

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

Einfluss der kardiovaskulären Risikofaktoren auf die Endothelfunktion

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

Vorgelegt von

Ilknur Cesmeli
aus Mainz

Mainz, 2022

Tag der Promotion:

06. Dezember 2022

Abkürzungsverzeichnis

American Diabetes Association

ANP: atriales natriuretisches Peptid

BAT: Brown adipocyte

BH4: Tetrahydro- I-Biopterin

BMI: Body Mass Index

cGMP: Cyclisches Monophosphat

CRH: Corticotropin Releasing Hormon

Destatis: Deutsches statistisches Bundesamt

DMT2: Diabetes mellitus Typ 2

EDHF: Endothel-abgeleiteter Hyperpolarisationsfaktor

EDRF: endothelialer relaxierender Faktor

EHIS: European health interview survey

ESC: European society of cardiology

ESH: European society of hypertension

ET-1: Endothelin-1

FAD: Flavin-Adenin-Dinukleotid

FeCl₃: Ferrochlorid

FMD: Flow mediated dilation (engl.), Flußabhängige Dilatation

FMN: Flavinmononukleotid

GEDA: Gesundheit in Deutschland

GMCSF: Granulocyte macrophage colony-stimulating factor

ICAM: Intracellular adhesions molecule

IRS-1: Insulinrezeptorsubstrats-1

JAK: Janus-Kinase (Jak2)

MAPK: Mitogen-aktivierte Proteinkinase

MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1

M-CSF: Macrophage colony-stimulating factor

MO: Stickstoffmonoxid

NADPH: Nicotinamid-Adenin-Dinukleotidphosphat

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

NO: Nitritoxid

NOS: Stickstoffoxidsynthase

ONOO⁻: Peroxynitritanion

PDGF: Platelet-derived growth factor

PI3-Kinase: Phosphoinositid-3-Kinasen

UCP1: Uncoupling protein

WAT: White adipocyte

WHO: World health organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Wandaufbau der Gefäße (wegen Datenschutz entfernt)

Abbildung 2: Endothelfunktion

Abbildung 3: Schematische Darstellung der Entstehung der Atherosklerose (wegen Datenschutz entfernt)

Abbildung 4: Todesursachen in Deutschland 2020 (wegen Datenschutz entfernt)

Abbildung 5: Adipozyten und ihre Funktion (wegen Datenschutz entfernt)

Abbildung 6: Messung der flußabhängigen Dilatation (wegen Datenschutz entfernt)

Tabellenverzeichnis und Diagramme

Tabellen

Tabelle 1: Einteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren

Tabelle 2: Klassifikation der Adipositas nach der WHO

Tabelle 3: Einteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren in Risikogruppen

Tabelle 4: Zielwerte für das LDL-Cholesterin sind entsprechend der Risikogruppe

Tabelle 5: Einteilung der arteriellen Hypertonie nach WHO

Tabelle 6: Probanden und Patienten Merkmale

Tabelle 7: Normal FMD innerhalb der Altersverteilung bei Männern und Frauen

Tabelle 8: Korrelation der Variablen mit der FMD und miteinander

Diagramme

Diagramm 1: Normal- FMD der unterschiedlichen Altersgruppen und Geschlechter

1. Einführung	1
1.1. Anatomie und Aufbau des Endothels	1
1.2. Die Endothelfunktion	2
1.3. Die Endotheldysfunktion und die Bedeutung dieser bei der Entstehung der Atherosklerose	4
1.4 Stickstoff und seine Wirkungen auf die Gefäßfunktion	6
1.5. Messung der Flussvermittelten Dilatation als Marker für die Endothelfunktion	7
1.6. Epidemiologie der kardiovaskulären Erkrankungen	8
1.7. Problemstellung und Lösungshypothese	9
2. Literaturdiskussion	10
2.1. Klassische kardiale Risikofaktoren	11
2.2 Übergewicht und Adipositas sowie die Fettverteilung	11
2.2.1 Entstehung und die Pathophysiologie von Adipositas	11
2.2.2 Der Body-Mas-Index und die Klassifikation der Adipositas	13
2.2.3 Die Prävalenz der Adipositas	13
2.2.4 Leptin- ein Hormon zur Regulation des Körpergewichts	14
2.2.5 Das Fettverteilungsmuster	15
2.2.6 Dyslipidämie und Einfluss auf das Endothel	16
2.2.6.1 Normwerte für LDL-Cholesterin nach Risikogruppen	17
2.2 Arterielle Hypertonie	19
2.2.1 Definition und Pathophysiologie der arteriellen Hypertonie	19
2.2.2 Epidemiologie und Prävalenz der arteriellen Hypertonie	19
2.2.3 Definition der arteriellen Hypertonie und des Zielblutdrucks	21

2.2.4 Pathophysiologie der arteriellen Hypertonie und Wirkung auf das Endothel	21
2.3 Diabetes Mellitus als kardiovaskulärer Risikofaktor	24
2.3.1 Diabetes Mellitus und Endothelfunktion	25
2.4 Rauchen als kardiovaskulärer Risikofaktor	27
2.4.1 Nikotinrauch und die Wirkung auf die Endothelfunktion	28
2.5 Das Alter als kardiovaskulärer Risikofaktor und die Wirkung auf die Endothelfunktion	29
3. Material und Methoden	31
3.1. Studienpopulation	31
3.1.1 Einschlusskriterien	31
3.1.2 Ausschlusskriterien	31
3.2. Studienablauf	31
3.2.1. Datenerhebung	31
3.3 Risikoprognoseinstrument für kardiovaskuläre Erkrankungen	32
3.3.1 PROCAM	32
3.4. Die flussvermittelte (FMD) Dilatation	33
3.4.1 Prinzip der flussvermittelten (FMD) Dilatation	33
3.4.2. Vorbereitung des Patienten auf die Untersuchung	33
3.4.3. Ablauf der Messung	33
3.4.4 Messung der endothelunabhängigen Vasodilatation	34
3.4.5. Auswertung der Messungen	35
3.5. Statistische Analyse	35

4. Ergebnisse	36
4.1. Abschätzung des Stichprobenumfangs	36
4.2. Studienpopulation	36
4.3. Korrelation des FMD mit Patienten ohne Risikofaktoren	37
4.3. Korrelation des FMD mit Patienten ohne Risikofaktoren	38
4.4 Zusammenhänge der FMD mit Risikofaktoren	39
5. Diskussion	40
5.1. Zusammenfassung wesentlichen Ergebnisse bezüglich der Korrelation der kardiovaskulären Risikofaktoren mit der FMD	42
5.2 Zusammenhang FMD und der Body-Mass-Index	42
5.2.1 Zusammenhang des BMI mit HDL und Triglyzeriden	44
5.2.2 FMD und BMI in Bezug zu LDL	45
5.3 Zusammenhang des FMD mit Triglyceriden	46
5.4. Zusammenhang von FMD zu HDL	47
5.5. FMD in Bezug zum PROCAM-Score	48
5.5.1. Korrelation des PROCAM-Scores mit seinen Prädiktoren	49
5.6. Zusammenhang der FMD mit dem Alter	49
6. Zusammenfassung	51
7. Literaturverzeichnis	54

Einführung

1.1. Anatomie und Aufbau des Endothels

Das Endothel besteht aus einer einzelligen Schicht von Endothelzellen. Diese bilden sich wiederum durch Ausdifferenzierung von Angioblasten, die sich aus den multipotenten Stammzellen des Blut- und Gefäßsystems, den Hämangioblasten, bilden, die dann lebenslang als Stammzellen im Körper zur Verfügung stehen. Je nach Funktionsbereich sind die Endothelzellen über sogenannte „Tight Junctions“ unterschiedlich stark miteinander verbunden. Man unterscheidet hierbei zwischen kontinuierlichem, diskontinuierlichen und fenestriertem Endothel (1).

Während das kontinuierliche Endothel nur hochselektiven Stoffaustausch über spezialisierte Transportvesikel zulässt, bestehen bei dem diskontinuierlichen Endothel kleine Lücken, die den Stoffaustausch mit bestimmten Stoffen auch ohne Transportvesikel ermöglichen. Das fenestrierte Endothel ist besonders für hydrophile Stoffe und für Wasser durchlässig. Es wird angenommen, dass die Entwicklung dieser unterschiedlichen Morphologien und physiologische Eigenschaften durch lösliche Faktoren in der Organ- oder Gewebeumgebung, aber auch durch Zell-Zell- und Zell-Matrix-Wechselwirkungen beeinflusst wird (1). Die Endothelzellen und die Basalmembran bilden im Gefäßsystem die sogenannte Tunica intima. Gefolgt wird diese, getrennt von einer Membrana elastica interna, durch die Tunica media. Diese besteht aus glatten Muskelzellen sowie elastischen und kollagenen Fasern. Als äußerste Schicht kommt dann die Tunica Adventitia, die durch die Membrana elastica externa von der Tunica adventitia getrennt wird und die vegetativen Nervenfasern sowie das Vasa vasorum enthält.

Abbildung 1: Wandaufbau der Gefäße

→ Abbildung wegen Datenschutz entfernt

1.2. Die Endothelfunktion

Die Funktion des Endothels wurde im Jahr 1980 innerhalb von Tierversuchen erforscht. Damals entdeckte Furchgott in Versuchen an Kaninchen, dass deren vaskuläres Gewebe aus der Aorta sich nur dann nach Gabe von Acetylcholin relaxiert, wenn das Endothel intakt ist (2). Daraufhin postulierte er das Vorhandensein eines endothelialen relaxierenden Faktors (EDRF). Nach weiteren Forschungen wurde dann bewiesen, dass dieser EDRF mit dem Stickstoffmonoxid (NO) gleichzusetzen ist (3,4,5,6).

Das Endothel ist in der Lage über vasodilatative und vasokonstriktive Mediatoren den Gefäßtonus zu regulieren. Die Vasodilatation wird hauptsächlich durch Faktoren wie Stickstoffmonoxid (NO), Endothel-abgeleiteten Hyperpolarisationsfaktor (EDHF) und Prostacyclin vermittelt, während die Vasokonstriktion durch Faktoren wie Endothelin-1 (ET-1), Angiotensin II, Thromboxan A2 und Prostaglandin H2 vermittelt wird (7,8).

Zudem ist das Endothel in der Lage in läsionsgefährdeten Bereichen, die Adhäsion von Immunzellen und die Infiltration von Monozyten in den subendothelialen Raum zu beeinflussen und somit die Entstehung von atherosklerotischen Plaques zu verhindern (9).

Zudem dient das Endothel dem Stoffaustausch zwischen Blut und dem umgebenden Gewebe, der Regulierung der Gefäßpermeabilität. Es hat Einflüsse auf Entzündungsprozesse (10) und reguliert die Angiogenese.

Die wesentlichen Funktionen des Endothels sind in Abbildung 2 zusammengefasst.

