 Durchführung der Endothelfunktionsmessung

Die Durchführung der Prozedur obliegt ausschließlich eingewiesenen Mitarbeitern unter Kenntnis des vorliegenden SOP. Die Einweisung muss im Einweisungsprotokollbuch dokumentiert werden, welche zudem vom Einzuweisenden, dem Einweiser wie auch der/dem leitenden MTA abgezeichnet wird. Befähigt zur Einweisung anderer sind nur eingewiesene Mitarbeiter mit einer Mindest Erfahrung der Prozedur von drei Monaten. Eine tägliche Überprüfung der verwendeten Geräte und Materialien vor Beginn der Messung liegt in der Verantwortung der durchführenden Person.

Vorbereitung der FMD/FMC Messung

Für das Erstellen des hochauflösenden Ultraschallvideos der A. radialis wird der rechte Unterarm des Probanden benötigt. Um das faltenfreie Anbringen der Manschette zu ermöglichen wird der Oberkörper, falls nötig, entkleidet. Anschließend ist eine zehnminütig liegende Position einzunehmen, falls diese im Prüfplan nicht anders definiert ist.

Die Höhe der Untersuchungs liege ist so zu wählen, dass es dem Untersucher möglich ist, mit geradem Rücken neben der Liege zu sitzen und seinen rechten Arm über den Unterarm des Probanden zu legen. Nun wird das EKG mit den drei Ableitungen angelegt. Die rote Elektrode wird am rechten unteren Schlüsselbein, die gelbe am linken proximalen Oberarm und die grüne am linken distalen Oberarm angebracht. Der rechte Arm des Probanden wird mittig liegend und ausgestreckt auf einem Vakuumkissen positioniert. Die SC-5 Manschette wird am rechten Handgelenk angebracht und auf mindestens 100mmHg, jedoch maximal 300mmHg aufgepumpt. Nun wird der Arm gemeinsam mit der aufgepumpten Manschette mithilfe des Vakuumkissens fixiert. Anschließend wird die Luft in der Manschette wieder abgelassen. Der Schallkopf ist mit wenig, jedoch ausreichend Ultraschallgel zu bedecken, sodass keine trockene Schallfläche mehr vorhanden ist. Nun wird die A. radialis mittels Schallkopf im Bereich zwischen Ellenbeuge und Manschette aufgesucht. Dabei sollte die aufgesuchte Stelle jeweils mindestens 5cm Abstand zur Ellenbeuge wie auch zum Manschettenrand haben. Zu beachten ist, dass die Arterie über die gesamte Länge horizontal, in etwa 2cm Eindringtiefe, in zentraler Anlotung zur Gefäßmitte dargestellt wird. Insbesondere ist darauf zu achten, dass der Fokus auf die Gefäßgrenzen gerichtet ist. Wichtig ist eine klare Darstellung der Gefäßgrenzen über die gesamte Bildbreite sowie Aufnahmezeit. Nach erfolgreicher und guter Darstellung der A. radialis wird der Ultraschallkopf mithilfe einer Halterung in der Position fixiert. Somit wird die Darstellung desselben Gefäßabschnitts gewährleistet und mögliche Bewegungen durch eine manuelle Fixierung entgegengewirkt. Abschließend erfolgten die mikrometrische Feinjustierung sowie Optimierung des Ultraschallbilds. Über die Einstellungsmöglichkeiten „2D“ sowie den dynamischen Bereich wird das Ultraschallbild weiter optimiert. Auf charakteristische Landmarken wie Gefäßabgänge, charakteristische Muskelfasziensstrukturen, Plaques oder intramuskuläre Gefäßstrukturen sind an der A. radialis

und im umliegenden Muskelgewebe zu achten. Zu vermeiden ist die Darstellung eines gewundenen Gefäßes, einer in unmittelbarer Nähe liegenden Vene sowie eine schräge Anlotung. Die Schallqualität kann durch vollkommene und ausreichende Bedeckung der Schallfläche mit Ultraschallgel sowie verstärktes Andrücken des Schallkopfes verbessert werden.

Durchführung der FMD und FMC Messung

Der Start der Messung erfolgt nach einer zehnminütigen Ruhephase, falls diese im Prüfplan nicht anders definiert ist. Nun wird der Doppler mittig am rechten oder linken Gefäßrand positioniert, um eine Störung der späteren Auswertung vorzubeugen. Es erfolgt eine Winkelkorrektur auf 60°. Der PW Winkel wird so ausgerichtet, dass der Doppler parallel zum Gefäß verläuft. Nun wird der Button „Messung“ am Gerät betätigt, die A. radialis gewählt und der Button TAMAX, Auto und Live ausgewählt. Nachdem die TAMAX Werte angezeigt werden, wird das erste Bild gespeichert. Am Touchpad wird „Physio“ gewählt und der Button „EKG Trigger“ gedrückt. Am Laptop wird der Button „capture Video“ angeklickt und damit die zehnminütige Messung gestartet. Nach einer Minute der Total Time, die am Laptop angezeigt wird, wird die Manschette auf mindestens 250mmHg aufgepumpt. Gegebenenfalls muss das Bild mithilfe von mikrometrischer Feinjustierung korrigiert werden. Es ist während der gesamten Aufzeichnung strengstens darauf zu achten, dass der arterielle Gefäßanschnitt dem Bild der ersten Aufzeichnungsminute entspricht, um bei der Auswertung lediglich den sich verändernden Gefäßdurchmesser darzustellen. Der Manschettendruck wird für fünf Minuten auf mindestens 250mmHg gehalten. Während der gesamten Zeit wird das Bild überwacht und ggf. korrigiert. Bei einer Kompressionszeit von 4.45, dies entspricht einer Total Time von 5.45 Minuten, wird der EKG Trigger über „Physio“ am Touchpad und dem Button „EKG Trigger“ ausgeschaltet. Nach dem Erscheinen der TAMAX Werte wird das zweite Bild durch einen Doppelklick am Gerät gespeichert. Nach fünf Minuten der Kompression, 6.00 Minuten der Total Time, wird die Luft aus der Manschette abgelassen. Nach fünf Herzschlägen, die durch den Doppler zu erkennen sind, wird das dritte Bild nach Erscheinen der TAMAX Werte gespeichert. Bei einer erneuten Feinjustierung bleiben hierfür maximal 60 Sekunden Zeit. Der EKG Trigger wird sofort wieder eingeschaltet und das Bild ggf. über mikrometrische Feinjustierung korrigiert. Bei der Total Time von 6.50 wird der EKG Trigger erneut ausgeschaltet und bei 7.00 Minuten, nach Erscheinen der TAMAX Werte, das vierte Bild gespeichert. Nun wird der EKG Trigger sofort wieder eingeschaltet und die Aufzeichnung bis zur zehnten Minute fortgeführt. Über die „Escape“ Taste am Laptop und die „PW“ Taste am Ultraschallgerät wird die Messung beendet. Eine komprimierte zeitliche Übersicht bietet die nachfolgende Abbildung 7 Zeitlicher Ablauf der FMD/FMC Messung“.

Alle ermittelten Messwerte sind Originaldaten, die entsprechend der „Note for Good Clinical Practice“ aufzubewahren sind. Die Messergebnisse werden im eCRF dokumentiert.

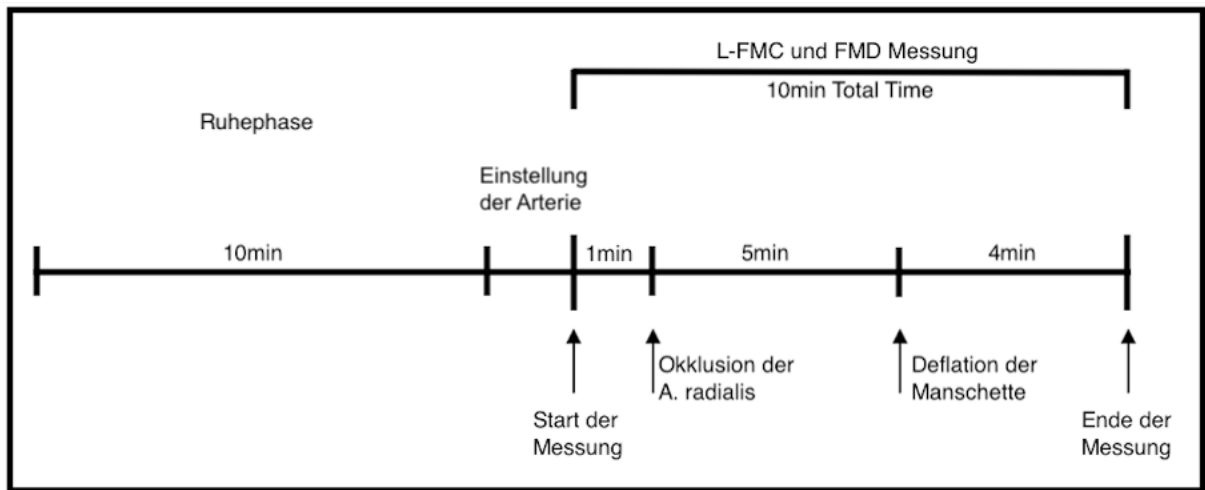


Abbildung 7 Zeitlicher Ablauf der FMD/FMC Messung

Eigene Darstellung.

3.8 Auswertung der Endothelfunktionsmessung

Die Auswertungen der Ultraschallvideos und damit die Ermittlung der Endothelfunktion findet verblindet statt. Mit dem eigens dafür entwickelten Programm lässt sich sowohl die FMD, als auch die FMC ermitteln.

Die einzelnen Videos haben jeweils eine Länge von zehn Minuten, was 600 Sekunden entspricht. Zunächst wird der auszuwertende Bildausschnitt ausgewählt. Daraufhin erfolgt die Markierung eines Bereichs von 0,5 bzw. 0,4cm auf der linken Skala. Die gewählte Skalierung muss eingetragen und nach jeder Messung dementsprechend angepasst und korrigiert werden. Anschließend werden die beiden Gefäßränder der A. radialis mithilfe von 2 Guides markiert. Somit lässt sich der Baseline Durchmesser ermitteln. Das Programm erkennt beide Gefäßränder automatisch und platziert beide Guides an die entsprechende Position. Die Guides verbleiben über die gesamte Dauer des Videos an den Gefäßrändern. Der sich über die Zeit verändernde Gefäßdurchmesser wird anschließend mittels eines Graphen visualisiert. Für die Ermittlung des Basalwertes werden in der Regel die ersten 60 Sekunden markiert. Daraus wird ein Mittelwert des Gefäßdurchmessers aus der gewählten Zeitspanne ermittelt. In dieser Zeitspanne befand sich das Gefäß in der Ruhephase, in der es noch zu keiner Kompression oder Deflation der Handgelenkmanschette kam. Die Inflation wird in der Regel zum Ende der Kompression, also zwischen der 300sten und 360sten Sekunde, gewählt, da hier aufgrund der geringen Schubspannung der kleinste Gefäßdurchmesser erwartet wird. Auch aus dieser markierten Zeitspanne wird ein Mittelwert des Gefäßdurchmessers erhoben. Für den Peak wird der gesamte Zeitraum, ab dem Zeitpunkt der Entstauung, also ab der 361sten Sekunde, markiert. Das Programm „Splines“ ermittelt daraufhin selbständig den größten Durchmesser, den sogenannten Peak, in der ausgewählten Zeitspanne. Der Peak gibt den maximalen Gefäßdurchmesser an, den die A. radialis nach der Entstauung einnimmt.

Splines ermittelt selbstständig, nach entsprechender Markierung des Basal-, Inflationsbereichs und den Peak die FMD sowie die FMC.

Es muss ausdrücklich in allen drei ausgewählten Bereichen darauf geachtet werden, dass diese den gleichen Gefäßabschnitt darstellen.

Der detailliertere Ablauf der Auswertung mit dem Programm „Splines“ wurde im dafür entworfenen Standard Operating Procedure beschrieben. Dieser wird im Anhang aufgeführt.

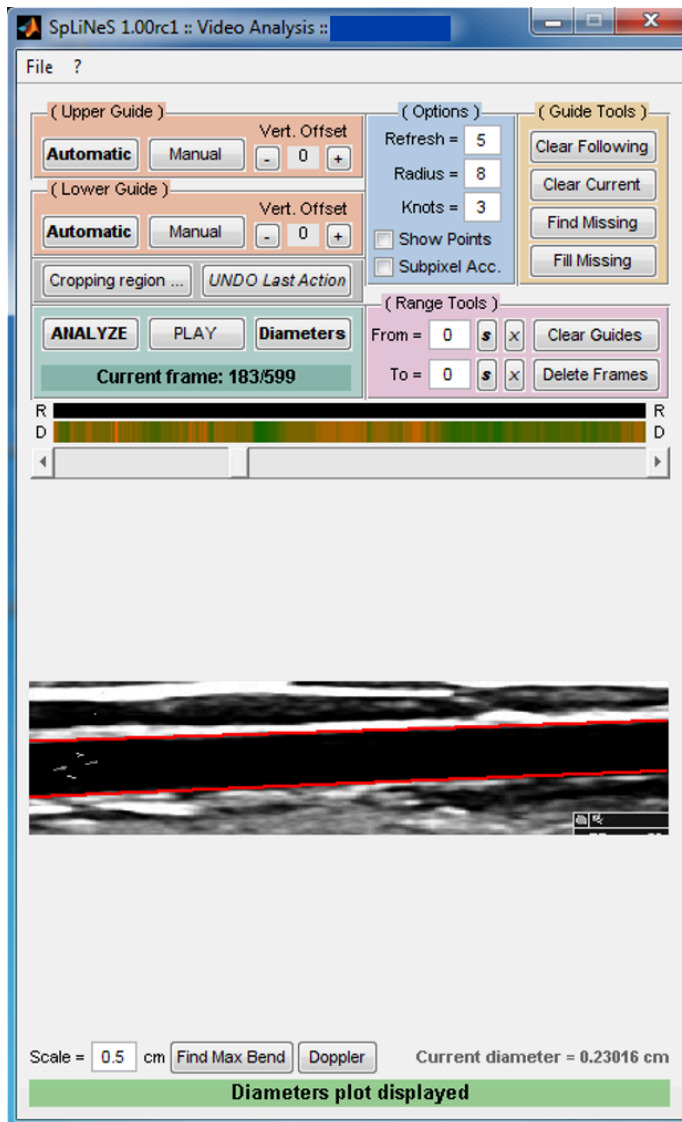


Abbildung 8 Erfassung des kontinuierlichen radialen Durchmessers mittels Splines

Mit freundlicher Genehmigung. Nach der Auswahl des zu analysierenden Bildabschnitts werden die beiden Guides gesetzt. Für das Setzen des „Upper Guide“ werden mithilfe des Buttons „Automatic“ zwei Punkte entlang des oberen Gefäßrandes markiert. Das Programm erkennt daraufhin automatisch den Gefäßrand und setzt den Guide an diese entsprechende Position. Für den „Lower Guide“ wird ebenso verfahren. Die Guides verbleiben über die gesamte Dauer des Videos an den beiden Gefäßrändern. Der sich über die Zeit verändernde Gefäßdurchmesser wird anschließend durch einen Graphen visualisiert.

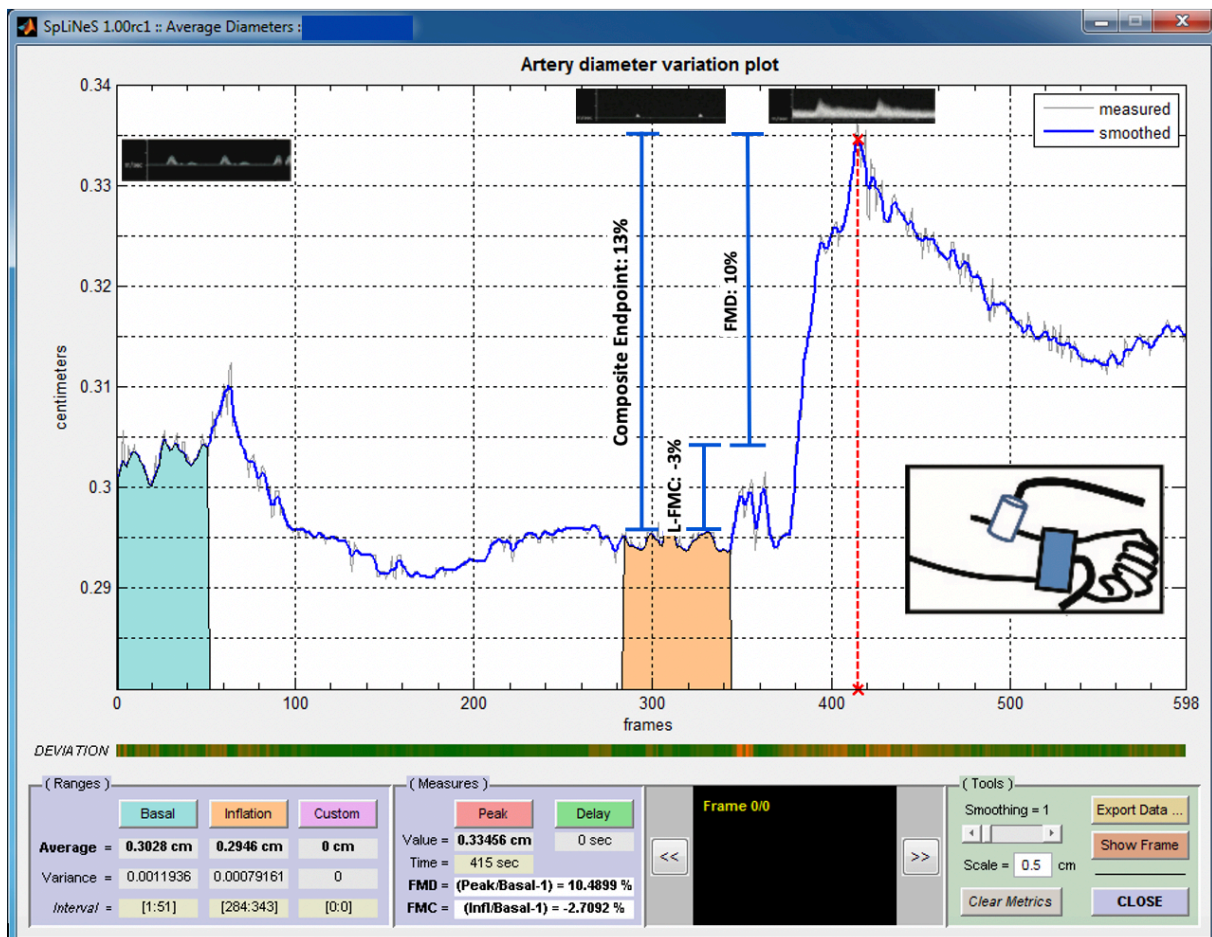


Abbildung 9 Kontinuierliche, repräsentative Darstellung des radialen Arterien­durchmessers. Gemessen mit dem Programm Splines

Mit freundlicher Erlaubnis, genehmigt, modifiziert aus (32).

Der Ultraschallkopf liegt der A. radialis proximal der Manschette auf. Die Manschette wird distal der Sonde positioniert, um beim Aufpumpen eine Ischämie der A. radialis zu vermeiden. Die Bilder werden kontinuierlich im B-Mode dargestellt. Der Ruhedurchmesser wird eine Minute lang erfasst. Nun wird die Manschette auf einen suprasystolischen Druck aufgepumpt. Der daraufhin reduzierte Blutfluss bewirkt eine kontinuierliche Abnahme des Durchmessers der Radialisarterie, der nach einiger Zeit ein Plateau erreicht. Nach der Entstauung nimmt der lokale Blutdurchfluss wieder zu, was zu einer Erweiterung des arteriellen Durchmessers führt. Einige Minuten später nähert sich der Gefäßdurchmesser wieder seinem Baseline Durchmesser an. Die FMC ist die prozentuale Abnahme des arteriellen Durchmessers im Vergleich zum Ruhedurchmesser. Die FMD ist die maximale prozentuale Zunahme des arteriellen Durchmessers nach Entstauung der Manschetten verglichen zum Ruhedurchmesser. Der zusammengesetzte Endpunkt ist definiert als Distanz der absoluten Werte von FMD und FMC (32).

3.9 Oszillometrische Methode der Gefäßsteifigkeitsmessung

3.9.1 Allgemeine Vorbereitung der Gefäßsteifigkeitsmessung

a. Umgebungsbedingungen im Untersuchungsraum

Die Umgebungsbedingungen im Untersuchungsraum entsprechen dem der FMD/FMC Messung, siehe Kapitel 3.7.1 „Allgemeine Vorbereitung der Endothelfunktionsmessung“.

b. Vorbereitung des Patienten

Die Vorbereitung des Patienten entsprechen dem in der MyoVasc Studie beschriebenen Vorgehen.

Der Proband soll vor der Messung folgende Verhaltensregeln einhalten:

1. Bei einem Termin vor 12 Uhr ist ein mindestens zwölfstündiges Fasten über die Nacht einzuhalten. Bei einem Termin Nach 12 Uhr ist eine Nahrungsaufnahme bis zu fünf Stunden vor der Untersuchung zugelassen
2. Kein reichhaltiges Essen innerhalb der letzten 12 Stunden vor der Untersuchung
3. Die Probanden dürfen bis zum Beginn der Messung Wasser trinken
4. Die Einnahme der Langzeitmedikamente mit Ausnahme von vitaminhaltigen Medikamenten ist gestattet
5. Kein Sport innerhalb der letzten 8 Stunden
6. Kein Konsum von Alkohol innerhalb der letzten 8 Stunden
7. Kein Nikotinkonsum für 12 Stunden vor der Untersuchung

c. Materialien zu Gefäßsteifigkeitsmessung

Für die Ermittlung des Alx zur Gefäßsteifigkeitsmessung werden folgende Geräte und Materialien benötigt:

1. PC mit Monitor, Tastatur, Maus und Barcodescanner
2. Vascular Explorer N2A6P2U-A, enverdis Medical Solutions
3. Modell: M=07-2010-0184, enverdis GmbH - Medical Solutions, Jena, mit folgendem Zubehör:
 - a. ABI + Alx-Software, enverdis Medical Solutions
 - b. Oberarmmanschette normal bei Oberarmumfang 29 - 40cm mit Bügel, ERKA, Bad Tölz
 - c. Oberarmmanschette groß bei Oberarmumfang 38 - 50cm ohne Bügel, ERKA, Bad Tölz
4. Maßband, enverdis Medical Solutions
5. Tischthermometer

3.9.2 Durchführung der Gefäßsteifigkeitsmessung

Die Befugnis zur Durchführung der Messung entspricht dem der FMD/FMC Messung, die zuvor bereits erläutert wurde.

Vor Beginn der Vorbereitung und Durchführung der Messung wird der PC so positioniert, dass der Untersuchende über die gesamte Prozedur freie Sicht auf den Bildschirm hat, dieser jedoch vom zu Untersuchenden abgeschirmt wird. Um das faltenfreie Anbringen der Manschette am linken Oberarm zu ermöglichen wird der Oberkörper, falls nötig, entkleidet. Der Proband nimmt anschließend eine entspannte, waagrecht, liegende Position ein, wobei

explizit auf eine entspannte Lage des linken Arms zu achten ist. Um einem falsch hohen oder falsch niedrigen ermittelten Wert vorzubeugen, ist die Wahl der passenden Manschettengröße notwendig. Dabei ist dies vom Oberarmumfang des Probanden abhängig. Bei einem Oberarmumfang von bis zu 37cm wird die normale Manschette und bei einem Umfang ab 38cm die große Manschette gewählt. Der Umfang des Oberarms wird dabei mit Hilfe eines Maßbands ermittelt. Nun wird die untere Kante der apneumatischen Manschette circa 2,5cm oberhalb der Ellenbeuge angelegt. Dabei ist darauf zu achten, dass sich diese auf Herzhöhe befindet. Der auf der Manschette rot markierte Pfeil wird über die A. brachialis an der Innenseite des Arms positioniert. Der freiliegend, knickfreie Manschettenschlauch läuft dabei gerade und in einer Linie zum Mittelfinger zu. Die Handinnenfläche zeigt stets nach oben. Schließlich ist die Manschette mit dem Gerät zu konnektieren. ID, Vorname, Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Körpergröße und -gewicht sind in das Programm einzutragen. Zudem ist die Jugulum-Symphysen Strecke zu ermitteln und einzugeben. Dafür wird mit einem Maßband die Strecke vom Jugulum (die Grube zwischen beiden Schlüsselbeinen/oberes Ende des Brustbeins) bis zur Symphyse (Bereich an der sich das linke und das rechts Schambein berühren), direkt auf der Körperoberfläche, gemessen. Es ist explizit zu erwähnen, dass bei jedem Patienten dieselbe Messmethode verwendet werden muss, um vergleichbare Daten zu erhalten.

Die Messung beginnt nach fünfminütiger Ruhezeit in einer liegenden und für den Probanden angenehmen Position. Der Proband ist nun darüber aufzuklären, sich während der gesamten Aufnahme nicht zu bewegen, zu sprechen oder zu husten. Nacheinander wird der systolische, diastolische sowie suprasystolische Blutdruck automatisch gemessen. Die Aufnahme wird direkt nach der Messung geprüft und bei einer schlechten Signalqualität wiederholt. Am Ende wird die Manschette entlüftet und vom Oberarm entfernt. Die Pulswellen am linken Oberarm werden mittels der angelegten Blutdruckmanschette oszillometrisch erfasst.

Alle ermittelten Messwerte sind Originaldaten, die entsprechend der „Note for Good Clinical Practice“ aufzubewahren sind. Die Messergebnisse werden im eCRF dokumentiert.

3.10 Auswertung der Gefäßsteifigkeitsmessung

Die vom System ermittelten Werte werden mit den angegebenen Probandeninformationen automatisch verrechnet und analysiert (u.a. findet eine Transferfunktion statt), um daraus die gewünschten Daten zu generieren. Neben dem brachialen und aortalen Alx werden die Parameter BP (Blutdruck) (systolisch, diastolisch, suprasystolisch), MAP (mittlere arterielle Druck) sowie die cfPWV erhoben. Für unsere spätere Analyse wird der brachiale Alx sowie dessen auf 75 Herzschlägen/Minute normierter Alx verwendet. Für die Messergebnisse bedarf es keinerlei zusätzlicher manueller Auswertung oder eines zusätzlichen Programms zur Analyse der Daten.

3.11 Auswertung weiterer genutzter Variablen

Beispiele zur Auswertung genutzter Variablen:

Medikamente

Es erfolgt eine Medikamenten-Anamnese des Probanden mittels Fragebogens. Die Pharmazentralnummern (PZN) werden eingescannt. Die Wirkstoffe werden in eine amtliche Klassifikation für pharmakologische Wirkstoffe, der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikation (ATC-Klassifikation), codiert.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Die Probanden werden im Rahmen der Baseline Untersuchung auf kardiovaskuläre Risikofaktoren (CVRF) gescreent.

Hypertonie:

Mittelwert systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg oder Mittelwert diastolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg oder bei Bejahung folgender Frage „Haben Sie in letzten 2 Wochen Medikamente gegen hohen/erhöhten Blutdruck eingenommen?“.

Diabetes mellitus:

HbA1c $\geq 6,5\%$ oder Einnahme von ATC a10 (Antidiabetika) oder ärztlich diagnostizierter Diabetes mellitus laut CAPI.

Dyslipidämie:

LDL/HDL $>3,5$ mmol/l oder Triglyceride >150 mg/dl bei Nüchternheit ≥ 8 Stunden oder Einnahme von ATC c10 (Lipidsenker) oder ärztlich diagnostizierte Fettstoffwechselstörung laut CAPI.

Nikotinabusus:

Erfragung mittels eines vorgegeben Fragebogens.

Familienanamnese:

Myokardinfarkt/Schlaganfall bei weiblichen Eltern/Geschwistern/Kindern ≤ 65 Jahre

Myokardinfarkt/Schlaganfall bei männlichen Eltern/Geschwistern/Kindern ≤ 60 Jahre

Komorbiditäten

Die Komorbiditäten werden im Interview strukturiert erfragt.

Outcome

Das Outcome wird durch die weiteren Follow-ups erfragt. Im Falle eines Versterbens werden die Informationen über das Einwohnermeldeamt und das Mortalitätsregister Rheinland-Pfalz eingeholt. Zudem werden beispielsweise die dazugehörige Sterbeurkunde, Krankenakte, Arztbriefe sowie ICD-Codes (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) der Diagnose angefordert (120).

3.12 Die statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mittels R Version 3.5.3 (2019-03-11). Kontinuierliche Variablen wurden durch den Mittelwert, die Standardabweichung (SD) oder den Median (Q1, Q3) beschrieben, wenn die |Schiefe| > 1 lag. Diskrete Variablen wurden durch relative und absolute Häufigkeiten beschrieben. Der T-Test wurde zur Bestimmung des Mittelwerts sowie der SD durchgeführt. Der U-Test erfolgte für den Median (Q1 / Q3) und der Chi²-Test für dichotome Variablen. Die Korrelationsanalyse erfolgte nach Spearman. Um in Subgruppen der Herzinsuffizienz den Einfluss verschiedener Variablen auf die Parameter der Endothelfunktion zu bestimmen, wurde eine multiple lineare Regressionsanalyse mit mehreren Modellen durchgeführt. Als Signifikanzniveau aller statistischer Berechnungen wurde $p < 0,05$ festgelegt. Die P-Werte wurden als kontinuierliches Maß für die Stärke der statistischen Evidenz interpretiert. Das Konfidenzniveau wurde auf 95% festgelegt. Streudiagramme sowie Box Plots wurden zur Veranschaulichung der Werte erstellt.