Abbildung 2: Endothelfunktion

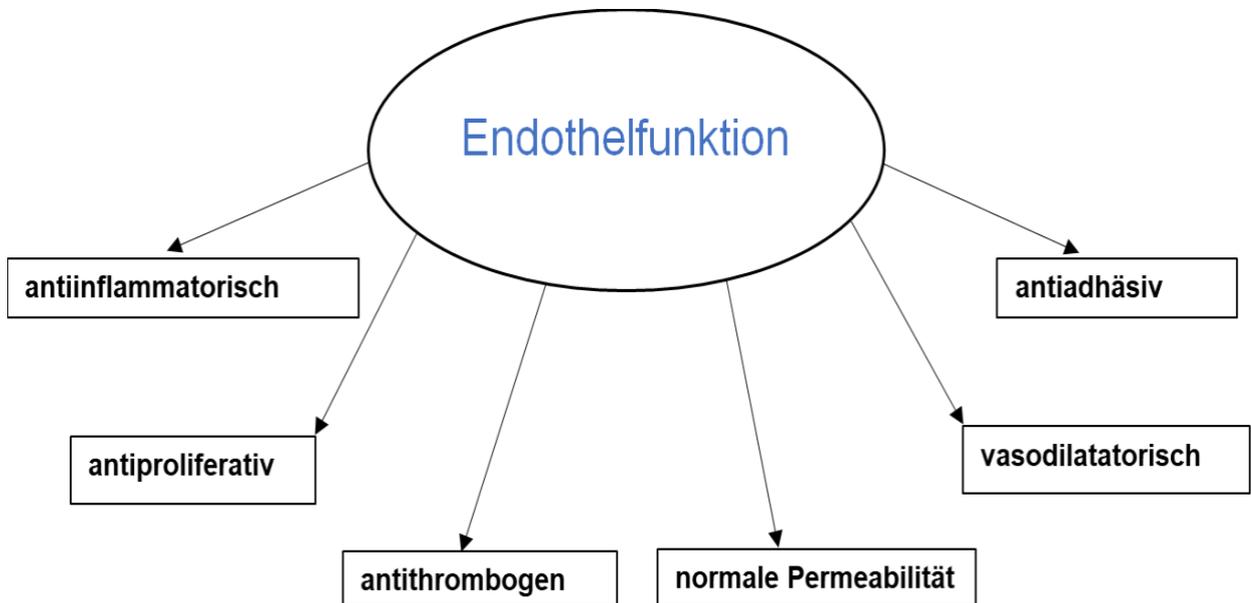


Abbildung 2: Modifiziert nach Gori, T: Endothelial Function: A Short Guide for the Interventional Cardiologist, 2018 Dec; 19(12): 3838.

1.3. Die Endotheldysfunktion und ihre Bedeutung bei der Entstehung der Atherosklerose

Der Begriff der endothelialen Dysfunktion bezeichnet eine Störung der Freisetzung von endothelialen Faktoren oder eine veränderte Reaktionsfähigkeit auf Endothel-abhängige Reize. Sie wird als Initialstadium der Entstehung der Atherosklerose angesehen und ist schon vor dem Nachweis makroskopisch sichtbarer Gefäßveränderungen nachweisbar (9,10,11,12,13).

Die endotheliale Dysfunktion korreliert eng mit den bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren wie der arteriellen Hypertonie, der Dyslipidämie, dem Diabetes Mellitus, der Fettleibigkeit und dem Nikotinabusus (2). Zu diesen bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren stellt der Nachweis einer endothelialen Dysfunktion einen weiteren unabhängigen Risikofaktor dar (14).

Durch Veränderung diverser molekularer Mechanismen, zum Beispiel über die Induktion von oxidativem Stress, wird die Endotheldysfunktion verstärkt (2).

Hierbei kann Stickstoffmonoxid (NO) mit Superoxid reagieren, um Peroxynitritanion (ONOO-) zu bilden. Dieser ist in hohen Konzentrationen zytotoxisch und kann oxidative Schäden an Proteinen, Lipiden und der DNA verursachen (15). Zudem führt es zu einer Beeinträchtigung der NOS und kann demzufolge die Bildung und Bioverfügbarkeit von NO beeinflussen (16).

Diese reduzierte NO-Bioverfügbarkeit führt zu einer Endotheldysfunktion mit der Konsequenz einer gesteigerten Empfindlichkeit für Vasokonstriktoren und einer Zunahme der Thrombozytenaktivierung.

Zudem kommt es zur Steigerung der Proliferation glatter Gefäßmuskelzellen und letztlich zum Fortschreiten atherosklerotischer Gefäßwandveränderungen.

Die Bildung von atherosklerotischen Gefäßwandveränderungen erklärt man sich durch folgenden Mechanismus: Bei der endothelialen Dysfunktion dringen zirkulierende Monozyten aus dem Blut in die Intima, wo sie sich dann zu Makrophagen differenzieren. Dies geschieht zum einen über die vermehrte Produktion von MCP-1 (monocyt-chemoattractant protein-1) durch Endothelzellen und über die Expression von GM-CSF (granulocyte macrophage colony-stimulating factor). Durch M-CSF (macrophage colony-stimulating factor) werden auf Makrophagen deutlich mehr Scavenger-Rezeptoren gebildet, die zur Aufnahme von oxidiertem LDL führt. Im Verlauf kommt es dann zur Entstehung von Schaumzellen, den sogenannten fatty streaks.

Über Chemokine und Wachstumsfaktoren, wie dem platelet-derived growth factor (PDGF), wandern auch benachbarte glatte Muskelzellen in die Intima ein. Diese führen zur Proliferation und Synthese von extrazellulären Matrixkomponenten, was wiederum zur Entstehung von fibromuskulären Plaques führt (17).

Die fortschreitende strukturelle Umgestaltung dieser Gefäßregion führt zur Bildung einer faserigen Kappe mit einem nekrotischen Kern, der aus oxidierten Lipoproteinen, Cholesterinkristallen und zellulären Ablagerungen besteht. In den Randbereichen sammeln sich Entzündungszellen (aktivierte Makrophagen und T-Zellen, natürliche Killer-T-Zellen, dendritische Zellen), die den endothelialen proinflammatorischen Prozess fördern und zur Instabilität der Plaque beitragen. Bei Plaqueruptur kommt es zur Freisetzung des hochthrombogenen Inhalts des nekrotischen Kerns, der durch Reaktion mit Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten eine atherothrombotische Okklusion verursacht und zum Gefäßverschluss führt (18) (19).

Abbildung 3: Schematische Darstellung der Entstehung der Atherosklerose

→ Abbildung wegen Datenschutz entfernt

1.4 Stickstoff und seine Wirkungen auf die Gefäßfunktion

Stickstoff ist ein gasförmiges Molekül, der bereits im Jahre 1986 als endothelabhängiger Vasodilatator vorgestellt und in nachfolgenden Studien weiterverfolgt wurde. Er war das erste gasförmige Molekül, das als Signalvermittler anerkannt wurde (20).

Neben vielfältigen Aufgaben wie die Funktionen im Nerven- und Immunsystem sowie im Gastrointestinaltrakt (21,22,23) spielt es eine wichtige Rolle bei der Endothelfunktion und der Entstehung der Atherosklerose und Herz-Kreislauf- und Gefäßerkrankungen (24,25).

NO wird aus der Aminosäure L-Arginin über die Verwendung verschiedener Kofaktoren, reduzierten Nicotinamid-Adenin-Dinukleotidphosphat (NADPH), Flavin-Adenin-Dinukleotid (FAD), Flavinmononukleotid (FMN) und Tetrahydro- l-Biopterin (BH₄) durch die NO-Synthase erst zu N^ω-Hydroxy-l-Arginin und in einem zweiten

Schritt zu N^ω-Hydroxy-L-Arginin zu L-Citrullin und NO oxidiert.

Die Regulierung der endothelialen NOS-Aktivität hängt durch eine intrazellulären Ca²⁺ Konzentration und der Phosphorylierung ab, was eine verstärkte Bindung von Calmodulin an das Enzym bewirkt, und wodurch es zu einer pulsatilen Freisetzung von NO kommt (26,27,28,29).

Bezüglich der Gefäßregulation diffundiert NO in vaskuläre glatte Muskelzelle, wo über eine klassische NO-cGMP-Proteinkinase G (PKG) eine Gefäßdilatation erzeugt wird. Im Allgemeinen wirkt NO im Gefäßsystem antithrombotisch und entzündungshemmend.

Die Synthese wird durch biochemische Stimuli (Thrombin, ADP, Serotonin, Acetylcholin und Bradykinin) sowie mechanische Reize (Scherbeanspruchung und zyklische Belastung) beeinflusst (27).

In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass geringer Scherstress mit der atherosklerotischen Plaquelastung korreliert und zu einer ungleichmäßigen arteriellen Steifigkeit führt.

In neueren Studien wurde beobachtet, dass dies auch durch äußere Reize, wie die Kompression der Arterie über die Hautoberfläche erzeugt werden kann, die zur gleichen Provokation der gefäßerweiternden Reaktion führen können, was dann zur Entwicklung der nicht-invasiven Methode der FMD als Maß für die Reaktionsfähigkeit des vaskulären Endothels führt. (30).

1.5. Messung der Flussabhängigen Dilatation als Marker für die Endothelfunktion

Die Messung der flussvermittelten Dilatation ist seit 1989 bekannt und wurde 1992 von Celermajer et al. in die klinische Forschung aufgenommen. In den nachfolgenden Jahren nahmen auch große Studien, wie die Framingham Heart-Studie (31) und die Gutenberg-Herzstudie (32), diese in die Forschung auf, worauf sie auch in die Praxis übernommen wurde.

Das Grundprinzip der nicht- invasiven flussvermittelten Dilatation besteht darin, die Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid (33), die die endotheliale Funktion wiedergibt,

zu messen. Diese entsteht dadurch, dass nach Aufzeichnung des Grunddurchmessers der Brachialarterie, diese von außen durch eine Blutdruckmanschette komprimiert und damit nach Ablassen des Druckes über Erzeugung einer reaktiven Hyperämie und hierdurch bedingten Ausschüttung von NO eine Vasodilatation erzielt und diese erneut gemessen wird.

Gefolgt wird die Messung nach Gabe von Nitroglycerin, womit die maximale Dilatation der Brachialarterie aufgezeichnet wird (34).

1.6. Epidemiologie der kardiovaskulären Erkrankungen

Nach Auswertungen des statistischen Bundesamtes verstarben im Jahr 2018 in Deutschland 954.874 Personen. Davon starben 345.274 Menschen an einer Herz-/Kreislauferkrankung, also 157.282 Männer und 187.992 Frauen (35).

Demzufolge zählen die Erkrankungen des Kreislaufsystems zu den häufigsten Todesursachen und machen somit mehr als ein Drittel aller Sterbefälle aus.

Abbildung 4: Todesursachen in Deutschland 2020

→ Abbildung wegen Datenschutz entfernt

1.7. Problemstellung und Lösungshypothese

Wie oben schon beschrieben, ist eine intakte Endothelfunktion wichtig zur Vermeidung der Entstehung der Atherosklerose. Es gibt jedoch kardiovaskuläre Risikofaktoren, die diese Funktion beeinträchtigen können. Die Störung der Endothelfunktion tritt im Frühstadium der Atherosklerose auf und kann klinisch als Störung der flussvermittelten Vasodilatation erfasst werden (36.)