4 Ergebnisse

4.1 Die Studienpopulation

In die Analyse wurden alle Patienten der MyoVasc Studie mit einbezogen, deren FMD, FMC und Alx Werte erhoben wurden. Exkludiert wurden die Patienten, deren genannte Werte inkomplett waren, sowie Individuen der Gruppe A oder B der ABCD-Klassifikation der AHA (American Heart Association).

Insgesamt konnten 955 Patienten für die Analyse berücksichtigt werden. Davon sind 678 (71%) Teilnehmer männlich und 277 (29%) weiblich. Die Studienteilnehmer haben ein Alter zwischen 35 und 84 Jahren. Der Median liegt bei 69 Jahren (IQR 61 - 75 Jahre). Bezogen auf die ESC Klassifikation haben 335 eine HFpEF, 228 eine HFmrEF und 198 eine HFrEF. Die Abbildung 10 zeigt die Altersverteilung der Studienpopulation und Tabelle 6 die Verteilung der HF-Phänotypen. Die Abbildung 11 gibt eine Übersicht über die fehlenden Werte.

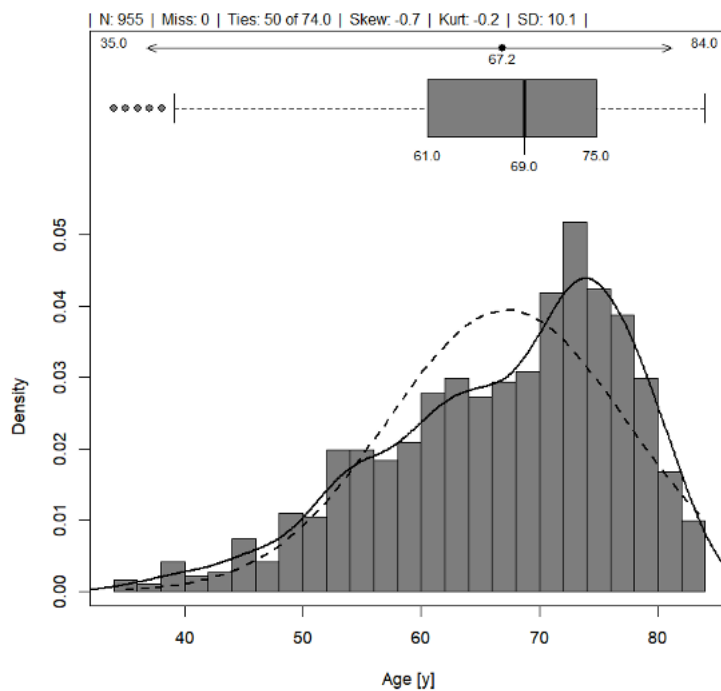


Abbildung 10 Altersverteilung der Studienpopulation

Grundlegende Merkmale	Gesamt (761)	HFpEF (335)	HFmrEF (228)	HFrEF (198)	p-Wert
Geschlecht (Frau)	28.3% (215)	41.8% (140)	21.1% (48)	13.6% (27)	<0.0001
Alter [a]	67.8±10.1	70.7±8.4	65.7±10.7	65.2±10.9	<0.0001

Tabelle 6 Verteilung der Studienpopulation stratifiziert nach der ESC Klassifikation

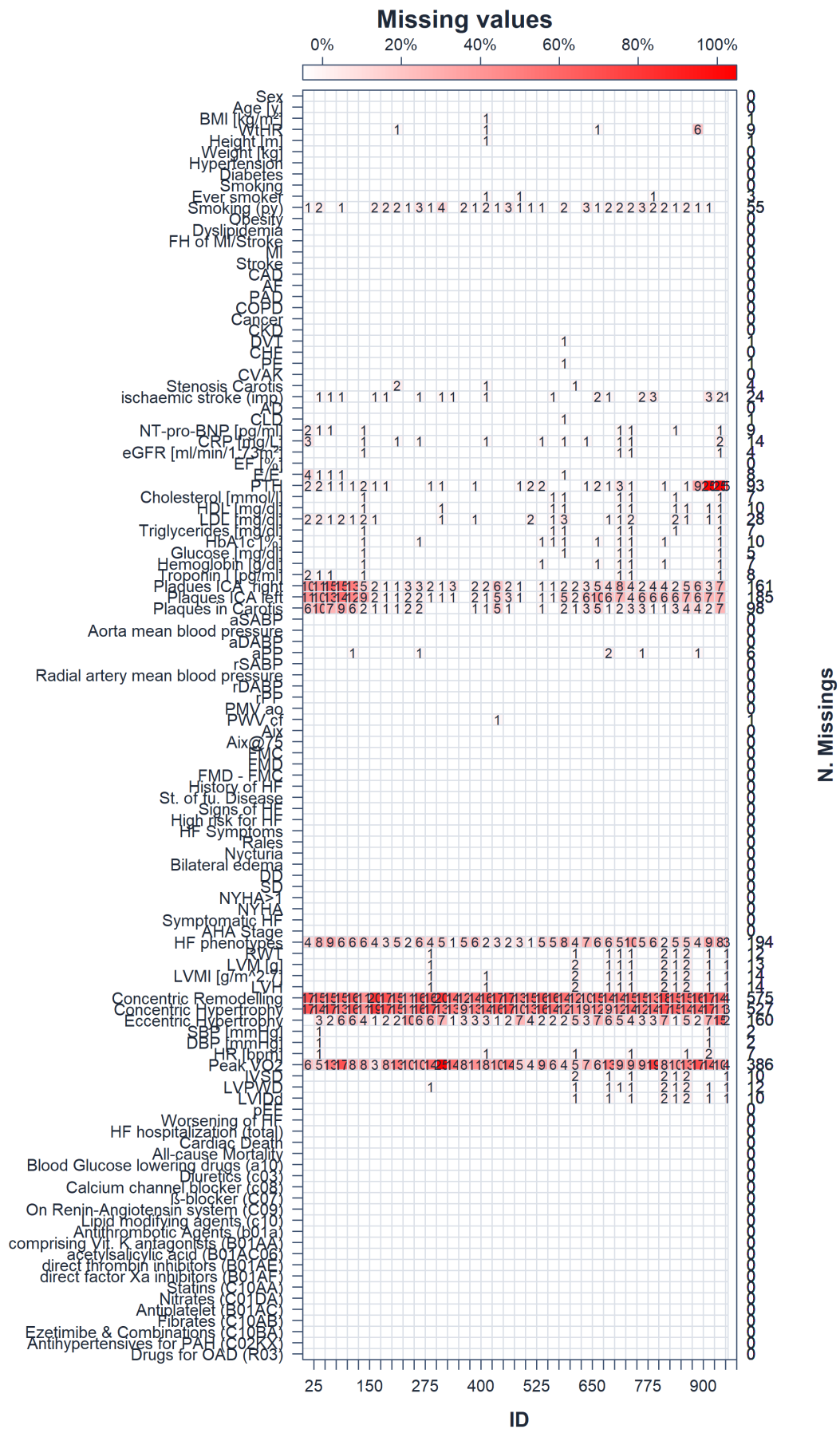


Abbildung 11 Übersicht der fehlenden Werte der Studienpopulation

Arterielle Gefäßsteifigkeit:	Gesamt (955)	Männer (678)	Frauen (277)	p-Wert
Alx	24.57±12.88	22.21±12.70	30.32±11.43	<0.0001
Alx@75	26.35±14.09	23.90±13.96	32.36±12.55	<0.0001

Endothelfunktion	Gesamt (955)	Männer (678)	Frauen (277)	p-Wert
FMC	-1.05±4.04	-1.20±4.00	-0.70±4.15	0.088
FMD	6.26±4.14	5.85±4.02	7.26±4.27	<0.0001
FMD - FMC	6.48 (3.96/9.73)	6.33 (3.72/9.21)	7.01 (4.41/10.51)	0.0035

Tabelle 7 Geschlechtsspezifische Charakteristika der Studienpopulation in Bezug auf die Parameter der art. Gefäßsteifigkeit und Endothelfunktion

Die Tabelle 7 zeigt den geschlechtsspezifischen Mittelwert und Median in Bezug auf Variablen der art. Gefäßsteifigkeit und der Endothelfunktion. Der Alx sowie der um 75 Herzschläge/Min (Alx@75) normierte Augmentationsindex ist bei Frauen signifikant höher als bei Männern (30,32% vs. 22,21% und 32,36% vs. 23,90%, p <0,0001). Die FMC zeigte geschlechtsspezifisch keinen signifikanten Unterschied. Frauen haben im Vergleich zu Männern eine höhere FMD (7,26% vs. 5,85%, p <0,0001) sowie einen höheren zusammengesetzten Endpunkt (7,01% vs. 6,33%. p 0,0035).

4.2 Die Korrelation zwischen den Parametern der Endothelfunktion und der arteriellen Gefäßsteifigkeit

	Alx	Alx@75	FMC	FMD	FMD - FMC
Alx	1.00	0.99	0.066	0.048	0.018
Alx@75	0.99	1.0	0.068	0.038	0.0064
FMC	0.066	0.068	1.00	0.33	-0.49
FMD	0.048	0.038	0.33	1.0	0.58
FMD - FMC	0.018	0.0064	-0.49	0.58	1.0

Tabelle 8 Spearman Korrelation der gesamten Studienpopulation zwischen den Parametern der Endothelfunktion und der arteriellen Gefäßsteifigkeit

Betrachtet man die gesamte Studienpopulation in der Tabelle 8, so ist keine Korrelation nach Spearman zwischen den Parametern der Endothelfunktion und der arteriellen Gefäßsteifigkeit zu erkennen.

	AIx	AIx@75	FMC	FMD	FMD - FMC
AIx	1.0	1.00	0.063	0.0065	-0.030
AIx@75	1.00	1.0	0.066	-0.0017	-0.038
FMC	0.063	0.066	1.0	0.33	-0.50
FMD	0.0065	-0.0017	0.33	1.0	0.56
FMD - FMC	-0.030	-0.038	-0.50	0.56	1.0

Tabelle 9 Spearman Korrelation der männlichen Studienpopulation zwischen den Parametern der Endothelfunktion und der arteriellen Gefäßsteifigkeit

	AIx	AIx@75	FMC	FMD	FMD - FMC
AIx	1.0	0.98	0.029	-0.018	0.0075
AIx@75	0.98	1.00	0.027	-0.026	-0.0028
FMC	0.029	0.027	1.0	0.29	-0.50
FMD	-0.018	-0.026	0.29	1.0	0.60
FMD - FMC	0.0075	-0.0028	-0.50	0.60	1.0

Tabelle 10 Spearman Korrelation der weiblichen Studienpopulation zwischen den Parametern der Endothelfunktion und der arteriellen Gefäßsteifigkeit

Betrachtet man die Daten geschlechtsspezifisch (Tabelle 9, Tabelle 10), so lässt sich sowohl bei den Männern, wie auch bei den Frauen keine Korrelation zwischen den Parametern der Endothelfunktion sowie der arteriellen Gefäßsteifigkeit erkennen.

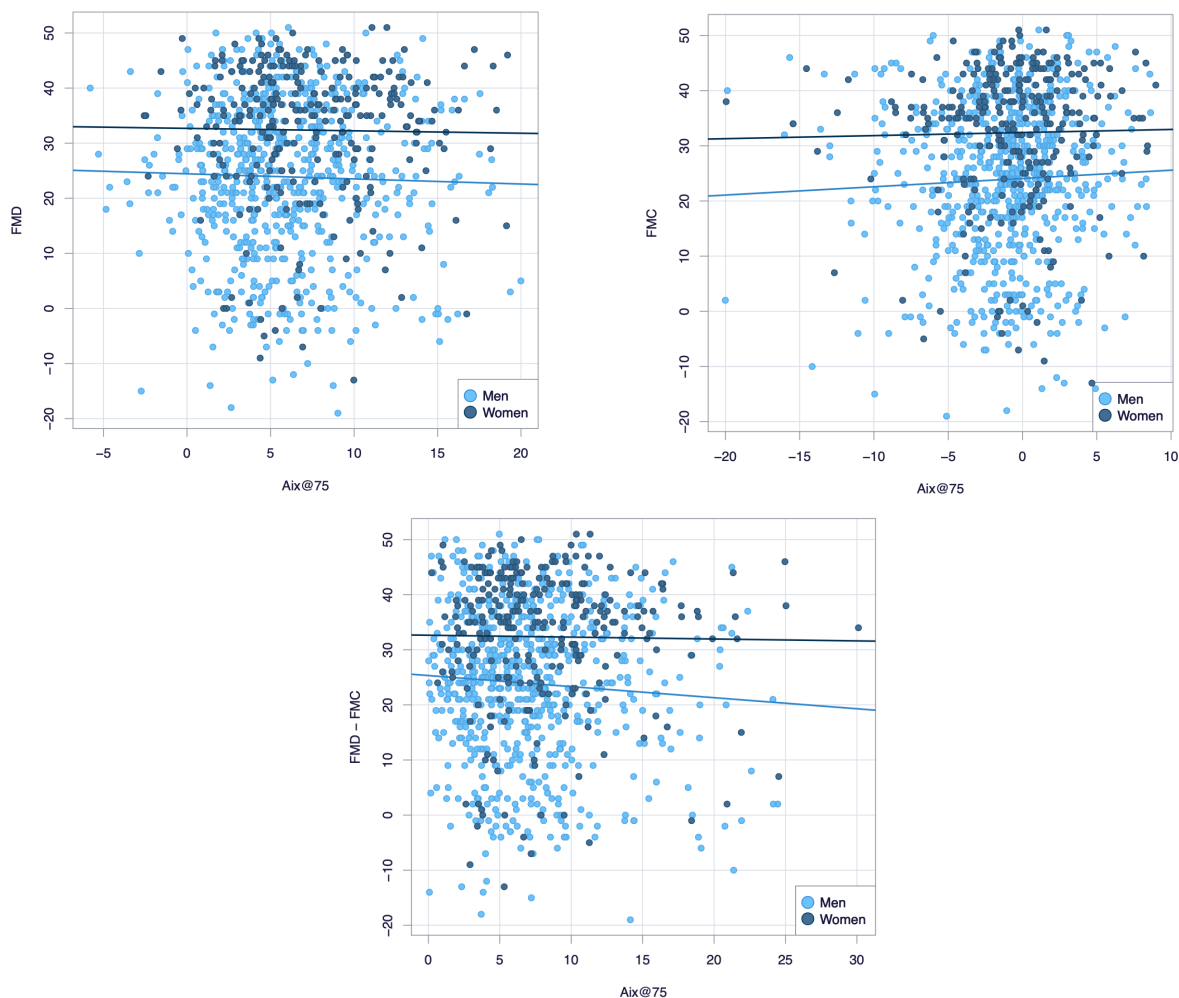


Abbildung 12 Der geschlechtsspezifische Zusammenhang zwischen Aix@75 und den Parametern der Endothelfunktion

Men = Männer, Women = Frauen

Die aufgeführten Streudiagramme in der Abbildung 12 zeigen ebenfalls, dass keine geschlechtsabhängige Korrelation zwischen dem Aix@75 und den Parametern der Endothelfunktion vorhanden ist. Ebenso ist kein großer Unterschied zwischen den Geschlechtern selbst zu erkennen. Aus diesem Grund wurde entschieden, die Assoziation hinsichtlich der Herzinsuffizienz-Subgruppen geschlechtsunabhängig zu untersuchen. Die nachfolgenden Tabellen stellen diese Ergebnisse dar.