Bis 1992 wurde diese Messung invasiv mittels Koronarangiographie durchgeführt. Im Jahr 1992 wurde erstmals auch eine nichtinvasive Messung von Celermajer et. al vorgestellt (37).

Hierbei wurde für die Bestimmung der Endothelfunktion durch hochauflösenden Ultraschall die flussvermittelte Vasodilatation (FMD) der A. brachialis dargestellt.

Diese Arbeit soll die unten aufgeführte Hypothese untersuchen:

1. Kardiovaskuläre Risikofaktoren beeinflussen die Endothelfunktion
 1. a. Die FMD korreliert als Marker für Endothelfunktion mit dem Vorliegen der kardiovaskulären Risikofaktoren.

2. Literaturdiskussion

2.1. Klassische kardiale Risikofaktoren

Die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren, die bedeutend für die Entstehung einer koronaren Herzerkrankung sind, sind die arterielle Hypertonie, der Nikotinabusus, der Diabetes mellitus, die Dyslipidämie sowie eine positive Familienanamnese.

Diese Faktoren wurden in großen prospektiven Studien entdeckt. Eine der wichtigsten epidemiologischen Studien war hierbei die Framingham-Heart-Studie, die bereits in den Jahren 1948 begann, die Bevölkerung einer Stadt (Framingham, Massachusetts), auf Ursachen für die Entstehung von koronaren Herzerkrankungen zu untersuchen. Zuerst entdeckte man in dem Rahmen dieser Studie die Hauptrisikofaktoren, wie die arterielle Hypertonie und die Hyperlipidämie, als wichtigste Auslöser einer koronaren Herzerkrankung. (38). In den darauffolgenden Jahren wurden dann noch weitere kardiovaskulären Risikofaktoren erkannt, die in 4 Klassen unterteilt werden können. Deren Einteilung richtet sich nach dem Effekt und nach der therapeutischen Beeinflussbarkeit (39).

Tabelle 1: Einteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren

Klasse	Eigenschaften	Risikofaktoren
Klasse 1	Risikofaktoren, deren therapeutische Beeinflussung zu einer prognostischen Verbesserung führt oder die für die epidemiologischen Untersuchungen wiederholt einen kausalen Zusammenhang gezeigt haben	Arterielle Hypertonie Hypercholesterinämie/ LDL-Erhöhung Nikotinkonsum
Klasse 2	Risikofaktoren, deren Behandlung mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse führt	Linksventrikuläre Hypertrophie bei arterieller Hypertonie Diabetes mellitus oder Glucoseintoleranz oder

		pathologischer Nüchternblutzucker Erniedrigtes HDL Körperliche Inaktivität Adipositas
Klasse 3	Risikofaktoren, deren Modifikation möglich ist, für die jedoch kein prognoseverbessernder Effekt dokumentiert ist	Hypertriglyceridämie Lipoprotein a Homocystein C-reaktives Protein Alkoholabstinenz oder geringer Alkoholkonsum
Klasse 4	Risikofaktoren, die entweder nicht beeinflussbar sind oder deren Behandlung schädlich ist.	Alter und Geschlecht Hormonsubstitution der postmenopausalen Frau Familiäre Disposition

Modifiziert nach: Schneider CA. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und deren therapeutische Beeinflussung. Klinische Kardiologie. Berlin Heidelberg. Springer; 2011; 1-12

2.2 Übergewicht und Adipositas sowie die Fettverteilung

2.2.1 Entstehung und die Pathophysiologie von Adipositas

Durch eine starke Ansammlung von Fett im Fettgewebe und aber auch in anderen Organen, wie z. B. in der Leber entsteht eine Adipositas. Entscheidend hierfür ist die langfristig positive Bilanz der Energieaufnahme, was durch ein Missverhältnis zwischen Energiezufuhr und Energieverbrauch entsteht (40).

Es gibt im Menschen drei Arten von Adipozyten, die zu dieser Bilanz beitragen und verschiedene Aufgaben ausüben.

Zum einen sind es die weißen Adipozyten, die auch als Hauptzellen bezeichnet werden und das weiße Fettgewebe bilden (WAT) und diese wiederum für endokrine Funktionen und für die Lipidspeicherung verantwortlich sind.

Dann gibt es die braunen Adipozyten, die auch als Hauptzellen bezeichnet werden und braunes Fettgewebe (BAT) bilden und diese wiederum über Thermogenin, auch uncoupling protein genannt (UCP1), welches sich in der Mitochondrienmembran befindet, Wärme erzeugen können.

Als dritte Art gibt es dann noch die beigen Adipozyten, welche sich in weißen Fettdepots befinden und sich, je nach Zustand, entweder als weiße oder als braune Adipozyten präsentieren (41).

Abbildung 5: Adipozyten und ihre Funktion

→ Abbildung wegen Datenschutz entfernt

Von Übergewicht spricht man, wenn das Körpergewicht einer Person bei einer gegebenen Körpergröße das Normalmaß überschreitet. Starkes Übergewicht wird auch als Adipositas bezeichnet und wird von der WHO als eigenständige Erkrankung aufgelistet (42).

2.2.2 Der Body-Mas-Index und die Klassifikation der Adipositas

Als Indikator für Übergewicht und Adipositas wird der Body Mass Index (BMI) verwendet. Dieser wird als das Verhältnis von Körpergewicht zum Quadrat der Körpergröße (kg/m^2) berechnet. Nach der Definition der WHO wird ein Erwachsener mit einem BMI von weniger als $18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$ als untergewichtig, einer mit einem BMI zwischen $18,5$ und weniger als $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ als normalgewichtig und einer mit einem BMI von 25 bis unter $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ als übergewichtig bezeichnet. Ein BMI von $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ und mehr wird als Adipositas definiert (42).

Tabelle 2: Klassifikation der Adipositas nach der WHO

Klassifikation	BMI (kg/m^2)
Untergewicht	< 18,5
Normalgewicht	18,5 – 24,9
Übergewicht	25 – 29,9
Adipositas Grad I	30 – 34,9
Adipositas Grad II	35 – 39,9
Adipositas Grad III	> 40

Modifiziert nach: WHO. BMI classification. 2012

2.2.3 Die Prävalenz der Adipositas

Die Prävalenz von Adipositas hat in den letzten Jahrzehnten drastisch zugenommen, welche auch mittlerweile als eine globale Pandemie betrachtet werden kann (43). Wie das Statistische Bundesamt (Destatis) mitteilte, waren nach Ergebnissen des Mikrozensus (Der Mikrozensus ist die amtliche Repräsentativstatistik über die Bevölkerung und den Arbeitsmarkt in Deutschland, der seit 1957 besteht) im Jahr 2017 rund 53 % der Bevölkerung ab 18 Jahren mit einem BMI von über 25 übergewichtig. Mit einem Wert über 30 gelten Erwachsene als stark übergewichtig (adipös). Der Anteil der adipösen Menschen lag im Jahr 2017 bei rund 16 % (44).

2.2.4 Leptin- ein Hormon zur Regulation des Körpergewichts

Der Name Leptin leitet sich vom griechischen Wort „dünn“ (leptos) ab. Es ist ein ungefähr 16 kDa großes Protein und wird hauptsächlich im Fettgewebe, und zwar den weißen Adipozyten, produziert und sezerniert. Kodiert wird es durch das obese-Gen (45).

Zum geringen Anteil wird Leptin auch im ZNS (46) im Muskel (47) sowie in der Plazenta (48) und im Magenepithel (49) exprimiert.

Leptin ist für den Fettstoffwechsel und für die Appetitregulation verantwortlich (50).

Eine autosomal rezessive Mutation im ob-Gen der ob/ob-Maus wurde erstmals im Jahr 1950 beschrieben (51).

Die fehlende Expression von Leptin führte bei diesen Mäusen zu einer Adipositas, einer Hyperinsulinämie, einer Hyperglykämie und einem Diabetes mellitus Typ 2 (45). In Versuchen konnte gezeigt werden, dass nach einer Injektion von rekombinantem Leptin in Leptin-defizienten ob/ob-Mäuse sich das Gewicht und die Hyperphagie reduzierten und der Energieverbrauch anstieg (52,53,54).

Leptinplasmakonzentrationen beim Menschen sind direkt proportional zur Fettmasse. Die Leptinsekretion ist in der Nacht gesteigert und bei Nahrungskarenz vermindert (55,56).

Die Signalvermittlung erfolgt über einen membranständigen Rezeptor. Dieser liegt in sechs Isoformen. Im Hypothalamus wird vor allem die lange Isoform, ObRb, von den Neuronen exprimiert und vermittelt über eine Aktivierung des Janus-Kinase (Jak2) - Signalweges in den Zellen den appetitregulierenden Effekt von Leptin (57).

Die kurzen Arme des Leptinrezeptor, ObR, konnten sowohl im vaskulären System als auch im Immunsystem identifiziert werden. Auch konnte in Gefäßwandpräparaten im Rahmen von immunhistochemischen Analysen die Expression des ObR nachgewiesen werden (58).

Neben der Gewichts- und Appetitregulation wird angenommen, dass Leptin durch eine proatherogene Wirkung auch zu einer erhöhten Thromboseneigung sowie aber auch zu einer erhöhten Atheroskleroseneigung führt.

Diese Annahme wurde durch Versuche an Leptin-defizienten ob/ob-Mäusen untersucht. Hierbei hat man festgestellt, dass diese Mäuse, trotz ihres Übergewichts,

weniger Thromben und eine geringere Neointima nach einer arteriellen Verletzung als WT-Mäuse entwickelten.

Im Rahmen dieser Versuche wurde in murinen In-vivo-Studien mit Hilfe eines FeCl₃-Modells eine chemische Verletzung an der A. carotis erzeugt. Durch diese chemische Verletzung hatte man das Ziel, eine Thrombusbildung zu induzieren. In Leptin- und Leptin-Rezeptor-defizienten Mäusen zeigte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe der Wildtyp (WT)-Mäuse eine gestörte Thrombusbildung. Nach einer intraperitonealen Injektion von Leptin vor der Arterienverletzung konnte sowohl bei WT- als auch bei ob/ob-Mäusen, nicht aber bei db/db-Mäusen, eine verstärkte Thrombusbildung beobachtet werden (59,60,61,62).

2.2.5 Das Fettverteilungsmuster

Weitere Studien haben ergeben, dass das Fettverteilungsmuster eine weitere wichtige Rolle für diverse Erkrankungen spielt.

Ein erhöhter abdominaler Fettanteil ist mit einer metabolischen und hämostatischen Dysfunktion durch sein pro-atherogenes Lipidprofil assoziiert, indem es zur Insulinresistenz und Hyperkoagulabilität führt (63).

Die zentrale Adipositas ist auch im metabolischen Syndrom erfasst und spielt hierbei eine der wichtigsten Risikofaktoren.