	Aix	Aix@75	FMC	FMD	FMD - FMC
Aix	1.0	0.99	0.054	0.051	0.042
Aix@75	0.99	1.0	0.052	0.031	0.021
FMC	0.054	0.052	1.0	0.39	-0.49
FMD	0.051	0.031	0.39	1.0	0.51
FMD - FMC	0.042	0.021	-0.49	0.51	1.0

Tabelle 11 Spearman Korrelation der HFpEF Kohorte zwischen den Parametern der Endothelfunktion und der arteriellen Gefäßsteifigkeit

	Alx	Alx@75	FMC	FMD	FMD - FMC
Alx	1.0	0.99	0.0042	0.045	0.051
Alx@75	0.99	1.00	0.0053	0.041	0.047
FMC	0.0042	0.0053	1.0	0.36	-0.55
FMD	0.045	0.041	0.36	1.0	0.50
FMD - FMC	0.051	0.047	-0.55	0.50	1.0

Tabelle 12 Spearman Korrelation der HFmrEF Kohorte zwischen den Parametern der Endothelfunktion und der arteriellen Gefäßsteifigkeit

	Alx	Alx@75	FMC	FMD	FMD - FMC
Alx	1.0	1.00	0.19	0.045	-0.10
Alx@75	1.00	1.0	0.19	0.046	-0.10
FMC	0.19	0.19	1.0	0.18	-0.49
FMD	0.045	0.046	0.18	1.0	0.70
FMD - FMC	-0.10	-0.10	-0.49	0.70	1.0

Tabelle 13 Spearman Korrelation der HFrEF Kohorte zwischen den Parametern der Endothelfunktion und der arteriellen Gefäßsteifigkeit

Bezogen auf die jeweiligen Subgruppen der Herzinsuffizienz (HFpEF, HFmrEF, HFrEF) lassen sich zwischen den Parametern der Endothelfunktion sowie der arteriellen Gefäßsteifigkeit keine Korrelation nach Spearman erkennen. (Tabelle 11, Tabelle 12, Tabelle 13)

Die Spearman Korrelation wurde ebenso für weitere Phänotypen der Herzinsuffizienz (pEF, rEF, NYHA =1, NYHA >1) sowie für Patienten mit und ohne atherosklerotische Krankheit durchgeführt. Auch in den jeweiligen Patientenkohorten konnte keine Korrelation zwischen den Parametern der Endothelfunktion und der arteriellen Gefäßsteifigkeit gefunden werden (Ergebnisse sind hier nicht aufgeführt).

4.3 Parameter der arteriellen Gefäßsteifigkeit und Endothelfunktion stratifiziert nach den Subgruppen der Herzinsuffizienz

	HF Phänotypen:	Mittelwert (SD)	Median (Q1, Q3)	Schiefe	N	5% Perzentile	95% Perzentile	Reichweite
Alx	HFpEF	26.9 (12.3)	29.0 (21.0/36.0)	-1.03	335	2.10	42.9	-18 – 46.0

	HFmrE	24.4	26.0	-0.512	228	2.00	42.0	-13 –
	F	(12.2)	(17.0/33.6)					44.0
	HFrEF	17.7	20.0	-0.0789	198	-4.00	40.0	-14 –
		(14.5)	(3.92/30.0)					45.0
	Total	23.8	26.0	-0.629	761	-1.00	42.0	-18.0 –
		(13.4)	(16.0/34.0)					46.0
Alx@75	HFpEF	28.7	31.0	-0.916	335	3.00	47.0	-19.00
		(13.4)	(21.2/38.8)					– 51.0
	HFmrE	26.0	27.0	-0.415	228	2.00	45.2	-15.0 –
	F	(13.3)	(17.0/36.0)					50.0
	HFrEF	19.1	20.0	-0.0401	198	-4.00	44.0	-18.0 –
		(15.9)	(3.92/32.0)					50.0
	Total	25.4	27.0	-0.551	761	-1.00	46.0	-19.0 –
		(14.6)	(17.0/37.0)					51.0
FMC	HFpEF	-0.764	-0.378	-0.849	335	-8.01	5.92	-19.9 –
		(4.25)	(-2.84/1.60)					8.38
	HFmrE	-1,21	-0.623	-0.721	228	-8.96	4.35	-16.0 –
	F	(3.96)	(-3.27/1.37)					8.58
	HFrEF	-0.977	-0.835	-0.307	198	-7.23	4.60	-12.7 -
		(3.59)	(-3.06/1.30)					- 8.42
	Total	-0.952	-0.633	-0.705	761	-8.03	5.15	-19.9 -
		(4.00)	(-3.05/1.45)					- 8.58
FMD	HFpEF	6.34	5.61	0.548	335	0.497	14.3	-5.79 –
		(4.20)	(3.55/8.94)					19.1
	HFmrE	5.40	5.35	0.264	228	-0.0559	11.7	-3.42 –
	F	(3.59)	(2.96/7.58)					16.2
	HFrEF	7.05	6.52	0.577	198	1.57	15.0	-4.85 –
		(4.24)	(3.92/9.71)					20.0
	Total	6.24	5.64	0.540	761	0.513	14.1	-5.79 –
		(4.08)	(3.48/8.62)					20.0
FMD- FMC	HFpEF	7.19	6.22	1.00	335	1.33	16.0	0.0740
		(4.56)	(3.78/9.62)					– 25.0
	HFmrE	6.67	5.73	0.947	228	1.19	14.8	0.0961
	F	(4.23)	(3.31/9.16)					– 21.6
	HFrEF	8.10	7.33	1.26	198	1.89	19.1	0.0573
		(5.12)	(4.42/9.66)					– 25.0
	Total	7.27	6.31	1.12	761	1.38	16.5	0.0573
		(4.64)	(3.84/9.52)					-- 25.0

Tabelle 14 Assoziation der Parametern der arteriellen Gefäßsteifigkeit und Endothelfunktion in Bezug auf die Subgruppen der Herzinsuffizienz

Die Tabelle 14 stellt die Assoziation von Parametern der arteriellen Gefäßsteifigkeit und der Endothelfunktion in Bezug auf Subgruppen der Herzinsuffizienz dar. Sowohl beim Alx, wie auch bei Alx@75 lässt sich mit sinkender EF der Subgruppen auch eine Abnahme des Mittelwerts sowie des Medians erkennen. Der Mittelwert, sowie Median der FMD und der gemeinsame Endpunkt sind in der Gruppe der HFpEF höher als in der HFmrEF-Kohorte. Beide Parameter steigen in der HFrEF-Gruppe wieder an. Eine ähnliche Veränderung lässt sich im Mittelwert des FMC erkennen. Der Median der FMC nimmt dagegen in der HFrEF-Gruppe weiterhin ab.

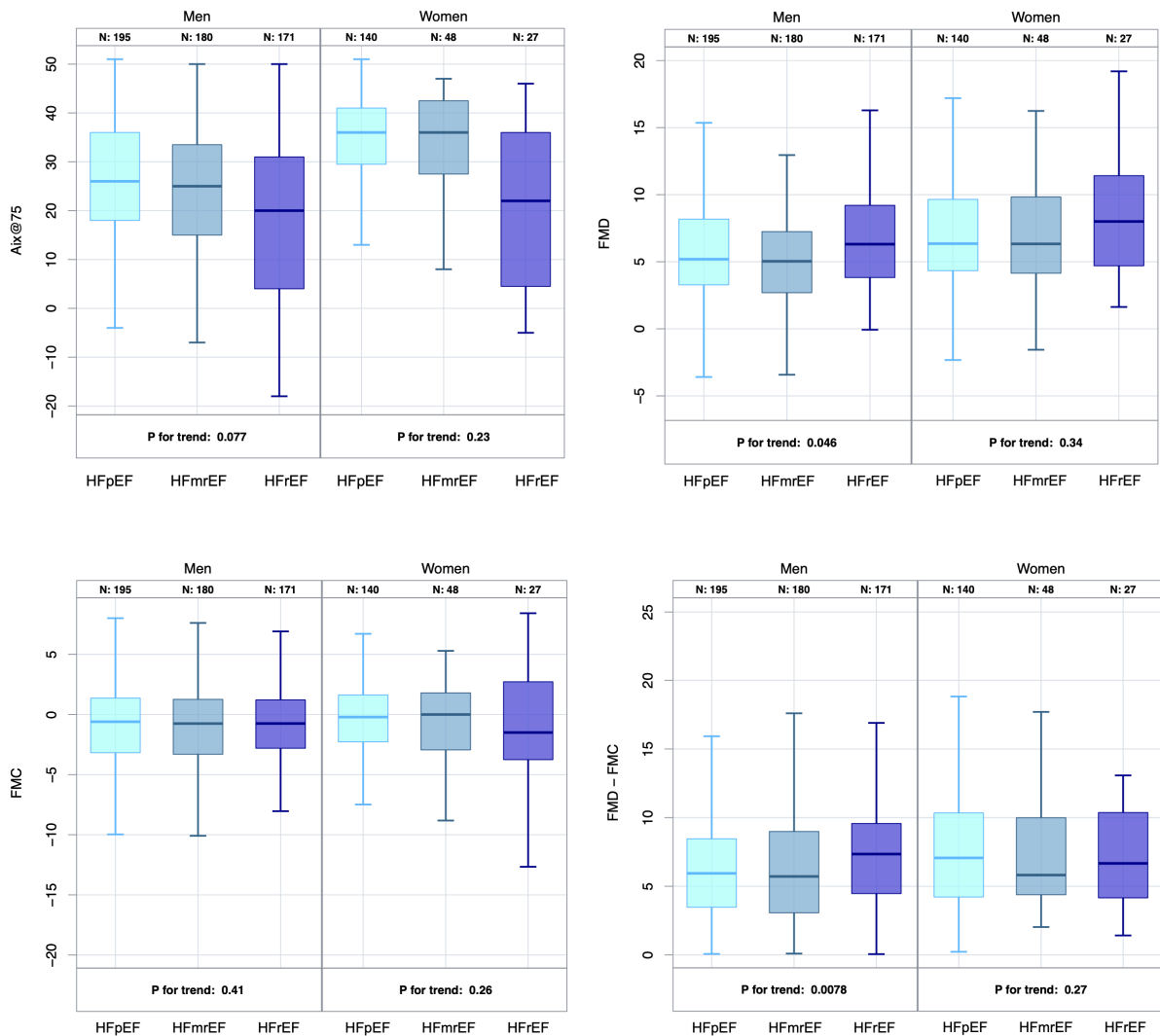


Abbildung 13 Die geschlechtsspezifische Verteilung des Alx@75, der FMD, FMC und FMD-FMC in den Subgruppen der Herzinsuffizienz

Men = Männer, Women = Frauen

Die Box Plots der Abbildung 13 zeigen jeweils die geschlechtsspezifische Verteilung des Parameters Alx@75, FMD, FMC sowie FMD-FMC in den verschiedenen Subgruppen der Herzinsuffizienz. Dabei ist lediglich die Verteilung der FMD sowie des zusammengesetzten Endpunkts in Bezug zur HF-Gruppierung bei den Männern signifikant.

4.4 Der Einfluss von Faktoren auf die Assoziation zwischen Alx@75 und Endothelfunktionsparametern in Subgruppen der Herzinsuffizienz

Um den möglichen Einfluss verschiedener Variablen zu identifizieren, erfolgte eine multiple lineare Regression. In 4 Modellen wurden schrittweise zu den Basischarakteristiken mögliche Kovarianten aus dem Bereich kardiovaskuläre Risikofaktoren, Komorbiditäten sowie Medikamente hinzugefügt und analysiert (nachfolgend nicht dargestellt). In dieser Arbeit wird lediglich der Zusammenhang mit Adjustierung für Geschlecht und Alter dargestellt. Die abhängige Variable ist jeweils die FMD, FMC sowie der zusammengesetzte Endpunkt (FMD-FMC). Die multiple lineare Regression wurde jeweils für die einzelnen Subgruppen der Herzinsuffizienz (HFpEF, HFmrEF und HFrEF) durchgeführt.

4.4.1 Der Zusammenhang zwischen Alx@75 und Endothelfunktionsparametern unter Berücksichtigung von Kovarianten bei HFpEF Patienten

	R ²	N	Schätzung	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
FMD	0.03291	335				
Alx@75			-0.00623	-0.0423	0.0299	0.74
Geschlecht (Frau)			1.65	0.247	3.05	0.022
Alter [10a]			-0.316	-0.884	0.252	0.28

Tabelle 15 Der Einfluss von Faktoren auf die Assoziation zwischen Alx@75 und FMD bei HFpEF Patienten

In der Tabelle 15 lässt sich bei HFpEF Patienten kein signifikanter Einfluss von Alx@75 auf die FMD erkennen. Wohingegen ein signifikanter Einfluss des weiblichen Geschlechts ($p=0,022$) auf die FMD zu sehen ist.

	R ²	N	Schätzung	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
FMC	0.01778	335				
Alx@75			-0.0105	-0.0473	0.0264	0.58
Geschlecht (Frau)			-0.0429	-1.48	1.39	0.95
Alter [10a]			0.560	-0.0190	1.14	0.059

Tabelle 16 Der Einfluss von Faktoren auf die Assoziation zwischen Alx@75 und FMC bei HFpEF Patienten

In der Tabelle 16 lässt sich ebenso kein signifikanter Einfluss von Alx@75 auf die FMC erkennen. Bezüglich des Geschlechts kann, im Vergleich zur FMD, kein signifikanter Einfluss auf die FMC gesehen werden.

	R ²	N	Schätzung	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
FMD – FMC	0.0512	335				
Alx@75			0.00737	-0.0314	0.0462	0.71
Geschlecht (Frau)			1.65	0.144	3.16	0.033
Alter [10a]			-0.943	-1.55	-0.333	0.0026

Tabelle 17 Der Einfluss von Faktoren auf die Assoziation zwischen Alx@75 und dem zusammengesetzten Endpunkt bei HFpEF Patienten

Die Tabelle 17 zeigt keinen signifikanten Einfluss von Alx@75 auf den zusammengesetzten Endpunkt (FMD-FMC) bei HFpEF Patienten. Jedoch ist der Einfluss des weiblichen Geschlechts ($p = 0,033$) sowie des Alters ($p = 0,0026$) signifikant.