Das metabolische Syndrom stellt ein Cluster von kardiovaskulären Risikofaktoren dar und geht mit einem erhöhten koronaren Risiko sowie mit einem erhöhten Diabetes-Risiko einher (64,65).

Von der International Diabetes Federation wird das metabolische Syndrom definiert als zentrale Adipositas und mindestens zwei der folgenden Werte:

- Dyslipidämie (>150 mg/dl Plasmatriglyceride und/oder eine HDL < 40 mg/dl für Männer und <50 mg/dl bei Frauen)
- erhöhter Blutdruck (≥ 130 mmHg systolisch und/oder ≥ 85 mmHg diastolisch)
- eine Hyperglykämie (≥ 100 mg/dl Fastenplasmaglukose) (66).

2.2.6 Dyslipidämie und Einfluss auf das Endothel

Eine noch wichtigere Rolle spielt jedoch die Zusammensetzung der Blutfette (67).

Durch ein Ungleichgewicht zwischen dem HDL- und LDL-Cholesterin wird die Atherogenese gefördert. High-Density-Lipoproteine gelten durch ihre antioxidativen und antiproliferativen Eigenschaften als kardioprotektiv, wohingegen die Low-Density-Lipoproteine gegenteilige Eigenschaften aufzeigen. Eine zentrale Funktion wird den HDL beim Rücktransport von Cholesterin aus lipidreichen Zellen in der Gefäßwand zur Leber (reverse cholesterol transport) zugeschrieben. Wird die Relation von HDL zu LDL gestört, fließt das LDL bei einer erhöhten Gefäßpermeabilität in die Intima und wird dort oxidiert. Das oxidierte LDL (ox-LDL) steigert die chemotaktische Aktivität und die Motilität der Makrophagen. Durch Akkumulation der oxidierten LDL kommt es zur Bildung von sogenannten Schaumzellen. Das aufgenommene LDL-Cholesterin wird wiederum in die Intima freigesetzt, wodurch es zur Ausbildung von Plaques kommt. Folglich entsteht hierdurch eine Gefäßwanddestruktion. Diese wiederum setzen dann das LDL-Cholesterin in die Intima frei, was zur Ausbildung von Plaques mit der Folge einer Gefäßwanddestruktion, führt und eine Entzündungsreaktion hervorgerufen wird. Im Verlauf führt dieser ganze Prozess dann letztendlich zu einer Endotheldysfunktion (68,69).

Eine weitere wichtige Rolle spielen bei der Entstehung der Atherosklerose die Triglyceride, bestehend aus dem very low density lipoprotein (70) und Chylomykronen, sowie deren Remnants. Auch sie können durch ihre Eigenschaften die Gefäßwand leicht penetrieren und dadurch bei der Entstehung von Schaumzellen mitwirken.

In neueren Studien wird gezeigt, dass die Oxidierung oder eine andere Modifikation, wie der Acetylierung von LDL, zur Ausbildung von Neoantigenen führt, und diese wiederum für die Induktion von Immunreaktionen verantwortlich sind und die Immunantwort bei Arteriosklerose antreiben (71,72,73,74). In diversen Mausmodellen konnte gezeigt werden, dass eine kurzfristige Plasmadyslipidämie ausreicht, um eine signifikante endotheliale Versteifung einer intakten Aorta zu induzieren und eine bereits bestehende Endothelversteifung im Aortenbogen hierdurch zu verschlimmern (75).

Nach Quantifizierung der Framingham Offspring Studie, eine prospektive Kohortenstudie mit 5.013 Personen, die zwischen 1971 und 1975 rekrutiert und in dieser ungefähr alle vier Jahre Nachuntersuchungen durchgeführt wurden, konnte

festgestellt werden, dass auch eine längerfristige Exposition gegenüber moderatem LDL-Cholesterin und SBP die gleichen Auswirkungen auf das CHD-Risiko zeigte wie kürzere Expositionen bei LDL- und RR-Werten, die gemäß klinischen Leitlinien als "hoch" eingestuft wurden. Es ergaben zum Beispiel 16 Jahre Exposition gegenüber mäßigen LDL-Spiegeln ein ähnliches 16-Jahres-CHD-Risiko wie bei 8 Jahre hohen LDL-Werten oder 4 Jahre sehr hohen LDL-Werten (76,77,78).

2.2.6.1 Normwerte für LDL-Cholesterin nach Risikogruppen

Nach den europäischen Leitlinien für Dyslipidämie von 2019 wird eine aggressivere Reduktion des LDL-Cholesterins auf Werte unter 55 mg/dl empfohlen (79).

Patienten, die ein als „sehr hoch“ definiertes kardiovaskuläres Profil zeigen, wird empfohlen, den LDL-Cholesterinspiegel sowohl auf einen Zielwert unter 55 mg/dl (<1,4 mmol/l) als auch um mindestens 50% in Relation zum Ausgangswert zu senken. In den bisher geltenden Leitlinien hatte der Zielwert noch bei < 70 mg/dl (<1,8 mmol/l) gelegen.

Bei Hinzukommen eines zweiten kardiovaskulären Ereignisses, trotz lipidsenkender Therapie wird gemäß den neuen Leitlinien empfohlen, das LDL-Cholesterin noch aggressiver, nämlich auf Werte < 40 mg/dl (<1,0 mmol/l), zu senken. Entsprechend der Hochrisiko-Gruppe werden für die Primär- und die Sekundärprävention auch strikere Zielwerte empfohlen.

Tabelle 3: Einteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren in Risikogruppen

Risikostatus	Eigenschaften
Sehr hohes Risiko	<ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit dokumentierter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung oder auch mit signifikanten Plaques in einer Koronarangiographie oder in mindestens zwei Gefäßen in der Computertomographie und Stenosierungen > 50 % oder Plaques im Ultraschall der Karotiden. - Patienten mit Diabetes Mellitus mit Endorganschaden (wie, Mikroalbuminurie, Retinopathien oder Polyneuropathien) oder mindestens drei Hauptrisikofaktoren oder Typ-1-Diabetes mit früher Manifestation und Dauer von über 20 Jahren. - Kalkulierter Risiko-SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation) $\geq 10\%$ des Zehnjahres-Risikos für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis.
Hohes Risiko	<ul style="list-style-type: none"> - Deutliche Erhöhung eines Risikofaktors z.B. Gesamt-Cholesterin > 310 mg/dl (8 mmol/l) und oder LDL-C > 190 mg/dl (4,9 mmol/l) oder Blutdruck $\geq 180/110$ mmHg. - Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie (FH) ohne weitere Risikofaktoren. - Diabetes ohne Endorganschaden mit einer Diabetesdauer ≥ 10 Jahre oder einem weiteren Risikofaktor. - Moderate Niereninsuffizienz (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²). - Kalkulierter Risiko-SCORE 5 % und < 10 % des Zehnjahres-Risikos für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis.
Moderates Risiko	<ul style="list-style-type: none"> - Junge Patienten (Typ-1-Diabetes < 35 Jahre und Typ-2-Diabetes < 50 Jahre Lebensalter) mit einer Diabetesdauer < 10 Jahre ohne weitere Risikofaktoren. - Kalkulierter Risiko-SCORE $\geq 1\%$ und < 5 % des Zehnjahres-Risikos für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis.
Niedriges Risiko	<ul style="list-style-type: none"> - Kalkulierter Risiko-SCORE < 1 % des Zehnjahres-Risikos für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis.

Modifiziert nach: ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal 2019

Tabelle 4: Zielwerte für das LDL-Cholesterin sind entsprechend der Risikogruppe

Risiko	Zielwert nach Risiko	LDL-Senkungsempfehlung nach Risiko
Sehr hohes Risiko	< 55 mg/dl (1,4 mmol/l)	≥ 50 %
Hohes Risiko	< 70 mg/dl (1,8 mmol/l)	≥ 50 %
Moderates Risiko	< 100 mg/dl (2,6 mmol/l)	
Niedriges Risiko	< 116 mg/dl (3,0 mmol/l)	

Modifiziert nach: ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal 2019

2.2 Arterielle Hypertonie

2.2.1 Definition und Pathophysiologie der arteriellen Hypertonie

Nach der WHO ist die Hypertonie definiert als ein systolischer Blutdruck von >140 mmHg und ein diastolischer Blutdruck von > 90 mmHg.

Man kann zwischen der primären (essentiellen) sowie der sekundären Hypertonie unterscheiden. Bei der primären arteriellen Hypertonie liegt keine organische Ursache zugrunde, wobei bei der sekundären zumeist ein organisches Grundleiden vorliegt.

Es handelt sich hierbei um einen Risikofaktor, der durch die Umstellung des Lebensstils und eine medikamentöse Therapie beeinflusst werden kann (80).

2.2.2 Epidemiologie und Prävalenz der arteriellen Hypertonie

Nach Angaben der WHO ist seit dem Jahr 1975 die Anzahl der Menschen, die an einer arteriellen Hypertonie leiden von 594 Millionen auf 1,13 Milliarden im Jahr 2015 gestiegen (81). Auch wieder laut der WHO induzieren die Spätfolgen und Komplikationen der arteriellen Hypertonie ungefähr 9,4 Millionen Todesfälle weltweit pro Jahr. Laut näheren Angaben ist die arterielle Hypertonie für mindestens 45% der Todesfälle durch Herzerkrankungen und für 51% der Todesfälle durch Schlaganfälle verantwortlich (82).

Eines der globalen Ziele besteht darin, die Prävalenz von Bluthochdruck bis 2025 um 25 % zu senken (Basisjahr 2010).

Nach den Ergebnissen der Studie GEDA 2014/2015-EHIS hat in Deutschland fast jeder dritte Erwachsene (30,9% der Frauen und 32,8% der Männer) einen ärztlich diagnostizierten Bluthochdruck. Zudem wird hierbei eine steigende Prävalenz des bekannten Bluthochdrucks mit zunehmendem Alter angegeben. Hierbei haben ungefähr zwei Drittel der 65-Jährigen und Älteren (63,8% der Frauen und 65,1% der Männer) einen bekannten Bluthochdruck (83).

Tabelle 5: Einteilung der arteriellen Hypertonie nach der WHO

Bewertung	systolisch (mmHg) /diastolisch (mmHg)
optimaler Blutdruck	< 120 / < 80
normaler Blutdruck	120–129 / 80–84
hoch-normaler Blutdruck	130–139 / 85–89
milde Hypertonie (Stufe 1)	140–159 / 90–99
mittlere Hypertonie (Stufe 2)	160–179 / 100–109
schwere Hypertonie (Stufe 3)	> 180 / > 110
isolierte systolische Hypertonie	> 140 / < 90

Im Vergleich zur Einteilung der WHO definieren die US-amerikanischen kardiologischen Fachgesellschaften in ihren aktualisierten Leitlinien bereits Blutdruckwerte von 130–139/85–89 mmHg als Hypertonie Grad I. Diese sollten aber in der Regel zunächst nicht medikamentös behandelt werden (84,85).

Und wiederum nach den Leitlinien des britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE) werden ein bei initialer Messung ermittelter Blutdruckwert von $\geq 140/90$ mmHg und bei Folgemessungen ermittelte Blutdruckwerte von $\geq 135/85$ mmHg als Bluthochdruck definiert (86).

2.2.3 Definition der arteriellen Hypertonie und des Zielblutdrucks

Laut der Framingham Heart Study, welche arterielle Hypertonie als Risikofaktor identifizierte, ist das relative Risiko für Hypertoniker fast zweifach erhöht und hat neben Nikotinabusus den stärksten Einfluss auf die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung (87).

Das KHK-Risiko steigt ab einem systolischen Blutdruckwert von 115 mmHg bzw. einem diastolischen Blutdruckwert von 75 mmHg kontinuierlich an und verdoppelt sich mit Anstieg des systolischen Blutdrucks von 20 mmHg (88).

Im Jahr 2018 wurden die europäischen ESH/ESC-Leitlinien für die arterielle Hypertonie aktualisiert.

Demzufolge wird für alle Patienten und auch für Patienten mit Diabetes Mellitus oder Niereninsuffizienz empfohlen, den Blutdruck vorerst auf < 140/90 mmHg und diesen bei erfolgreicher und gut verträglicher Therapie dann weiter auf einen Zielblutdruck von 130 mmHg systolisch, aber nicht weniger als 120 mmHg bei Patienten im Alter von 18-65 Jahren und bei Patienten mit einem Diabetes Mellitus zu senken. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sollte ein Zielblutdruck von < 140–130 mmHg systolisch angestrebt werden (89).

Patienten über 65 Jahren wird ein systolischer Zielblutdruckbereich von < 140–130 mmHg empfohlen und unabhängig von der Altersgruppe ergibt sich ein diastolischer Zielbereich von < 80–70 mm Hg (89).

Die Deutsche Hochdruckliga wiederum empfiehlt den Blutdruck bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten auf Werte von < 135/85 mmHg zu senken (90).

2.2.4 Pathophysiologie der arteriellen Hypertonie und Wirkung auf das Endothel

Man unterscheidet die arterielle Hypertonie zwischen 2 Formen.

Die häufigste Form ist die essenzielle Hypertonie (ca. 90% aller Hypertoniker) und die seltenere Form der sekundären Hypertonieformen (ca. 10% aller Hypertoniepatienten) (91).

Die essenzielle Hypertonie stellt eine multifaktorielle Krankheit dar und wird durch verschiedene Faktoren, wie Nikotinabusus, Adipositas, erhöhter Alkoholkonsum,

vermehrte Kochsalzaufnahme, zunehmendes Alter, psychosozialer Stress und Immobilität begünstigt (91).

Bei den sekundären Formen sind organische Störungen als Auslöser definiert. Dazu gehören zum Beispiel das renovaskuläre System, wie die Nierenarterienstenose, die renoparenchymatösen Erkrankungen, wie die Glomerulonephritiden sowie die autosomal dominante polyzystische Nephropathie. Dann gibt es wiederum die endokrine Hypertonie, wie das Conn-Syndrom und das Phäochromozytom, welche durch Ausschüttung von Hormonen und Katecholaminen ebenfalls eine arterielle Hypertonie begünstigen. Weitere Ursachen können eine Aortenisthmusstenose sowie das Schlaf-Apnoe-Syndrom sein.

Der Blutdruck ist definiert als das Produkt des Herzzeitvolumens (HZV) und des peripheren Widerstands.

Der neurohumorale und physiologische Regelkreis des Blutdrucks umfassen ein komplexes System. Neben lokalen Kontrollmechanismen, wie der Veränderungen des präkapillären Widerstandes durch die Niere und des Herzmuskels, findet die Blutdruckregulation unter Beteiligung des Stammhirns und der übergeordneten limbisch-hypothalamischen Ebene statt.

In diesem System sind auf der neuroendokrinen Ebene neben den Neurotransmittern Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin und Serotonin auch die Peptidhormone TRH, (atriales natriuretisches Peptid) ANP, Corticotropin Releasing Hormon (CRH), Angiotensin, Somatostatin und auch Endorphine beteiligt (92).

Das Endothel reguliert sowohl die Endothel-abgeleitete Entspannung (EDRFs) und aber auch die Kontraktion (EDCFs) der glatten Muskultur, die durch gegensätzliche Wirkungen den Gefäßtonus regulieren.

Der vorherrschende EDRF, der eine Vasodilatation begünstigt, ist Stickstoffmonoxid (NO) wohingegen EDCFs und Angiotensin II sowie Endotheline vasokonstriktive Wirkungen haben.

Ein Ungleichgewicht in der Homöostase dieser Faktoren führt zu einer endothelialen Dysfunktion (93).

Bei Bluthochdruck führt eine anhaltende Erhöhung des systemischen Drucks im mikrovaskulären System zu vorzeitiger Alterung und zu einem erhöhten Umsatz von Endothelzellen, die dann durch ein Remodelling ersetzt werden. Jedoch besitzt das

regenerierte Endothel nur eine beeinträchtigte Funktion und Fähigkeit, EDRFs zur Vasodilatation freizusetzen. Dies führt zu einem Ungleichgewicht gegenüber EDCFs mit der Folge einer zunehmenden Vasokonstriktion, die wiederum zu einer endothelialen Dysfunktion führt (94,95).

Die strukturellen Veränderungen der Gefäßwand sind in der Arbeit von Folkows in den frühen 1980er Jahren erfasst. Er stellte fest, dass schon eine geringe Verringerung des Lumendurchmessers einen großen Einfluss auf den Gefäßwiderstand als Folge hatte. Dies beschrieb er nach dem Gesetz von Hagen-Poiseuille. Er zeigte hiermit, dass der Volumenstrom (Volumen abgeleitet nach der Zeit) direkt proportional zur Druckdifferenz und zur 4. Potenz des Innenradius ist ($V/t = (r^4 \times \pi \times \Delta P) / (8 \times \eta \times l)$) (96).

In mehreren Studien wurde der Bezug des Bluthochdrucks zum Endothel überprüft.

Die Ergebnisse zeigten, dass die arterielle Hypertonie den systemischen Druck sowohl in menschlichen als auch in tierischen Modellen erhöhte. Durch eine Neuordnung der Wandkonstitution im Rahmen eines Remodellings, was als eutroph, hypertroph oder hypotropher Umbau beschrieben wurde, zeigte sich in den Gefäßen ein kleineres Lumen, welches folglich einen Einfluss auf den Widerstand des Endothels hatte (97,98).

Durch strukturelle und funktionelle Veränderungen an den Gefäßen im Rahmen einer arteriellen Hypertonie kommt es zu Entzündungsprozessen und aufgrund von veränderten hämodynamischen Kräften auch zu Verletzungen des Endothels. Hierbei produziert der Organismus Proteine, wie C-reaktives Protein (CRP) und freie Radikale, die die Produktion oder Bioverfügbarkeit von NO verringern und demzufolge zu einer endothelialen Dysfunktion führen (99,100).

Somit ist die endotheliale Dysfunktion mit kardiovaskulären Risikofaktoren verbunden und kann ein kardiales oder zerebrales Geschehen vorhersagen (101,102,103,104,105).

2.3 Diabetes Mellitus als kardiovaskulärer Risikofaktor

Der Diabetes Mellitus zählt auch zu den wichtigen Risikofaktoren bei der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen. Eine gestörte Glukosetoleranz und ein erhöhter Nüchternblutzuckerspiegel führen später zum Diabetes mellitus (106).

Der Diabetes mellitus (DM) lässt sich in zwei Typen einteilen. Der Typ I ist die autoimmunbedingte Variante, die sich meist schon im Kindesalter manifestiert. Der Typ II hingegen ist eine erworbene Erkrankung, der unter anderem durch Übergewicht ausgelöst wird.

Laut der International Diabetes Federation leben 463 Millionen Erwachsene (20-79 Jahre) mit Diabetes. Es wird erwartet, dass diese Anzahl bis 2045 auf 700 Millionen laut der IDF steigen wird und dass diese Stoffwechselerkrankung weiterhin eine der größten Gesundheitsprobleme der Welt bleiben wird (107).

Von Jahr 2015 - 2019 wurden lt. dem IDF ca. 4,21 Mio. Todesfälle aufgrund von Diabetes Mellitus erfasst und im Jahr 2014 gab es ca. 179 Mio. nicht diagnostizierter Diabetes-Fälle (107).

Laut der deutschen Diabetes Gesellschaft waren im Jahr 2015 mehr als 6 Millionen Menschen in Deutschland an Diabetes erkrankt und davon jährlich ca. 200 Kinder und Jugendliche im Alter von 12-19 Jahren, die an Diabetes mellitus Typ II erkrankten. Dies zeigt, dass die Erkrankung bereits im Kindesalter präventiv angegangen werden muss (108).

Bei etwa 90 % der an Diabetes mellitus erkrankten Patienten handelt es sich um den Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2), der vor allem mit einem erhöhten Lebensalter, Adipositas und mangelnder Bewegung assoziiert ist (109).

Die Entstehung des Krankheitsbildes besteht aus multifaktoriellen Ursachen die sowohl Umwelteinflüsse als auch genetische Prädispositionen umfasst (110).

Die Diagnosekriterien für die Diagnose eines Diabetes Mellitus nach der deutschen Diabetes Gesellschaft der WHO und der American Diabetes Association (ADA) sind eine Nüchternglukose von > 126 mg/dl, ein Gelegenheitsglukosewert von > 200 mg/dl oder ein Glukosewert von > 200 mg/dl nach einem oralen Glukosetoleranztest (oGTT) nach 2 Stunden. Zudem gibt es noch eine gestörte Glukosetoleranz mit einem Blutzucker-Wert (BZ-wert) von 140-199 mg/dl nach einem oGTT oder eine

abnorme Nüchtern glukose von 100-125 mg/dl, bei denen jedoch die Diagnose eines Diabetes Mellitus nicht gestellt werden darf (111).

2.3.1 Diabetes Mellitus und Endothelfunktion

Es wurden bislang diverse Studien durchgeführt, die besagen, dass bei einem Patienten, der an Diabetes Mellitus leidet, im Vergleich zu einem Patienten, der nicht an Diabetes Mellitus leidet, eine endotheliale Dysfunktion vorliegt (112, 113) und dieser als das Ergebnis pathophysiologischer Prozesse bei Diabetes mellitus erkannt wurde.

Die endotheliale Dysfunktion bei Diabetes mellitus entsteht durch eine Veränderung der Signalwege (114).

Die Produktion von NO in den Endothelzellen hängt von der enzymatischen Umwandlung von L-Arginin zu NO und von Citrullin zu eNOS ab. Das Enzym wird konstitutiv in Endothelzellen exprimiert und ist auf Caveolae lokalisiert. Die Caveolae bilden sackförmige Ausbuchtungen der Plasmamembran und enthalten spezifische Lipide und Proteine (115). Sie sind für die Transzytose von Makromolekülen sowie die Aufnahme kleiner Moleküle durch Potozytose, aber auch für die Kompartimentierung von Signalmolekülen verantwortlich und sind daher für die Regulierung der eNOS-Aktivität wichtig (116,117).