4.4.2 Der Zusammenhang zwischen Alx@75 und Endothelfunktionsparametern unter Berücksichtigung von Kovarianten bei HFmrEF Patienten

	R ²	N	Schätzung	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
FMD	0.07751	228				
Alx@75			0.0197	-0.0175	0.0568	0.30
Geschlecht (Frau)			2.77	1.28	4.25	<0.001
Alter [10a]			-0.166	-0.639	0.306	0.49

Tabelle 18 Der Einfluss von Faktoren auf die Assoziation zwischen Alx@75 und FMD bei HFmrEF Patienten

Die multiple lineare Regression zeigt in der Tabelle 18 keine signifikante Assoziation zwischen Alx@75 und FMD in der HFmrEF Kohorte. Wohingegen ein signifikanter Einfluss des weiblichen Geschlechts ($p = <0,001$) zu erkennen.

	R ²	N	Schätzung	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
FMC	0.01902	228				
Alx@75			-0.0181	-0.0603	0.0241	0.40
Geschlecht (Frau)			0.814	-0.872	2.50	0.35
Alter [10a]			0.334	-0.203	0.871	0.22

Tabelle 19 Der Einfluss von Faktoren auf die Assoziation zwischen Alx@75 und FMC bei HFmrEF Patienten

In der HFmrEF Kohorte war ebenfalls keine signifikante Assoziation zwischen Alx@75 und FMC zu erkennen (Tabelle 19). Das Geschlecht hat hier, im Vergleich zur FMD, keinen signifikanten Einfluss.

	R ²	N	Schätzung	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
FMD – FMC	0.06354	228				
Alx@75			0.0335	-0.0105	0.0775	0.14
Geschlecht (Frau)			2.08	0.319	3.84	0.021
Alter [10a]			-0.470	-1.03	0.0906	0.10

Tabelle 20 Der Einfluss von Faktoren auf die Assoziation zwischen Alx@75 und dem zusammengesetzten Endpunkt bei HFmrEF Patienten

Die obige Tabelle zeigt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Alx@75 und dem zusammengesetzten Endpunkt. Jedoch ist ein signifikanter Einfluss des weiblichen Geschlechts ($p = 0,021$) auf den zusammengesetzten Endpunkt zu sehen.

4.4.3 Der Zusammenhang zwischen Alx@75 und Endothelfunktionsparametern unter Berücksichtigung von Kovarianten bei HFrfEF Patienten

	R ²	N	Schätzung	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
FMD	0.01998	197				
Alx@75			0.0137	-0.0257	0.0528	0.50
Geschlecht (Frau)			1.53	-0.500	3.55	0.14
Alter [10a]			-0.310	-0.880	0.260	0.29

Tabelle 21 Der Einfluss von Faktoren auf die Assoziation zwischen Alx@75 und FMD bei HFrfEF Patienten

Die Tabelle 21 zeigt keinen Einfluss des Alx@75 auf die FMD in der HFrfEF Population. Die Variable „weibliches Geschlecht“ wie auch das Alter zeigen ebenso keinen signifikanten Einfluss.

	R ²	N	Schätzung	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
FMC	0.09156	197				
Alx@75			0.0297	-0.00238	0.0617	0.071
Geschlecht (Frau)			0.0656	-1.59	1.72	0.94
Alter [10a]			0.791	0.326	1.26	0.0010

Tabelle 22 Der Einfluss von Faktoren auf die Assoziation zwischen Alx@75 und FMC bei HFrfEF Patienten

In der Tabelle 22 lässt sich kein signifikanter Einfluss des Alx@75 auf die FMC erkennen. Lediglich das Alter ($p = 0,0010$) zeigt einen signifikanten Einfluss.

	R ²	N	Schätzung	L 95% CI	U 95% CI	p-Wert
FMD – FMC	0.07324	197				
Alx@75			-0.0163	-0.0624	0.0298	0.49
Geschlecht (Frau)			1.55	-0.830	3.93	0.20
Alter [10a]			-1.07	-1.74	-0.397	0.0021

Tabelle 23 Der Einfluss von Faktoren auf die Assoziation zwischen Alx@75 und dem zusammengesetzten Endpunkt bei HFrEF Patienten

Die Tabelle 23 zeigt keinen signifikanten Einfluss zwischen Alx@75 und dem zusammengesetzten Endpunkt in der HFrEF Kohorte. Jedoch lässt sich auch hier ein signifikanter Einfluss des Alters ($p = 0,0021$) erkennen.

Eine multiple lineare Regression wurde ebenfalls für eine weitere Subgruppen der Herzinsuffizienz durchgeführt. Dabei handelt es sich um Patienten-Kohorten, die jeweils der C- und D-Gruppe der ABCD-Klassifikation der American Heart Association (AHA) zugeteilt wurden. Ebenso konnte in dieser Analyse kein signifikanter Einfluss von Alx@75 auf die jeweiligen Parameter der Endothelfunktion gefunden werden.

5 Diskussion

Wir untersuchten in unserer Studie den möglichen Zusammenhang zwischen Endothelfunktion und der arteriellen Gefäßsteifigkeit. Dafür wurde die radiale flussvermittelte Dilatation (FMD) und Konstriktion (FMC) sowie der zusammengesetzte Endpunkt (FMD-FMC) zur Beschreibung der Endothelfunktion ermittelt. Die arterielle Gefäßsteifigkeit wurde durch den brachialen Augmentationsindex (Alx) bzw. den auf 75 Herzschlägen/Minute normierten Augmentationsindex (Alx@75) ausgedrückt. Untersucht wurden explizit herzinsuffiziente Patienten, die mittels ESC Klassifikation, aufgrund ihrer linksventrikulären Ejektionsfraktion, den drei Subgruppen (HFpEF, HFmrEF, HFrEF) eingeteilt wurden. Ebenso wurde der Einfluss auf die Endothelfunktionsparametern unter Berücksichtigung von Kovarianten (Geschlecht und Alter) in den verschiedenen Subgruppen untersucht.

Durch die MyoVasc Studie der Universitätsmedizin Mainz konnten wir insgesamt 955 Probanden in die Analyse miteinbeziehen und dadurch unsere Ergebnisse durch eine große Studienpopulation bestätigen.

5.1 Basischarakteristika der Studienpopulation

Betrachtet man die Subgruppen der Herzinsuffizienz ist zu erkennen, dass verglichen zu HFpEF Patienten, die HFmrEF und HFrEF Patienten jünger sind (Age[y]: Mean±SD: 70,7±8.4; 65,7±10,7; 65,2±10,9; $p < 0,0001$). Zu einer ähnlichen Verteilung kam ebenso die Analyse der ESC Heart Failure Long-Term Registry von 2017 mit rund 9134 Patienten (126).

Unsere Ergebnisse zeigten, dass Frauen im Vergleich zu Männern einen signifikant höheren Alx wie auch Alx@75 vorweisen (Alx: 30,32% ±11,43% vs. 22,21% ±12,70%; $p < 0,0001$; Alx@75: 32,36% ±12,55% vs. 23,90% ±13,96%; $p < 0,0001$). Der ermittelte Geschlechtsunterschied deckt sich mit vielen Studien, die den Unterschied bereits erkannten. Der Augmentationsindex steht im inversen Zusammenhang zur Körpergröße. Bei größeren Menschen benötigt die Pulswelle länger, um auf eine Impedanzänderung zu stoßen, um dann reflektiert zu werden. Dies ist der Grund, weshalb größere Menschen eine niedrigere Augmentation und damit auch einen niedrigeren Augmentationsindex vorweisen. Da Männer im Durchschnitt größer sind als Frauen, erklärt sich auch der geschlechtsspezifische Unterschied (82, 100). Die Frauen unserer Studienpopulation waren im Durchschnitt 1,62m±0,06m groß, die Männer 1,75m±0,07m (jeweils $p < 0,0001$) (Ergebnis wurde nicht dargestellt). Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch eine Studie von Noon et al. Die signifikanten Resultate zeigten dort zusätzlich, dass der Unterschied in jüngeren Kohorten größer als in Kohorten mit einem Alter >60 Jahren war. Der Alx hat nachweislich eine starke Assoziation zum Alter. Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass sich der geschlechtsspezifische Unterschied im Alter von über 60 Jahren womöglich aufgrund dessen angleicht (127).

Das Geschlecht scheint auch bezüglich der Endothelfunktionsparameter eine Rolle zu spielen. Unsere Ergebnisse zeigen, dass Frauen eine signifikant höhere FMD ($7,26\% \pm 4,27\%$ vs. $5,85\% \pm 4,02\%$; $p < 0,0001$) und FMD-FMC ($7,01\%/4,41\%/10,51\%$ vs. $6,33\%/3,72\%/9,21\%$); $p = 0,0035$) im Vergleich zu den Männern aufwiesen. Dieser geschlechtsspezifische Unterschied ist bereits in mehreren Studien aufgefallen. Eine Studie von 2013 untersuchte 554 Patienten auf ihre geschlechtsspezifische Endothelfunktion. Auch hier zeigte sich, dass Frauen eine höhere FMD hatten. Die Studie unterteilte die Frauen zusätzlich nach ihrem menopausalen Status. Der Unterschied bestand weiterhin nur darin, dass die Differenz der FMD zwischen den postmenopausalen Frauen und den Männern geringer als die zwischen den prämenopausalen Frauen und den Männern ausfiel (128). Die untersuchten Patienten lassen sich nicht gänzlich mit unserer Patientenkohorte vergleichen. Während die Frauen und Männer unserer Studienpopulation im Mittel $67,6 \pm 10,0$ und $67,1 \pm 10,2$ Jahre alt sind (Ergebnisse nicht dargestellt), waren die Frauen und Männer aus der erwähnten Studie im Mittel $40,4 \pm 16,1$ und $44,7 \pm 15,3$ Jahre alt.

Auch zwei weitere große Studien mit jeweils 2265 (129) und 978 (130) Patienten unterstützen unsere Ergebnisse. Jedoch waren die Studienpopulationen auch dort deutlich jünger als unsere. Die große Cardiovascular Health Study (66) mit 2338 Probanden verifizierten ebenfalls unsere Ergebnisse mit einer jedoch im Schnitt älteren Kohorte ($78,3 \pm 4,2$ Jahre).

Bezüglich des zusammengesetzten Endpunkts konnten keine vergleichbaren Ergebnisse gefunden werden.

5.2 Bewertung der Korrelationen zwischen den Parametern der Endothelfunktion und der arteriellen Gefäßsteifigkeit

Bewertung der geschlechtsunabhängigen und geschlechtsabhängigen Korrelationen zwischen den Parametern der Endothelfunktion und der arteriellen Gefäßsteifigkeit

Unsere Analysen ergaben weder eine geschlechtsunabhängige noch eine geschlechtsspezifische Spearman Korrelation zwischen Parametern der Endothelfunktion und dem $Alx/Alx@75$.

Die bereits erwähnte Studie von Soga et al. (54) untersuchte ebenfalls den Zusammenhang zwischen Alx und FMD. Die Ergebnisse der Studie zeigten in der univariaten Analyse eine signifikante Korrelation von Alx und FMD. Die unterschiedlichen Ergebnisse aus unserem Forschungsprojekt und der Soga et al. Studie könnten mehrere Gründe haben.

1. Die jeweiligen Studienpopulationen sind nur schwer zu vergleichen. Während wir Probanden einschlossen, die primär einer HF nach ESC Klassifikation und einer C/D-Gruppe nach AHA zugeteilt wurden, beinhaltete die Studie von Soga et al. 17 gesunde Probanden und 83 mit kardiovaskulären Erkrankungen sowie Risikofaktoren für Atherosklerose. Dort wurden

Patienten mit Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, KHK, Schlaganfall sowie pAVK eingeschlossen. Eine Herzinsuffizienz war keine Voraussetzung für die Inklusion.

2. In der Studie von Soga et al. wurde die A. brachialis als Ort der Messung der FMD gewählt. Wir hingegen ermittelten die FMD an der A. radialis. Eine Studie von Thijssen et al. stellte fest, dass der Baseline-Durchmesser der A. radialis und der A. brachialis signifikant invers mit der FMD-Reaktion korreliert (131). Beide Arterien haben grundsätzlich einen unterschiedlichen Gefäßdurchmesser. Somit lässt sich die ermittelte FMD an verschiedenen Messorten nicht miteinander vergleichen.

3. Unsere Studie ermittelte den Alx mittels oszillometrischem Verfahren über eine Oberarmmanschette an der A. brachialis. Die Studie von Soga et al. erhoben die Werte hingegen mittels Tonometrie am Handgelenk über der A. radialis. Eine Studie von Peng et al. untersuchte die Vergleichbarkeit der Parameter zwischen zwei verschiedenen Methoden. Die Werte wurden dazu mit Hilfe einer oszillometrischen Oberarmmanschette sowie einer radialen tonometrischen Methode ermittelt. Beim Vergleich der ermittelten zentralen Augmentationsindizes beider Methoden, ist eine breite Übereinstimmungsgrenze zu sehen (132). Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich die Parameter der unterschiedlichen Methoden zwischen unserer sowie der Studie von Soga et al. nicht exakt vergleichen lassen. Eine weitere Erkenntnis der Soga et al. Studie zeigte sich in einer schrittweisen multiplen Regressionsanalyse, wobei sich die FMD in der gesamten Studienpopulation als unabhängiger Prädiktor des radialen Alx zeigte. Wir dahingegen wählten die FMD als abhängige Variable und konnten keinen Einfluss von Alx auf die FMD erkennen. Zudem wurden keine vergleichbaren Studien gefunden, die den Einfluss von Alx auf die jeweiligen Endothelfunktionsparameter in den einzelnen Subgruppen der Herzinsuffizienz untersuchten, sodass es uns nicht möglich ist, unsere Ergebnisse diesbezüglich zu verifizieren.

Bewertung der Korrelation zwischen den Parametern der Endothelfunktion und dem Alx/Alx@75 in den Subgruppen der Herzinsuffizienz

Des Weiteren untersuchten wir eine mögliche Korrelation zwischen den Parametern der Endothelfunktion und dem Alx/Alx@75 in den Subgruppen der Herzinsuffizienz. Auch hier waren in den jeweiligen HFpEF-, HFmrEF- und HFrfEF-Gruppen keine Assoziationen zu erkennen. Vergleichbare Studien, die unsere Ergebnisse widerlegen oder stützen, wurden nicht gefunden.