Durch rezeptorabhängige Agonisten wie Acetylcholin und Serotonin, die das intrazelluläre Calcium erhöhen, kann eNOS aktiviert werden (118).

Das aktivierte eNOS katalysiert dann L-Arginin in Gegenwart von Sauerstoff zu NO und L-Citrullin. NO diffundiert hiernach in die arterielle Wand und aktiviert die Guanylylcyclase in glatten Muskelzellen, Thrombozyten und Endothelzellen (119).

In Vergleichsstudien konnte gezeigt werden, dass eNOS in Endothelzellen gesunder Gefäßwände exprimiert wurde, jedoch in atherosklerotischen Läsionen reduziert war (120). Wichtig bei diesen Mechanismen bezüglich des Diabetes und der endothelialen Dysfunktion ist, dass Insulin selbst ein Stimulus für die eNOS-Aktivierung ist. Durch Bindung von Insulin an seinen Rezeptor, der sich an Endothelzellen befindet, kommt es zur Phosphorylierung des Insulinrezeptorsubstrats-1 (IRS-1) was anschließend zu einer durch wiederum Phosphorylierung entstehenden Aktivierung des eNOS über eine PI3-Kinase/Akt führt (121).

In Studien konnte dieser Mechanismus belegt und erhärtet werden, in dem eine Inhibition der PI3-Kinase oder Akt durchgeführt wurde, wodurch es zu einer Blockierung der insulinstimulierten NO-Produktion kam (122). Auch führte eine Mutation im IRS-1 zu diesem Effekt, der in kultivierten Endothelzellen nachgewiesen werden konnte (123).

Weiterhin konnten in weiteren Versuchen gezeigt werden, dass eine selektive endotheliale Insulinresistenz ausreicht, um eine Verringerung der NO-Bioverfügbarkeit und demnach eine endotheliale Dysfunktion zu induzieren. Was wiederum sekundär auch zu einer erhöhten Erzeugung von reaktiven Sauerstoffspezies führte (124).

Weitere Funktionen des Insulins sind auch die Aktivierung weiterer Signalwege. Zum Beispiel wird die mitogen-aktivierte Proteinkinase (MAPK) über den kleinen GTPase Ras aktiviert und führt zu einem Zellwachstum und zu einer Proliferation. In Endothelzellen führt die Aktivierung dieses Weges zu einer Expression eines Vasokonstriktors, nämlich dem Endothelin 1 und zur Expression von zum Beispiel ICAM-1, einem proinflammatorischen Adhäsionsmolekül (125).

Bei gesunden Menschen stimuliert Insulin die Vasodilatation und erhöht den Blutfluss im peripheren Gewebe, was bei Patienten mit Diabetes reduziert ist (126).

Ein weiterer Mechanismus, der durch den Diabetes verursacht wird und auf die Endothelfunktion wirkt, ist der oxidative Stress. Durch eine erhöhte Glukose- oder fetthaltige Konzentration werden nämlich Superoxidanionen gebildet, die dann in der Lage sind, die NO-Bioverfügbarkeit zu beeinträchtigen, was wiederum die Endothelfunktion beeinträchtigt (127).

Die Superoxidanionen können nämlich mit NO reagieren und bilden dann Peroxynitrit, ein hochreaktives Oxidationsmittel, und somit NO eliminieren oder die Reaktionsfähigkeit von anderen Geweben auf NO reduzieren (128).

Weiter wird beschrieben, dass Diabetes mit einem systemischen Entzündungszustand verbunden ist und dadurch die Endothelfunktion beeinträchtigen und zur Arteriosklerose führen kann (129).

Im Rahmen von weiteren Studien und experimentellen Messungen konnten bei Patienten mit Diabetes Mellitus erhöhte Konzentrationen von entzündlichen Markern,

wie Interleukin-6, C-reaktives Protein, TNF- α und interzelluläre Adhäsionsmolekül-1 nachgewiesen werden (130).

Durch die häufige Assoziation mit anderen Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie und Hypertonie führt Diabetes Mellitus zu verstärkten atherosklerotischen Veränderungen, was der Grund dafür ist diese Erkrankung bei Patienten mit Bluthochdruck und Hyperlipidämie strenger zu behandeln (131).

2.4 Rauchen als kardiovaskulärer Risikofaktor

Weltweit sind pro Jahr ungefähr fünf Millionen Todesfälle auf Tabakkonsum zurückzuführen. Hinzu kommen noch die Sterbefälle, die durch das Passivrauchen verursacht werden (132).

Laut Angaben der GEDA 2014/2015-EHIS rauchen in Deutschland 20,8 % der Frauen und 27,0 % der Männer ab 18 Jahren zumindest gelegentlich, wobei bei beiden Geschlechtern der Anteil der aktuell Rauchenden in den jüngeren Altersgruppen am höchsten ist (133).

Rauchen fördert neben der Entstehung von malignen Tumorerkrankungen oder Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes wie die Bildung von Magengeschwüren oder des Respirationstraktes, wie der COPD, und auch zu einem Drittel die Förderung von Herz-Kreislauferkrankungen (134).

Nicht nur das aktive, sondern auch das passive Rauchen spielen eine große Rolle bei der Entstehung der koronaren Herzerkrankung (135). Daher ist es gerade bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung umso wichtiger, und wird auch von der European Society of Cardiology (ESC) und der American Heart Association (AHA) empfohlen (136,137), auf eine absolute Nikotinkarenz zu achten, um den Fortschritt der Erkrankung, die Krankenhausaufenthalte sowie die Mortalität zu senken (138), weil die Sterblichkeitsrate bei fortgesetztem Rauchen nach einem erlittenen Myokardinfarkt (MI) deutlich erhöht ist. Im Vergleich hierzu haben Patienten bei Rauchstopp nach einem Myokardinfarkt eine niedrige Rate (139).

2.4.1 Nikotinrauch und die Wirkung auf die Endothelfunktion

Zigaretten enthalten mehr als 4000 bekannte und zum Teil auch mehr als 100.000 unbekannte Inhaltsstoffe (140,141).

Zu diesen zählen neben den toxischen Substanzen, wie zum Beispiel das Nikotin auch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe sowie auch karzinogene Substanzen, wie Teer und Nitrosamine.

Die Absorption und demzufolge die Schädigung durch diese Inhaltsstoffe kann auch durch die Art des Rauchens, zum Beispiel der Tiefe der Inhalation und der Züge sowie durch die Umgebungsfaktoren, zum Beispiel rauchen in kleinen Räumen und dadurch bedingter Mehrverteilung des Rauches im Raum, beeinflusst und verstärkt werden (142).

Den epidemiologischen und klinischen Studien zu Folge sind Endothelzellschäden bedingt durch das Zigarettenrauchen und Führen zu Gefäßverletzungen, zur Atherogenese und zu erhöhten kardiovaskulären Ereignissen (143,144).

Bei zwei Zigaretten pro Tag verdoppelt sich die Anzahl der kerngeschädigten Endothelzellen im zirkulierenden Blut. Die rauchinduzierte endotheliale Dysfunktion scheint den Studien nach dosisabhängig zu sein, die nach der Raucherentwöhnung reversibel sein kann (145,146).

Die funktionellen Veränderungen im Endothel die durch das Rauchen bedingt sind, sind recht kompliziert.

In zahlreichen Studien wurde gezeigt, dass Komponenten, die am Tabakrauch beteiligt sind, oxidativen Stress und Entzündungen hervorrufen (145, 147,148,149).

Hierdurch verursacht das Rauchen die oxidative Schädigung des Endothels und die Thrombozytenhaftung (150) an der Endothelmembran, was zu einer verminderten Aktivierung und zu einer verminderten Bildung der endothelialen NO-Synthase führt. Folgend hierzu wird die Synthese von NO gehemmt und die Endothelfunktion beeinträchtigt (145, 151).

Ein Mechanismus, der zu einer Endotheldysfunktion führt, ist die reduzierte Produktion von Stickstoffmonoxid (NO) und eine erhöhte Expression von Adhäsionsmolekülen (152).

Stickstoff ist, wie auch zuvor beschrieben, ein wichtiges Signalmolekül in der vaskulären Homöostase, welcher durch die endotheliale NO Synthase gebildet wird (153).

Kommt es nun zu Hindernissen oder Störungen in der NO-Produktion, führt dies zu Störungen in der Gefäßfunktion, weil Stickstoff auch eine wichtige Funktion bei der Regulation des Blutflusses und des Blutgefäßdurchmessers besitzt (152,153).

Stickstoff ist unter anderem wichtig für die Regulation und/oder Verhinderung von Entzündungen, Leukozytenadhäsion, Thrombozytenaktivierung und Thrombose (154).

Primäre als auch sekundäre Auswirkungen auf die Entstehung und das Fortschreiten der Arteriosklerose und auf thrombotische Ereignisse könnten die Folge sein, wenn die NO-Bioverfügbarkeit und Synthese gestört werden (143).

2.5 Das Alter als kardiovaskulärer Risikofaktor und die Wirkung auf die Endothelfunktion

Nach der WHO nimmt die Zahl der 60-jährigen und Älteren stetig zu.

Im Jahr 2019 lag die Zahl der über 60-Jährigen bei 1 Milliarde. Es wird erwartet, dass diese Zahl bis 2030 auf 1,4 Milliarden und bis 2050 auf 2,1 Milliarden steigen wird (155).

Das Altern gehört zum einen zu den kardiovaskulären Risikofaktoren und zum anderen wurde in mehreren Studien belegt, dass das Altern auch die Endothelfunktion beeinflusst.

Laut der Framingham Heart Studie stellt das Altern ein starkes unabhängiges Korrelat der endothelialen Dysfunktion dar (156).

Es zeigten hierbei ältere Frauen und Männer auch ohne weitere Risikofaktoren eine endotheliale Dysfunktion.

Den verschiedenen durchgeführten Studien nach hängt die Abnahme der endothelialen Dysfunktion mit einer erniedrigten Bioverfügbarkeit zusammen, der wiederum durch eine reduzierte NO-Synthase bedingt ist (157).

Mögliche Ursache, die zur reduzierten Bioverfügbarkeit führt, könnte laut Studien der oxidative Stress sein, der zu endothelialer Dysfunktion bei gesunden älteren Erwachsenen führt (158,159).

Desweiteren wird auch als Ursache ein vermehrter Abbau von NO aufgrund von Radikalbildung angenommen (160).

Zur Quantifizierung der endothelialen Dysfunktion erfolgte im Rahmen einer weiteren Studie die nicht-invasive Messung der FMD der Brachialarterie bei 64 Männern im Alter von 84 ± 11 Jahren. Die Teilnehmer wurden im Rahmen dieser Studie nach ihrer Leistung beim PFP-10-Test beurteilt, dieser prüft die Oberkörperkraft, die Flexibilität des Oberkörpers, die Kraft des Unterkörpers, das Gleichgewicht, die Koordination, die Ausdauer und die maximale Gehweite) klassifiziert (Klasse I, Punktzahl < 26; Klasse II, Punktzahl zwischen 26 und 57; und Klasse III, Punktzahl > 57) und die FMD der Brachialarterie (BAFMD) wurde nach 5-minütiger Okklusion des Unterarms mit hochauflösendem Ultraschall beurteilt.

Hierbei zeigten Personen, basierend auf ihrem PFP-10-Gesamtwert, die höchste BAFMD in der höchsten Funktionsklasse, verglichen mit denen in der Mittelschicht, die eine größere Vasoreaktivität aufwiesen als diejenigen in der niedrigsten Funktionsklasse, sodass eine reduzierte FMD, als Ausdruck für eine endotheliale Dysfunktion bei älteren Menschen angenommen wurde (161).

3. Material und Methoden

3.1. Studienpopulation

Die Studie ist eine Mischanalyse einzelner Basismessungen der FMD bei 140 Patienten, die an anderen verschiedenen klinischen Studien teilnahmen.

3.1.1 Einschlusskriterien:

Alter > 18 Jahre

das Vorliegen einer hämodynamisch signifikanten Koronararterienstenose oder Koronarsklerose.

3.1.2 Ausschlusskriterien

Apoplex oder eine Gefäßrevaskularisation in den letzten 6 Monaten

Schwangerschaft

Alter < 18 Jahre

ein akutes Koronarsyndrom

eine dekompensierte Herzinsuffizienz

Manifesten Hyper- oder Hypothyreose

Niereninsuffizienz mit einem Plasmakreatinin >2.0 mg/dl

3.2. Studienablauf

3.2.1. Datenerhebung

Patienten, die in der II Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz stationär oder ambulant behandelt wurden und in diversen Studien teilnahmen und somit in der Datenbank erfasst waren, wurden aus der Datenbank nach Vorliegen oder nichtvorliegen von Ein- und Ausschlusskriterien überprüft und hiernach nach dem Vorliegen einer Koronaren Herzerkrankung sowie von Risikofaktoren erfasst und in tabellarischer Form nach KHK mit und ohne Risikofaktoren sowie das Vorliegen einer KHK gegliedert.

3.3. Risikoprognoseinstrument für kardiovaskuläre Erkrankungen

3.3.1 PROCAM

PROCAM steht für „Prospektive Cardiovascular Münster Study“.

Der PROCAM-Score wurde seit der prospektiven cardiovascular Münster Studie eingeführt. Er dient der Berechnung des 10-Jahres-Risikos in Prozent für das Erleiden eines Myokardinfarktes oder eines plötzlichen Herztodes für Männer und Frauen im Alter von 20-75 Jahren (162).

Im Jahr 2007 wurde der PROPCAM-Score mit einem Algorithmus für die Vorhersage eines Schlaganfalls in 10 Jahren bei Männern und Frauen zwischen 35 und 65 erweitert.

Er beruht auf einer Kohorte von 5906 Männern und 2224 Frauen zwischen 35 und 65 Jahren. Das zerebrovaskuläre Risiko kann demnach für Männer und Frauen dieses Alters bestimmt werden (163).

Folgende neun Prädiktoren gehen nach PROCAM in die Risikoberechnung ein:

Geschlecht

Alter

Rauchen Ja/Nein

Diabetes Mellitus/ BZ \geq 120 mg/dl oder diagnostizierter Diabetes Mellitus

systolischer Blutdruck in mmHg

positive Familienanamnese hinsichtlich eines Herzinfarktes Ja/Nein

LDL-Cholesterin in mg/dl

HDL-Cholesterin in mg/dl

Triglyceride in mg/dl

3.4. Die flussvermittelte (FMD) Dilatation

3.4.1 Prinzip der flussvermittelten (FMD) Dilatation

Das Prinzip dieser Messung beruht auf den Scherkräften, die durch Reizung des Endothels entstehen. Um dies zu erreichen, wird der Unterarm für fünf Minuten komprimiert. Hierdurch sinkt der periphere Widerstand, weil die Widerstandsgefäße weitgestellt werden. Wird jetzt die Komprimierung wieder gelöst entsteht im Gegenzug eine Hyperämie. Diese wiederum stimuliert die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) und Prostazyklinen aus dem Endothel, die dann nach einer Minute als Dilatation an der A. brachialis gemessen werden kann.

3.4.2. Vorbereitung des Patienten auf die Untersuchung

Zur Vermeidung von Störfaktoren sollte der Patient sich mindestens 10 Minuten vor der Untersuchung ausruhen. Die Messungen sollten in einem ruhigen und abgedunkelten Raum in Rückenlage erfolgen. Auf Kaffee, Nikotin und fettreiche Speisen sollte der Patient vor der Untersuchung verzichten.

3.4.3. Ablauf der Messung

Die Untersuchung wird am Arm der dominanten Arteria brachialis vorgenommen. Die Messungen erfolgen enddiastolisch EKG-getriggert zur R-Zacke. Zuerst wird die Brachialarterie mit hochauflösendem Ultraschall mit 7,5 -12 MHz longitudinal im B-Mode-Bild dargestellt. Idealerweise sollte hier die Arterie einen bogenförmigen Verlauf, die sogenannte chinesische Brücke, darstellen. Wichtig ist auch, dass sie im rechten Winkel erfasst wird. Dies gelingt nur, wenn man die Vorder- und Hinterwand der Arterie im Ultraschall zeigen kann. Um diese Position einzubehalten, kann die Lage entweder markiert werden oder man orientiert sich an anatomischen Gegebenheiten.

Die Messung selbst wird am Gipfel des Gefäßbogens durchgeführt. Hierfür wurde der Schallkopf ungefähr 5 cm über der Ellenbogenfalte platziert. Diese sollte möglichst Artefakt frei dargestellt werden können.

Hiernach wurde die Blutflussgeschwindigkeit in Ruhe dargestellt.

Nach Erfassung des Ausgangsdiameters wurde nun eine Hyperämie im Gefäß erzeugt. Diese wurde durch Anlegen einer Blutdruckmanschette erreicht. Hierbei wurde die Blutdruckmanschette auf 50 mmHg über den systolischen Blutdruck,

mindestens jedoch bis 200 mmHg, aufgepumpt. Der Druck und der Schallkopf wurden dann für 5 Minuten so belassen. Nach 5 Minuten wurde der Druck in der Manschette abgelassen. Bei unveränderter Lage des Schallkopfes wurden dann die Messungen in gleicher Weise wie auch bei der Erfassung des Ausgangsdiameters durchgeführt (164).

3.4.4 Messung der endothelunabhängigen Vasodilatation

Zur Erfassung der endothelunabhängigen Dilatation wurden Nitroglyzerin sublingual appliziert. Die Vermeidung von Störfaktoren sollte auch hierbei eingehalten werden.

Nach der Verabreichung von einem Nitroglyzerin an den Patienten wurden die Messungen identisch zur Messung wie bei FMD durchgeführt und hierbei auch die Daten erfasst.

Abbildung 6: Messung der flußabhängigen Dilatation (FMD)

→ Abbildung wegen Datenschutz entfernt

3.4.5. Auswertung der Messungen

Durch die Abstandsmessung der vorderen zur hinteren Intima-Media-Grenze kann der Gefäßdurchmesser erfasst werden.

Die Berechnung der FMD und die NMD sind Ausdruck der Vasodilatation in Prozent und werden nach folgender Formel berechnet (166):

$$\text{FMD} = \frac{[(\text{Hyperämiedurchmesser} - \text{Ausgangsdurchmesser}) / \text{Ausgangsdurchmesser}] \times 100}{}$$

$$\text{NMD} = \frac{[(\text{Nitroglyzerindurchmesser} - \text{Ausgangsdurchmesser}) / \text{Ausgangsdurchmesser}] \times 100}{}$$

→ Der Quotient FMD/NMD wird als FMD-Index bezeichnet.

Um den Blutfluss in Ruhe sowie während der reaktiven Hyperämie darzustellen wurde folgende Formel verwendet:
 $\text{§V13} \times ((\text{PI} \times d^2 / 400) \times \text{Herzfrequenz})$

V13= Fluss-Geschwindigkeits-

Integral der ersten 3 Schläge

d= Ausgangsdurchmesser des Gefäßes

3.5. Statistische Analyse

Zur statistischen Auswertung der Daten wurde die Software Sigmastat 3.5. (Integrated mit SigmaPlot 10) verwendet.

Sämtliche für die Auswertungen relevanten Variablen wurden zunächst auf Normalverteilung getestet.

Die Ergebnisse wurden, wenn nicht anders angegeben, in Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD) bei normalverteilten Daten aufgeführt.

Ergebnisse bei $p < 0,05$ wurden als signifikant und Ergebnisse bei $p < 0,01$ als hochsignifikant angesehen.

4. Ergebnisse

4.1. Abschätzung des Stichprobenumfangs

Als Endpunkt der Studie wurde die signifikante Korrelation der flussvermittelten Dilatation der Arteria brachialis (gemessen in Prozentpunkten) und der kardiovaskulären Risikofaktoren (BMI, Procam-Score, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyzeride und Alter) mit mindestens einer Korrelation $\rho_{H1} > 0,2$ festgelegt.

Nullhypothese H_0 bezüglich jedes Endpunktes lautet:

- H_0 : Es besteht kein Zusammenhang zwischen der FMD und den genannten Faktoren.

Die Alternativhypothese H_1 bezüglich dieses Endpunktes lautet:

- H_1 : Es besteht ein mindestens mäßiger Zusammenhang ($\rho_{H1} > 0,2$) zwischen der FMD und den genannten Faktoren.

Der erforderliche Stichprobenumfang zur Erkennung einer Korrelation beträgt bei Annahme der Korrelation $\rho_{H1} > 0,2$ und Korrelation $\rho_{H0} = 0$ und bei einer Power von 80% und einem α -Fehler von 5% (Typ I Fehler) und β -Fehler von 40% (Typ II Fehler) mindestens 122 Patienten.

4.2. Studienpopulation

Im Rahmen einer monozentrischen, kontrollierten Studie wurden 140 Patienten und Probanden untersucht. Diese hatten keine Kontraindikation zur Durchführung einer sonographischen Messung der flußabhängigen Dilatation der Arterie brachialis. Als Ausschlusskriterien wurde das Vorliegen eines akuten Koronarsyndroms, einer dekompensierten Herzinsuffizienz, dem Vorliegen einer hämorrhagischen Diathese, einer Thrombozytopenie $< 100000/\mu\text{l}$, eines Schlaganfalls innerhalb der letzten 6 Monate, einer manifesten Hyper- oder Hypothyreose oder einer Niereninsuffizienz mit einem Plasmakreatinin > 2.0 mg/dl festgelegt.

140 Probanden wurden in die Studie eingeschlossen. Es wurden die demographischen und gesundheitlichen Daten, Alters, Geschlechts, Body-

Maß-Index, Blutdrucks, Anteils an Rauchern, Diabetikern erfasst (Tabelle1). Bei allen Probanden wurde eine Endothelfunktion gemessen.