5.3 Bewertung der geschlechtsunabhängigen durchschnittlichen und medianen Verteilung der Parameter in Subgruppen der Herzinsuffizienz

Unsere Studie untersuchte ebenfalls den Mittelwert und Median der jeweiligen Parameter (FMD, FMC, FMD-FMC, Alx und Alx@75) in den einzelnen Subgruppen der Herzinsuffizienz (HFpEF, HFmrEF und HFrfEF). Die Ergebnisse zeigten, dass sowohl der Alx als auch der

Alx@75 mit sinkender EF in den jeweiligen Gruppen abnahm. Die bereits beschriebene Studie von Feola et al. (116) untersuchte ebenfalls der Alx@75 in den selbigen Subgruppen der Herzinsuffizienz. Auch dort war eine Abnahme des Alx@75 mit abnehmender EF zu messen, was unsere Ergebnisse unterstützt. Eine andere bereits beschriebene Studie von Huang et al. untersuchten ebenfalls den Alx in den einzelnen Subgruppen der Herzinsuffizienz. Der Parameter wurde zu Beginn der Krankenhauseinweisung sowie vor der Entlassung ermittelt. Deren Ergebnisse zeigten, dass der Alx in der Gruppe der HFmrEF höher als die in der HFpEF und der wiederum höher als in der HFrEF Kohorte war. Diese Verteilung bestand auch nach der Therapie zum Zeitpunkt der Entlassung (115). Jedoch lassen sich die Werte nicht gänzlich mit unseren Ergebnissen vergleichen. Die Studie von Huang et al. untersuchte tonometrisch den carotiden Alx (nicht auf 75 Schläge pro Minute normiert), während wir den brachialen sowie dessen normierten Alx oszillometrisch ermittelten. Eine mögliche Diskrepanz der Werte wurden aufgrund verschiedener Messmethoden bereits zuvor in der Studie von Peng et al. (132) erläutert. Die Vergleichbarkeit des Alx an unterschiedlich ermittelten Messorten gilt es noch zu prüfen. Die Studie von Segers et al. untersuchte unter anderem genau diesen Sachverhalt. Die Forscher analysierten mitunter die Vergleichbarkeit tonometrisch erhobener Augmentationsindizes an verschiedenen Messorten. Dabei fand man eine signifikante Korrelation von 0,72 zwischen den Indizes der Messorte A. carotis sowie A. radialis (133). Es konnte gezeigt werden, dass Werte, die an unterschiedlichen Arterien erhoben wurden, nicht vollständig miteinander vergleichbar sind. Des Weiteren wurden die Werte in der Studie von Huang et al. bei Patienten ermittelt, die aufgrund einer akuten Herzinsuffizienz stationär aufgenommen worden sind. Zwar befanden sich die Patienten nach der Therapie in einem stabilen Zustand, trotz alledem muss ein möglicher Einfluss des Gesundheitszustandes in Betracht gezogen werden. Unsere Probanden befanden sich zum Zeitpunkt der Messung in einem stabilen Stadium der Herzinsuffizienz.

Unserer Meinung nach ließe sich die abnehmende Tendenz des Alx bei abnehmender EF mit der kompensatorischen Fähigkeit des Herzens erklären. Der reduzierte Blutauswurf bei HFrEF-Patienten führt zu einer kompensatorischen Erhöhung der Herzfrequenz, um die Blutversorgung des Körpers zu gewährleisten. Wie bereits beschrieben korreliert der Alx invers mit der Herzfrequenz (84). Dadurch lässt sich diese Tendenz bezüglich der Ejektionsfraktion möglicherweise erklären. Die Herzfrequenz wurde in unserer Analyse nicht mit einbezogen, weshalb sie hier nicht angegeben werden kann.

Bezüglich des Mittelwerts und des Medians der FMD, FMC und FMD-FMC in den einzelnen Subgruppen der Herzinsuffizienz war kein zusammenhängendes Muster zu erkennen. Sowohl der Mittelwert und Median der FMD als auch der FMD-FMC nahm im Vergleich zur HFpEF-Kohorte in der HFmrEF-Kohorte ab, stieg aber dann wieder in der Gruppe der HFrEF. Gleiches lässt sich beim Mittelwert der FMC beobachten. Lediglich der Median der FMC nahm in den

Subgruppen mit abnehmender EF auch kontinuierlich ab. Ginge man von einer Korrelation von endothelialer Dysfunktion und Grad der Herzinsuffizienz aus, wäre eine abnehmende Tendenz der Parameter-Werte mit abnehmender EF zu erwarten gewesen. Studien, die vergleichbares untersuchten wurden nicht gefunden.

In der bereits beschriebenen Studie von Waku et al. aus dem Jahr 2020 wurde unter anderem der FMD zwischen HFpEF und HFrEF-Kohorten verglichen. Die Studie unterschied die Subgruppen jedoch nach der Ätiologie der Herzinsuffizienz (ischämisch, nicht-ischämisch). Sie stellten einen niedrigeren FMD-Mittelwert bei HFpEF-Patienten verglichen zu denen mit einer HFrEF fest. Die Signifikanz bestand jedoch nur in der Kohorte mit nicht-ischämischer Ätiologie (78). Wir sehen in unseren Ergebnissen ebenfalls einen erniedrigten FMD-Wert in der HFpEF-Gruppe verglichen mit der HFrEF-Gruppe. Jedoch ist unser Ergebnis nicht signifikant ($p = 0,29$). Zudem unterschieden wir unsere Kohorten nicht nach ihrer Ätiologie.

5.4 Der geschlechtsspezifische Einfluss auf die flussvermittelte Dilatation und den zusammengesetzten Endpunkt

In unseren Ergebnissen war ein signifikant geschlechtsspezifischer Einfluss auf die endotheliale Funktion zu erkennen. Dies betraf sowohl die FMD und den zusammengesetzten Endpunkt der HFpEF- (1,65; 95%-KI, 0,247 - 3,05; $p = 0,022$ und 1,65; 95%-KI, 0,144 - 3,16; $p = 0,033$) wie auch der HFmrEF-Gruppe (2,77; 95%-KI, 1,28 - 4,25; $p = <0,001$ und 2,08; 95%-KI; 0,319 – 3,84; 0,021). Ein geschlechtsspezifischer Unterschied war bereits vor Jahren identifiziert worden. In einer großen Studie von 2013 wurden bei 4739 gesunden Probanden die FMD gemessen. Die Forscher betrachteten die FMD dabei differenziert bezüglich des Geschlechts wie auch nach Altersgruppen. Im Mittelwert hatten Frauen eine höhere FMD (5,33%; 95%-KI, 5,15 - 5,51) als Männer (4,29%; 95%-KI, 4,12 - 4,45) ($p < 0,001$). Die FMD schien nicht nur geschlechts- sondern auch altersabhängig zu sein. Laut der Studie haben Frauen in der Altersgruppe von 20 bis 70 Jahren eine höhere FMD (134). Unsere Studienteilnehmer haben ein Alter zwischen dem 35. und 84. Lebensjahr. Im Mittel 65.2 \pm 11.2 Jahre für Frauen und 65.9 \pm 11.1 Jahren für Männer (Ergebnisse nicht dargestellt). Somit ist die Patientenkohorte vergleichbar und würde unser Ergebnis einer geschlechtsabhängigen FMD unterstützen. Der zusammengesetzte Endpunkt wurde in der erwähnten Studie nicht untersucht.

Die nicht bestehende Korrelation zwischen den Endothelfunktionsparametern (FMD, FMC und FMD-FMC) sowie dem $Alx@75$ hat sich geschlechtsspezifisch auch nicht geändert.

5.5 Limitationen

Unsere Studie unterlag gewissen Limitationen. Die bereits beschriebene Untersuchung von Probanden aus dem Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT) analysierten den Alx wie auch die aPWV bezüglich des Alters. Dabei konnte festgestellt werden, dass beide Parameter sich

im Alter unterschiedlich verändern. Bei jüngeren Probanden unter dem 50. Lebensjahr veränderte sich der Alx stärker, wohingegen sich bei älteren Probanden ab dem 50. Lebensjahr eine deutlichere Veränderung in der aPWV zeigte. Die Ergebnisse der Studie lassen darauf schließen, dass der Alx im jüngeren Alter und der aPWV im höheren Alter der empfindlichere Parameter für das Gefäßalter und damit die arterielle Gefäßsteifigkeit darstellen (98). Da unsere Studienpopulation im Mittel ein Alter von 67.2 ± 10.1 Jahren (Ergebnis nicht dargestellt) vorweist, könnte der Alx ein weniger geeigneter Parameter für die arterielle Gefäßsteifigkeit darstellen.

Die mittels hochauflösendem Ultraschall gestützte FMD-Methode ist heutzutage die am weitesten verbreitete Technik zur Endothelfunktionsbestimmung (23, 30, 31). Auch wir haben uns zur Beurteilung der Endothelfunktion für die Methode der FMD entschieden. Trotz allem muss die Methode differenziert bewertet werden. In den Studien wird zur Ermittlung der FMD überwiegend die Arteria brachialis verwendet (25, 123). Aufgrund der zu ermittelnden FMC haben wir uns für die A. radialis entschieden, da diese sich dort präziser bestimmen lässt. Die A. brachialis ist aufgrund ihres größeren Gefäßdurchmesser für diesen Zweck ungeeignet. Studien stellten fest, dass die Ermittlung der endothelialen Parameter an unterschiedlichen Arterien auch unterschiedliche Ergebnisse liefern. Ein Beispiel stellt die folgende Studie von Jazuli und Pyke dar. Ziel beider Wissenschaftler war es, die FMD der ungleich großen A. radialis und A. brachialis bei gleichzusetzendem Scherstress zu untersuchen und zu vergleichen. Es stellte sich heraus, dass die FMD-Reaktion der A. radialis trotz des vergleichbaren Scherstimulus größer als die der A. brachialis ausfiel (135). Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch die Studie von Agewall et al. (136). Eine Studie von Thijssen et al. ergab, dass der Baseline-Durchmesser der A. radialis und brachialis signifikant invers mit der FMD-Reaktion korreliert (131). Die FMD lässt sich somit nicht an unterschiedlich erhobenen Messorten vergleichen. Eine mögliche vorhandene Korrelation könnte gegebenenfalls durch die Wahl einer anderen Arterie identifiziert werden.

Ebenso ist der grundsätzliche Durchmesser der verwendeten Arterie laut Raitakari und Celermajer von Bedeutung. Der ideale Durchmesser für die Methode liegt bei 2,5 - 5,0mm. Bei Gefäßen unter dieser Größe ist es schwieriger, diese präzise abzubilden sowie zu reproduzieren. Zudem würden sich bereits kleinste Veränderungen in einer größeren prozentualen Änderung widerspiegeln (137). Im Vergleich zur größeren A. brachialis könnte der geringere Durchmesser der A. radialis somit tendenziell zu fehlerbehafteten Messungen führen.

Es zeigt sich somit, dass zur idealen Ermittlung der FMD der brachiale arterielle Durchmesser geeigneter wäre, wohingegen sich kleine Veränderungen, wie bei der FMC, prozentual besser in kleineren Arterien widerspiegeln. Aufgrund dessen stellt die Wahl der geeigneten Arterie in Bezug auf die zu ermittelnden Parameter eine Schwierigkeit dar.

Abschließend sollte der Zeitpunkt der erhobenen Parameter diskutiert werden. 2020 stellten Vosseler et al. fest, dass sowohl die FMD wie auch die FMC möglicherweise einem unterschiedlichen zirkadianen Rhythmus unterliegen. Bei einer kleinen Kohorte aus zehn Männern wurden jeweils am selben Tag die Parameter dreimal zu unterschiedlichen Tageszeiten bestimmt. FMD wie auch FMC änderten sich im Laufe des Tages unterschiedlich signifikant (138). Unsere Patienten wurden in einem Zeitraum zwischen 07.15 Uhr und 13.45 Uhr in das Studienzentrum zur Ermittlung der Werte gebeten. Hier wäre ein möglicher Einfluss des zirkadianen Rhythmus auf die Parameter denkbar.

6 Zusammenfassung

Nicht nur in Deutschland, sondern auch weltweit sind Herz-Kreislauf Erkrankungen seit Jahren die führende Todesursache. Die Anzahl der herzinsuffizienten Patienten nimmt in der immer älter werdenden Bevölkerung, bedingt durch eine stetig verbesserte medizinischen Versorgung, im Laufe der Zeit zu. Einen essenziellen Beitrag zur Progredienz der Erkrankung liefert die endotheliale Dysfunktion und die arterielle Gefäßsteifigkeit. Ziel dieser Arbeit war es, einen möglichen Zusammenhang beider Zustände in Subgruppen herzinsuffizienter Patienten zu untersuchen. Es wurden dafür 955 Patienten aus der MyoVasc Studie in die Analyse miteinbezogen. Dabei unterschieden wir zwischen HFpEF-, HFmrEF- und HFrEF-Patienten. Die Endothelfunktion wurde durch die radiale flussvermittelte Dilatation, Konstriktion sowie den zusammengesetzten Endpunkt beider definiert. Der brachiale Augmentationsindex beschrieb die arterielle Gefäßsteifigkeit und konnte mittels oszillometrischem Verfahren ermittelt werden. In unserer Analyse war kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Parametern der Endothelfunktion FMD, FMC, FMD-FMC und dem A_{ix}/A_{ix}@75 in Subgruppen der Herzinsuffizienz zu erkennen. Es war sowohl geschlechtsunabhängig wie auch geschlechtsspezifisch keine Korrelation zu beobachten.

Zukünftige vergleichbare Studien sind erforderlich, um unsere Ergebnisse zu bestätigen oder zu widerlegen, auch um eventuell eine mögliche Korrelation anderer Parameter der endothelialen Dysfunktion sowie der arteriellen Gefäßsteifigkeit zu identifizieren. So ließe sich gegebenenfalls ein prädiktiver Nutzen für kardiovaskuläre Erkrankungen erzielen.

Anhang

Auswertung mittels Splines	
Öffnen Splines (Doppelklick auf Icon)	
File → Import Video/Image	
Datei (Form) auswählen → Öffnen	
Linke obere Ecke anklicken und rechte untere Ecke anklicken	Auswahl des Bildausschnitts, der ausgewertet werden soll
Auf der linken Skala einen Bereich von 0,5cm markieren durch Anklicken (unabhängig davon wo das Gefäß liegt)	0,5cm Skalierung (sollte im Einzelfall auf der Skala keine 0,5cm auswählbar sein, kann man auch 0,4cm auswählen. WICHTIG: Anschließend vor Beginn der Analyse links unten im Bild korrigieren. Beim nächsten Patienten unbedingt auch wieder zurückstellen!)
	Der Film kann jetzt mit Play abgespielt werden (so kann man sehen, ob der Ausschnitt über die ganzen 10 Minuten konstant zu sehen ist)
	Sollte der Ausschnitt nicht gut sein, kann man über „Cropping region“ einen neuen Ausschnitt festlegen
Radius Korrektur auf 1cm	
Bei upper Guide → Automatic klicken	
Dann obere Gefäßgrenze durch klicken links und rechts festlegen	Roter Guide sichtbar
Bei lower Guide → Automatic klicken	
Dann untere Gefäßgrenze durch klicken links und rechts festlegen	Roter Guide sichtbar
ANALYZE klicken	Film läuft automatisch
	Wenn die Guides nicht mehr richtig liegen → STOP klicken → an der unteren Leiste (oder Pfeiltaste) soweit zurück gehen bis zu dem Bild an dem der/ die Guide(s) nicht mehr korrekt anliegen → Korrektur der Lage → ein Bild vor gehen (Pfeiltaste) → rechts oben Clear Following klicken → wieder auf

	ANALYZE (Vorgang kann mehrmals wiederholt werden)
	Wenn der Film fertig ist, können auch einzelne Bereiche neu analysiert werden, indem ein Bereich gelöscht wird (Auswahl „from, to“ → Clear Guides)
	Sollten einzelne Bilder so schlecht sein, dass ein automatisch angelegter Guide die richtige Position nicht hält, kann man in Ausnahmefällen die Guides auch mit „Manual“ selbst anlegen (dann mit 3 Klicks)
Wenn der Film fertig ist auf DIAMETERS klicken → Kurve öffnet sich automatisch	Entscheidend ist, dass der Gefäßanschnitt in allen Bereichen (Basal, Inflation, Peak) der Gleiche ist!!!
BASAL anklicken und den Bereich für die Baseline in der Kurve auswählen (die ersten 60 Sekunden auf der X- Achse)	Sollte ein Teil der ersten 60 Sekunden nicht verwertbar sein, kann man den Bereich auch rauslassen
INFLATION anklicken und den Bereich für die Kompression des Gefäßes in der Kurve auswählen (normalerweise ungefähr zwischen 300 und 360 Sekunden)	
Peak klicken und den gesamten Bereich nach der Öffnung der Manschette (also ab 360 Sekunden) mit zwei Klicks in der Kurve auswählen → der Peak wird automatisch ermittelt	Wichtig: Den Peak anschauen und bewerten (kann auch ein Artefakt sein) → Klick auf „show frame“ (rechts unten) → Klick auf den Peak in der Kurve -> Bild erscheint in klein → ggf. Bilder noch einmal bearbeiten und dann wieder „Diameters“ klicken
	Abschließende Bewertung, ob der Gefäßausschnitt in allen 3 Bereichen der Gleiche ist!!
Zum Speichern Export Data klicken	
Speicherort wählen → Speichern	
WICHTIG: Auch den ausgewerteten Film noch einmal speichern → File → save Frames/Guides. → Speicherort auswählen → Speichern	
Zum Eintragen der Werte in die Tabelle: Excel Datei öffnen → die vier Spalten mit	

den Werten von Basal, Inflation, Custom und Peak markieren und kopieren → Öffnen der Tabelle und Einfügen über rechte Maustaste in der Spalte Base diameter → Inhalte einfügen → transponieren → OK

Tabelle 24 FMD/FMC Auswertung mittels dem Programm Splines

Mit freundlicher Genehmigung aus der Standard Operating Procedure „Endothelfunktionsmessung der A. radialis mit Ultraschall“.

Danksagung

Hiermit möchte ich mich von Herzen bei allen bedanken, die durch ihre Unterstützung zur Entstehung dieser Dissertation beigetragen haben.

Ein ausdrücklicher Dank gilt den Probanden der MyoVasc Studie, die sich die Zeit genommen haben, an der Studie teilzunehmen und so einen wichtigen Beitrag zur Realisierung der Forschungsarbeit geleistet haben.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden für die Unterstützung bedanken. Danke für die dutzenden Gespräche sowie die aufmunternden und motivierenden Worte.

Literaturverzeichnis

1. World-Health-Organization. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet] Letzte Aktualisierung: 11.06.2021. Zitiert am 18.05.2022. URL: [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). 2021 [
2. Statistisches Bundesamt. Todesursachenstatistik 2021: 7 % aller Todesfälle gehen direkt auf COVID-19 zurück [Internet] Letzte Aktualisierung: 16.12.2022. Zitiert am 11.03.2023. URL: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2022/12/PD22_544_23211.html. 2022.
3. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) fKDufT-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG),. Deutscher Herzbericht 2021 [Internet] Letzte Aktualisierung: 09.2022. Zitiert am 11.03.2023. URL: <https://www.herzstiftung.de/system/files/2022-09/DHB21-Herzbericht-2021.pdf>. 2022.
4. Statistisches Bundesamt. Sterbefälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen insgesamt 2021 [Internet] Letzte Aktualisierung: 16.12.2022. Zitiert am 11.03.2023. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/sterbefaelle-herz-kreislauf-erkrankungen-insgesamt.html>. 2022 [
5. Mengden T, Hausberg M, Heiss C, Mitchell A, Nixdorff U, Ott C, et al. Arterielle Gefäßsteifigkeit – Ursachen und Konsequenzen. *Der Kardiologe*. 2016;10(1):38-46.
6. Poredos P, Jezovnik MK. Testing endothelial function and its clinical relevance. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20(1):1-8.
7. Arastéh K, Baenkler H, Bieber C. *Innere Medizin*. Stuttgart: Thieme; 2018. 1532 p.
8. Gerd Herold. *Innere Medizin 2022*. : De Gruyter; 2021.
9. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726.
10. Lüllmann-Rauch R, Asan E. *Taschenlehrbuch Histologie*. Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag; 2019. 781 p.
11. Welsch UK, W.; Deller, T. *Histologie : Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie : das Lehrbuch*. München: Elsevier; 2018. 734 p.
12. AMBOSS GmbH. Name der Abbildung: Wandaufbau einer Arterie vom muskulären Typ, Kapitel: Aufbau und Funktion der Blutgefäße [Kapitel zuletzt aktualisiert am: 31.03.2021; Kapitel zitiert am: 18.05.2022]. Available from: <https://next.amboss.com/de/article/go0FYS#Zd3d4c21d3694d865041fee0a762e639c>. 2021 [
13. Brandes R, Lang F, Schmidt RF. *Physiologie des Menschen [E-Book]*. Berlin: Springer; 2019.
14. Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S. *Physiologie*. Stuttgart; New York: Georg Thieme Verlag; 2018.
15. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288(5789):373-6.
16. Furchgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *Faseb j*. 1989;3(9):2007-18.
17. Vanhoutte PM. How We Learned to Say NO. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(8):1156-60.

18. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1986;315(17):1046-51.
19. Green DJ, Dawson EA, Groenewoud HM, Jones H, Thijssen DH. Is flow-mediated dilation nitric oxide mediated?: A meta-analysis. *Hypertension*. 2014;63(2):376-82.
20. Mullen MJ, Kharbanda RK, Cross J, Donald AE, Taylor M, Vallance P, et al. Heterogenous nature of flow-mediated dilatation in human conduit arteries in vivo: relevance to endothelial dysfunction in hypercholesterolemia. *Circ Res*. 2001;88(2):145-51.
21. Doshi SN, Naka KK, Payne N, Jones CJ, Ashton M, Lewis MJ, et al. Flow-mediated dilatation following wrist and upper arm occlusion in humans: the contribution of nitric oxide. *Clin Sci (Lond)*. 2001;101(6):629-35.
22. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):257-65.
23. Rodriguez-Miguel P, Seigler N, Harris RA. Ultrasound Assessment of Endothelial Function: A Technical Guideline of the Flow-mediated Dilation Test. *J Vis Exp*. 2016(110).
24. Hasdai D, Lerman A. The assessment of endothelial function in the cardiac catheterization laboratory in patients with risk factors for atherosclerotic coronary artery disease. *Herz*. 1999;24(7):544-7.
25. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, Blann A, Boulanger CM, Cockcroft J, et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;18(6):775-89.
26. Gori T, Dragoni S, Lisi M, Di Stolfo G, Sonnati S, Fineschi M, et al. Conduit artery constriction mediated by low flow a novel noninvasive method for the assessment of vascular function. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(20):1953-8.
27. Gradinaru D, Borsa C, Ionescu C, Prada GI. Oxidized LDL and NO synthesis--Biomarkers of endothelial dysfunction and ageing. *Mech Ageing Dev*. 2015;151:101-13.
28. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation*. 2012;126(6):753-67.
29. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340(8828):1111-5.
30. Matsuzawa Y, Kwon TG, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prognostic Value of Flow-Mediated Vasodilation in Brachial Artery and Fingertip Artery for Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(11).
31. Ghiadoni L, Salvetti M, Muiesan ML, Taddei S. Evaluation of endothelial function by flow mediated dilation: methodological issues and clinical importance. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2015;22(1):17-22.
32. Gori T, Grotti S, Dragoni S, Lisi M, Di Stolfo G, Sonnati S, et al. Assessment of vascular function: flow-mediated constriction complements the information of flow-mediated dilatation. *Heart*. 2010;96(2):141-7.

33. Pyke KE, Tschakovsky ME. Peak vs. total reactive hyperemia: which determines the magnitude of flow-mediated dilation? *J Appl Physiol* (1985). 2007;102(4):1510-9.
34. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation*. 1995;91(5):1314-9.
35. Carnevale R, Sciarretta S, Violi F, Nocella C, Loffredo L, Perri L, et al. Acute Impact of Tobacco vs Electronic Cigarette Smoking on Oxidative Stress and Vascular Function. *Chest*. 2016;150(3):606-12.
36. Miyata S, Noda A, Ito Y, Iizuka R, Shimokata K. Smoking acutely impaired endothelial function in healthy college students. *Acta Cardiol*. 2015;70(3):282-5.
37. Papamichael CM, Aznaouridis KA, Karatzis EN, Karatzi KN, Stamatelopoulos KS, Vamvakou G, et al. Effect of coffee on endothelial function in healthy subjects: the role of caffeine. *Clin Sci (Lond)*. 2005;109(1):55-60.
38. Noguchi K, Matsuzaki T, Sakanashi M, Hamadate N, Uchida T, Kina-Tanada M, et al. Effect of caffeine contained in a cup of coffee on microvascular function in healthy subjects. *J Pharmacol Sci*. 2015;127(2):217-22.
39. Oda N, Kajikawa M, Maruhashi T, Iwamoto Y, Kishimoto S, Matsui S, et al. Endothelial function is impaired in relation to alcohol intake even in the case of light alcohol consumption in Asian men; Flow-mediated Dilation Japan (FMD-J) Study. *Int J Cardiol*. 2017;230:523-8.
40. Ashor AW, Lara J, Mathers JC, Siervo M. Effect of vitamin C on endothelial function in health and disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Atherosclerosis*. 2014;235(1):9-20.
41. Padilla J, Harris RA, Fly AD, Rink LD, Wallace JP. The effect of acute exercise on endothelial function following a high-fat meal. *Eur J Appl Physiol*. 2006;98(3):256-62.
42. Maruhashi T, Kajikawa M, Kishimoto S, Matsui S, Hashimoto H, Takaeko Y, et al. Relationships Between Calcium Channel Blockers and Vascular Function Tests. *Am J Hypertens*. 2019;32(7):640-8.
43. Palombo C, Kozakova M. Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: Pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications. *Vascul Pharmacol*. 2016;77:1-7.
44. Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Triantafyllou A, Douma S. Clinical Significance of Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(11):85.
45. Weil BR, Stauffer BL, Greiner JJ, DeSouza CA. Prehypertension is associated with impaired nitric oxide-mediated endothelium-dependent vasodilation in sedentary adults. *Am J Hypertens*. 2011;24(9):976-81.
46. Dharmashankar K, Widlansky ME. Vascular endothelial function and hypertension: insights and directions. *Curr Hypertens Rep*. 2010;12(6):448-55.
47. Li Q, Youn JY, Cai H. Mechanisms and consequences of endothelial nitric oxide synthase dysfunction in hypertension. *J Hypertens*. 2015;33(6):1128-36.
48. Sahebkar A, Pećin I, Tedeschi-Reiner E, Derosa G, Maffioli P, Reiner Ž. Effects of statin therapy on augmentation index as a measure of arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016;212:160-8.
49. Kinlay S, Creager MA, Fukumoto M, Hikita H, Fang JC, Selwyn AP, et al. Endothelium-derived nitric oxide regulates arterial elasticity in human arteries in vivo. *Hypertension*. 2001;38(5):1049-53.
50. Marti CN, Gheorghide M, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Quyyumi AA, Butler J. Endothelial dysfunction, arterial stiffness, and heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(16):1455-69.

51. McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, McDonnell B, Yasmin, Newby DE, et al. Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans. *Hypertension*. 2006;48(4):602-8.
52. Hayward CS, Kraidly M, Webb CM, Collins P. Assessment of endothelial function using peripheral waveform analysis: a clinical application. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(3):521-8.
53. Wilkinson IB, Hall IR, MacCallum H, Mackenzie IS, McEniery CM, van der Arend BJ, et al. Pulse-wave analysis: clinical evaluation of a noninvasive, widely applicable method for assessing endothelial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22(1):147-52.
54. Soga J, Nakamura S, Nishioka K, Umemura T, Jitsuiki D, Hidaka T, et al. Relationship between augmentation index and flow-mediated vasodilation in the brachial artery. *Hypertens Res*. 2008;31(7):1293-8.
55. Shechter M, Issachar A, Marai I, Koren-Morag N, Freinark D, Shahar Y, et al. Long-term association of brachial artery flow-mediated vasodilation and cardiovascular events in middle-aged subjects with no apparent heart disease. *Int J Cardiol*. 2009;134(1):52-8.
56. Rossi R, Nuzzo A, Origliani G, Modena MG. Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in post-menopausal women. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(10):997-1002.
57. Shimbo D, Grahame-Clarke C, Miyake Y, Rodriguez C, Sciacca R, Di Tullio M, et al. The association between endothelial dysfunction and cardiovascular outcomes in a population-based multi-ethnic cohort. *Atherosclerosis*. 2007;192(1):197-203.
58. Zhong Q, Nong Q, Mao B, Pan X, Meng L. Association of Impaired Vascular Endothelial Function with Increased Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults. *Biomed Res Int*. 2018;2018:3104945.
59. Frick M, Suessenbacher A, Alber HF, Dichtl W, Ulmer H, Pachinger O, et al. Prognostic value of brachial artery endothelial function and wall thickness. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):1006-10.
60. Karatzis EN, Ikonomidis I, Vamvakou GD, Papaioannou TG, Protogerou AD, Andreadou I, et al. Long-term prognostic role of flow-mediated dilatation of the brachial artery after acute coronary syndromes without ST elevation. *Am J Cardiol*. 2006;98(11):1424-8.
61. Meyer B, Mörtl D, Strecker K, Hülsmann M, Kulemann V, Neunteufl T, et al. Flow-mediated vasodilation predicts outcome in patients with chronic heart failure: comparison with B-type natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):1011-8.
62. Patti G, Pasceri V, Melfi R, Goffredo C, Chello M, D'Ambrosio A, et al. Impaired flow-mediated dilation and risk of restenosis in patients undergoing coronary stent implantation. *Circulation*. 2005;111(1):70-5.
63. Fischer D, Rossa S, Landmesser U, Spiekermann S, Engberding N, Hornig B, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death. *Eur Heart J*. 2005;26(1):65-9.
64. Perri L, Pastori D, Pignatelli P, Violi F, Loffredo L. Flow-mediated dilation is associated with cardiovascular events in non-valvular atrial fibrillation patients. *Int J Cardiol*. 2015;179:139-43.
65. Maruhashi T, Soga J, Fujimura N, Idei N, Mikami S, Iwamoto Y, et al. Endothelial Dysfunction, Increased Arterial Stiffness, and Cardiovascular Risk Prediction in Patients With Coronary Artery Disease: FMD-J (Flow-Mediated Dilation Japan) Study A. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(14).

66. Yeboah J, Burke GL, Crouse JR, Herrington DM. Relationship between brachial flow-mediated dilation and carotid intima-media thickness in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study. *Atherosclerosis*. 2008;197(2):840-5.
67. Xu Y, Arora RC, Hiebert BM, Lerner B, Szwajcer A, McDonald K, et al. Non-invasive endothelial function testing and the risk of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(7):736-46.
68. Ras RT, Streppel MT, Draijer R, Zock PL. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: a systematic review with meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013;168(1):344-51.
69. Kitta Y, Obata JE, Nakamura T, Hirano M, Kodama Y, Fujioka D, et al. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(4):323-30.
70. Suessenbacher A, Frick M, Alber HF, Barbieri V, Pachinger O, Weidinger F. Association of improvement of brachial artery flow-mediated vasodilation with cardiovascular events. *Vasc Med*. 2006;11(4):239-44.
71. Shechter M, Matetzky S, Arad M, Feinberg MS, Freimark D. Vascular endothelial function predicts mortality risk in patients with advanced ischaemic chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(6):588-93.
72. Giannitsi S, Bougiakli M, Bechlioulis A, Naka K. Endothelial dysfunction and heart failure: A review of the existing bibliography with emphasis on flow mediated dilation. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2019;8:2048004019843047.
73. Yang O, Li J, Kong J. The Endothelium as a Target for the Treatment of Heart Failure. *Cell Biochem Biophys*. 2015;72(3):751-6.
74. Areas GPT, Mazzuco A, Caruso FR, Jaenisch RB, Cabiddu R, Phillips SA, et al. Flow-mediated dilation and heart failure: a review with implications to physical rehabilitation. *Heart Fail Rev*. 2019;24(1):69-80.
75. Klosinska M, Rudzinski T, Grzelak P, Stefanczyk L, Drozd J, Krzeminska-Pakula M. Endothelium-dependent and -independent vasodilation is more attenuated in ischaemic than in non-ischaemic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(8):765-70.
76. Maréchaux S, Samson R, van Belle E, Breyne J, de Monte J, Dédrie C, et al. Vascular and Microvascular Endothelial Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Card Fail*. 2016;22(1):3-11.
77. Kishimoto S, Kajikawa M, Maruhashi T, Iwamoto Y, Matsumoto T, Iwamoto A, et al. Endothelial dysfunction and abnormal vascular structure are simultaneously present in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2017;231:181-7.
78. Waku R, Tokoi S, Toyoda S, Kitahara K, Naganuma J, Yazawa H, et al. Flow-Mediated Vasodilation and Reactive Hyperemia Index in Heart Failure with Reduced or Preserved Ejection Fraction. *Tohoku J Exp Med*. 2020;252(1):85-93.
79. Baulmann J, Nürnberger J, Slany J, Schmieder R, Schmidt-Trucksäss A, Baumgart D, et al. Arterielle Gefäßsteifigkeit und Pulswellenanalyse. *Deutsche Medizinische Wochenschrift - DEUT MED WOCHENSCHR*. 2010;135.
80. AMBOSS GmbH. Kapitel: Aufbau und Funktion der Blutgefäße [Kapitel zuletzt aktualisiert am: 31.03.2021; Kapitel zitiert am: 18.05.2022; URL: <https://next.amboss.com/de/article/go0FYS#Z29a55042bf8c3dce04e9591af3daf956>]. 2021 [
81. Middeke M. Augmentation des aortalen Blutdruckes - Ursachen, kardiale Folgen und Konsequenzen für die antihypertensive Therapie. *Aktuelle Kardiologie*. 2013;2(03):151-6.
82. J. Nürnberger AM, R. R. Wenzel, T. Philipp, R. F. Schäfer. *Pulswellenreflexion*. Georg Thieme Verlag KG. 2004.

83. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588-605.
84. Williams B, Lacy PS. Impact of heart rate on central aortic pressures and hemodynamics: analysis from the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) study: CAFE-Heart Rate. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(8):705-13.
85. Cecelja M, Jiang B, Bevan L, Frost ML, Spector TD, Chowienczyk PJ. Arterial stiffening relates to arterial calcification but not to noncalcified atheroma in women. A twin study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(13):1480-6.
86. Cecelja M, Hussain T, Greil G, Botnar R, Preston R, Moayyeri A, et al. Multimodality imaging of subclinical aortic atherosclerosis: relation of aortic stiffness to calcification and plaque in female twins. *Hypertension*. 2013;61(3):609-14.
87. Aroor AR, Demarco VG, Jia G, Sun Z, Nistala R, Meininger GA, et al. The role of tissue Renin-Angiotensin-aldosterone system in the development of endothelial dysfunction and arterial stiffness. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:161.
88. Neves MF, Cunha AR, Cunha MR, Gismondi RA, Oigman W. The Role of Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Its New Components in Arterial Stiffness and Vascular Aging. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018;25(2):137-45.
89. Canepa M, Viazzi F, Strait JB, Ameri P, Pontremoli R, Brunelli C, et al. Longitudinal Association Between Serum Uric Acid and Arterial Stiffness: Results From the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension*. 2017;69(2):228-35.
90. Aroor AR, Jia G, Habibi J, Sun Z, Ramirez-Perez FI, Brady B, et al. Uric acid promotes vascular stiffness, maladaptive inflammatory responses and proteinuria in western diet fed mice. *Metabolism*. 2017;74:32-40.
91. Ramirez-Sandoval JC, Sanchez-Lozada LG, Madero M. Uric Acid, Vascular Stiffness, and Chronic Kidney Disease: Is There a Link? *Blood Purif*. 2017;43(1-3):189-95.
92. Pikilidou M, Yavropoulou M, Antoniou M, Yovos J. The Contribution of Osteoprogenitor Cells to Arterial Stiffness and Hypertension. *J Vasc Res*. 2015;52(1):32-40.
93. Tomiyama H, Shiina K, Matsumoto-Nakano C, Ninomiya T, Komatsu S, Kimura K, et al. The Contribution of Inflammation to the Development of Hypertension Mediated by Increased Arterial Stiffness. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(7).
94. Sabbatini AR, Fontana V, Laurent S, Moreno H. An update on the role of adipokines in arterial stiffness and hypertension. *J Hypertens*. 2015;33(3):435-44.
95. Middeke M. Pulswellenanalyse. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2017;142(19):1461 - 5.
96. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104.
97. Enverdis GmbH. Vascular Explorer - Basissystem Produktblatt [Internet] Zitiert am 18.08.2020. URL: http://www.medizintechnik-bergmann.de/uploads/VaE_BASE_Produktblatt_de.pdf. 2020 [
98. McEnery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(9):1753-60.
99. Nürnberger J, Dammer S, Opazo Saez A, Philipp T, Schäfers RF. Diastolic blood pressure is an important determinant of augmentation index and pulse wave velocity in young, healthy males. *J Hum Hypertens*. 2003;17(3):153-8.
100. McGrath BP, Liang YL, Kotsopoulos D, Cameron JD. Impact of physical and physiological factors on arterial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2001;28(12):1104-7.

101. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol*. 2000;525 Pt 1(Pt 1):263-70.
102. Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(9):1237-63.
103. Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J Appl Physiol* (1985). 2008;105(5):1652-60.
104. Li X, Lyu P, Ren Y, An J, Dong Y. Arterial stiffness and cognitive impairment. *J Neurol Sci*. 2017;380:1-10.
105. Palta P, Sharrett AR, Wei J, Meyer ML, Kucharska-Newton A, Power MC, et al. Central Arterial Stiffness Is Associated With Structural Brain Damage and Poorer Cognitive Performance: The ARIC Study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(2):e011045.
106. Niiranen TJ, Kalesan B, Hamburg NM, Benjamin EJ, Mitchell GF, Vasani RS. Relative Contributions of Arterial Stiffness and Hypertension to Cardiovascular Disease: The Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(11).
107. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(1):1-13.
108. Chow B, Rabkin SW. The relationship between arterial stiffness and heart failure with preserved ejection fraction: a systemic meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2015;20(3):291-303.
109. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(7):636-46.
110. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318-27.
111. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37(5):1236-41.
112. Nürnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, Wenzel RR, Philipp T, Schäfers RF. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2002;20(12):2407-14.
113. Janner JH, Godtfredsen NS, Ladelund S, Vestbo J, Prescott E. The association between aortic augmentation index and cardiovascular risk factors in a large unselected population. *J Hum Hypertens*. 2012;26(8):476-84.
114. Weber T, O'Rourke MF, Ammer M, Kvas E, Punzengruber C, Eber B. Arterial stiffness and arterial wave reflections are associated with systolic and diastolic function in patients with normal ejection fraction. *Am J Hypertens*. 2008;21(11):1194-202.
115. Huang WM, Sung SH, Yu WC, Cheng HM, Huang CJ, Guo CY, et al. Perturbations of pulsatile hemodynamics and clinical outcomes in patients with acute heart failure and reduced, mid-range or preserved ejection fraction. *PLoS One*. 2019;14(8):e0220183.
116. Feola M, Testa M, Ferreri C, Rosso G, Rossi A, Ruocco G. The Analysis of Arterial Stiffness in Heart Failure Patients in Comparison with Healthy Subjects and Patients with Cardiovascular Risk Factors. *J Clin Med*. 2019;8(10).
117. Shah A, Gkaliagkousi E, Ritter JM, Ferro A. Endothelial function and arterial compliance are not impaired in subjects with heart failure of non-ischemic origin. *J Card Fail*. 2010;16(2):114-20.

118. Zahner GJ, Spaulding KA, Ramirez JL, Schaller MS, Walker SC, Hills NK, et al. Characterizing the relationship between flow-mediated vasodilation and radial artery tonometry in peripheral artery disease. *J Surg Res.* 2018;224:121-31.
119. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) fKDufT-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG),. Deutscher Herzbericht 2020 [Internet] Letzte Aktualisierung: 05.2021. Zitiert am 18.05.2022. URL: <https://www.herzstiftung.de/system/files/2021-06/Deutscher-Herzbericht-2020.pdf>. 2021.
120. Göbel S, Prochaska JH, Tröbs S-O, Panova-Noeva M, Espinola-Klein C, Michal M, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the MyoVasc study: A prospective cohort study investigating development and progression of heart failure. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2020;28(9):1009-18.
121. Kardiologie.org. Erste „Universelle Definition der Herzinsuffizienz“ vorgestellt [Kapitel zuletzt aktualisiert am: 15.03.2021; Kapitel zitiert am: 13.01.2023]. Available from: <https://www.kardiologie.org/herzinsuffizienz/erste--universelle-definition-der-herzinsuffizienz--vorgestellt/18964346>. 2021 [
122. MyoVasc. The MyoVasc project 2012 [updated 13.07.2012].
123. Greyling A, van Mil AC, Zock PL, Green DJ, Ghiadoni L, Thijssen DH. Adherence to guidelines strongly improves reproducibility of brachial artery flow-mediated dilation. *Atherosclerosis.* 2016;248:196-202.
124. Bots ML, Westerink J, Rabelink TJ, de Koning EJ. Assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery: effects of technical aspects of the FMD measurement on the FMD response. *Eur Heart J.* 2005;26(4):363-8.
125. Thijssen DHJ BR, van Mil ACCM, Holder SM, Faita F, Greyling A, Zock PL, Taddei S, Deanfield JE, Luscher T, Green DJ, Ghiadoni L.,. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. . *Eur Heart J.* 2019 Aug 7:40(30):2534-47.
126. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1574-85.
127. Noon JP, Trischuk TC, Gaucher SA, Galante S, Scott RL. The effect of age and gender on arterial stiffness in healthy Caucasian Canadians. *J Clin Nurs.* 2008;17(17):2311-7.
128. Schnabel RB, Biener MP, Wilde S, Sinning CR, Ojeda FM, Zeller T, et al. *J Hypertens.* 2013;31(7):1437-46; discussion 46.
129. Juonala M, Kähönen M, Laitinen T, Hutri-Kähönen N, Jokinen E, Taittonen L, et al. Effect of age and sex on carotid intima-media thickness, elasticity and brachial endothelial function in healthy adults: the cardiovascular risk in Young Finns Study. *Eur Heart J.* 2008;29(9):1198-206.
130. Hopkins ND, Dengel DR, Stratton G, Kelly AS, Steinberger J, Zavala H, et al. Age and sex relationship with flow-mediated dilation in healthy children and adolescents. *J Appl Physiol (1985).* 2015;119(8):926-33.
131. Thijssen DH, Dawson EA, Black MA, Hopman MT, Cable NT, Green DJ. Heterogeneity in conduit artery function in humans: impact of arterial size. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;295(5):H1927-34.
132. Peng X, Schultz MG, Abhayaratna WP, Stowasser M, Sharman JE. Comparison of Central Blood Pressure Estimated by a Cuff-Based Device With Radial Tonometry. *Am J Hypertens.* 2016;29(10):1173-8.
133. Segers P, Rietzschel E, Heireman S, De Buyzere M, Gillebert T, Verdonck P, et al. Carotid tonometry versus synthesized aorta pressure waves for the estimation

of central systolic blood pressure and augmentation index. *Am J Hypertens.* 2005;18(9 Pt 1):1168-73.

134. Skaug EA, Aspenes ST, Oldervoll L, Mørkedal B, Vatten L, Wisløff U, et al. Age and gender differences of endothelial function in 4739 healthy adults: the HUNT3 Fitness Study. *Eur J Prev Cardiol.* 2013;20(4):531-40.

135. Jazuli F, Pyke KE. The impact of baseline artery diameter on flow-mediated vasodilation: a comparison of brachial and radial artery responses to matched levels of shear stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;301(4):H1667-77.

136. Agewall S, Doughty RN, Bagg W, Whalley GA, Braatvedt G, Sharpe N. Comparison of ultrasound assessment of flow-mediated dilatation in the radial and brachial artery with upper and forearm cuff positions. *Clin Physiol.* 2001;21(1):9-14.

137. Raitakari OT, Celermajer DS. Flow-mediated dilatation. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;50(5):397-404.

138. Vosseler M, El Shazly A, Parker JD, Münzel T, Gori T. Resting and recruitable endothelial function - Evidence of two distinct circadian patterns. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2020;74(2):139-46.