Tabelle 6: Probanden und Patienten Merkmale

Probanden und Merkmale	Erfasste Werte
Alter, Jahre	61,9±11
Frauen, n (%)	25(5)
BMI, kg/m ²	26,7±4
Hypertonie, n (%)	74 (48)
Raucher, n (%)	33 (21)
Diabetes, n (%)	19(12)
Hypercholesterinämie, n (%)	99 (64)
LDL-Cholesterin, mg/dl	120,5±42
HDL-Cholesterin, mg/dl	52,5±20
Triglyceride, mg/dl	155,8±104
PROCAM Score (%)	11,2±1,5
Mehrgefäßerkrankungen, n (%)	85(55)

PROCAM Score: Wahrscheinlichkeit innerhalb der nächsten 10 Jahre einen Myokardinfarkt zu erleiden (Assmann et al. 2002).

Einfluss eines Risikofaktors auf die flussabhängige Dilatation der Arteria brachialis.

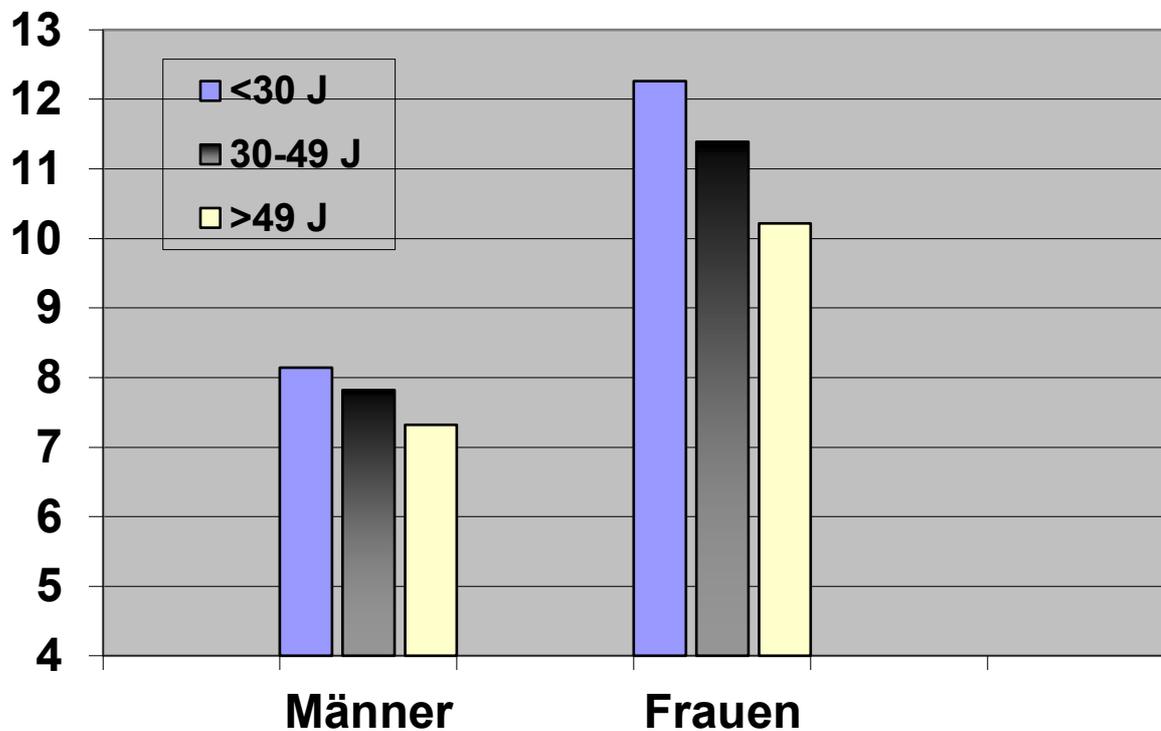
4.3. Korrelation des FMD mit Patienten ohne Risikofaktoren

Zur Validierung der Untersuchung wurden zuerst die Probanden ohne jegliche kardiovaskulären Risikofaktoren untersucht und der FMD-Wert bestimmt (Kontrollgruppe). Hier konnte ein Normalwert für Altersgruppe unter 30 Jahre, zwischen 30 und 50 Jahre und über 50 Jahre für weibliches sowie männliches Geschlecht gemessen werden (S. Tabelle 7 und Diagramm 1).

Tabelle 7: Normal FMD innerhalb der Altersverteilung bei Männern und Frauen

Altersverteilung						
	<30	30-49	>49	<30	30-49	>49
	Männer ohne Risiko			Frauen ohne Risiko		
Mittelwert	8,14	7,82	7,32	12,26	11,39	10,22
n	13	25	10	17	15	12
Std Ab	5,92	3,44	2,98	3,76	4,84	5,20
SEM	1,64	0,69	0,94	0,91	1,25	1,50

Diagramm 1: Normal- FMD der unterschiedlichen Altersgruppen und Geschlechter



4.4. Zusammenhänge der FMD mit Risikofaktoren

Die Parameter der Ultraschalluntersuchung der Arteria brachialis

(Ausgangsdiameter, flussabhängige Dilatation absolut und relativ) für die Probanden und sowie für die Kontrollnormalgruppe vergleichbar. Es wurde die Korrelation jeder Variable mit FMD berechnet.

Es konnten die Zusammenhänge zwischen FMD und BMI, und Procain-Score und Triglyzeride gezeigt werden (S. Tabelle 8)

Tabelle 8: Korrelation der Variablen mit der FMD und miteinander

	BMI	PROCAM	LDL	HDL	TG	Alter
FMD						
1	-0,318	-0,186	-0,0335	0,0833	-0,217	-0,157
2	0,000132	0,0275	0,695	0,328	0,01	0,0639
3	140	140	139	140	140	140
BMI						
1		0,17	0,00762	-0,197	0,308	-0,0715
2		0,044	0,929	0,0196	0,000218	0,401
3		140	139	140	140	140
PROCAM						
1			0,542	-0,348	0,316	0,417
2			5,51E-12	0,0000251	0,000139	3,04E-07
3			139	140	140	140
LDL						
1				-0,0693	0,0968	-0,0274
2				0,418	0,257	0,749
3				139	139	139
HDL						
1					-0,209	0,0592
2					0,0131	0,487
3					140	140
TG						
1						-0,106
2						0,214
3						140

- 1: Correlation Coefficient
- 2: P value
- 3: Number of Sample

Es zeigten sich die folgenden Ergebnisse:

- FMD und BMI: Es zeigte sich ein hochsignifikanter negativer Zusammenhang.
- FMD und Alter: Hier zeigte sich knapp kein signifikanter Zusammenhang.
- FMD und LDL: Da einige Patienten unter Behandlung von Statinen waren, konnte hier keine Signifikanz gezeigt werden. Ebenso HDL Spiegel (Einzelmessung) korrelierte nicht. Im Gegensatz dazu konnte der Zusammenhang zwischen FMD und TG festgestellt werden, da diese nicht durch Statine beeinflusst wird.
- FMD und Procam-Score korrelierten ebenso. (Pearson Product Moment Correlation test mit SigmaStat 3.5, integrated mit SigmaPlot 10 als Auswertungssoftware).

Es wurden weiterhin die Korrelation zwischen anderen Variablen bestimmt und wie erwartet konnten die Korrelationen zwischen einigen gezeigt werden (s. Tabelle 8).

5. Diskussion

Laut den Angaben des statistischen Bundesamts verstarben im Jahr 2018 rund 36,2 % Menschen an Herz-Kreislauf-Erkrankungen (167).

Unter den Herz-Kreislauf-Erkrankungen waren im Jahr 2019 die chronische ischämische Herzkrankheit, der akute Myokardinfarkt und die Herzinsuffizienz, die am meisten zum Tode führenden Erkrankungen (167).

Die pathophysiologische Grundlage für diese Erkrankungen stellt die Atherosklerose dar. Sie ist eine wichtige Form der Arteriosklerose und stellt als eine chronisch entzündliche Erkrankung großer und mittlerer Arterien dar, die zu ischämischen Herzkrankheiten, zu ischämischen Hirninfarkten und auch zu peripheren Gefäßerkrankungen führen können (168).

Im Rahmen der Entstehung der Atherosklerose zeigen sich Veränderungen der Intima. Diese können in verschiedensten Variationen, wie Fettauflagerungen oder

Anlagerungen von komplexen Kohlenhydraten oder einer Bildung eines fibrösen Gewebes sowie aber auch mit Kalkablagerungen einhergehen und können mit Veränderungen der Arterienmedia verbunden sein (169).

Die Intima besteht aus einer einzigen Schicht von Endothelzellen mit ihrer zugehörigen Basalmembran und dem subendothelialen Bindegewebe und stellt die Grenze zwischen Gefäßlumen und Gefäßwand dar (170).

Das Endothel besitzt viele Funktionen wie der Regulation der Vasokonstriktion und Vasodilatation durch Bildung und Ausschüttung von für diesen Vorgang notwendigen Substraten. Zudem wirkt es als Barrierefunktion und besitzt antithrombotische, antiinflammatorische Eigenschaften und ist bei der Angio- und Vaskulogenese bedeutsam (171).

Bei der Entstehung der Atherosklerose besitzt das Endothel eine wichtige Rolle, denn ein Verlust der Funktion des Endothels führt zur Atherosklerose. Die endotheliale Dysfunktion wird bei diesem Entstehungsprozess als Initialstadium angesehen und tritt bereits vor morphologisch auffassbaren Veränderungen auf (9,37,172).

Hierbei steht insbesondere die Verringerung der Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid, der von Endothelzellen gebildet wird, im Vordergrund. Stickstoffmonoxid erfüllt in der arteriellen Physiologie viele wichtige Aufgaben, und zwar ist es beteiligt an der Regulierung des vasomotorischen Tonus und dient der Erhaltung eines nichtthrombogenen Verhaltens (173).

Es gibt mehrere endogene und exogene, sowie aber auch mechanische Faktoren, die die endotheliale NO-Synthase stimulieren, was zur Bildung von NO führt. Um dem Entstehungsprozess der Atherosklerose früh entgegenwirken zu können, ist es von großer Bedeutung, die Endothelfunktion zu beurteilen. Hierfür gibt es zum einen invasive Methoden, wie die der intrakoronaren Acetylcholingabe (174), und nicht invasive Methoden, wie die der ultraschallgesteuerten Messung der flussvermittelten Dilatation zur Beurteilung der Endothelfunktion. Bei diesem nicht-invasivem Verfahren hat man sich die Physiologie des mechanischen Reizes der Bildung von NO durch eine Scherspannung zunutze gemacht, in dem man diese durch eine Unterarmokklusion, durch Aufpumpen einer Druckmanschette mit nachfolgender Hyperämie durch Ablassen der aufgeblasenen Druckmanschette, auslöst. Hierdurch kommt es nämlich über eine Hyperpolarisation der Endothelzellen zur Phosphorylierung von eNOS und letztendlich zur Bildung von NO mit

nachfolgender Vasodilatation, die dann mit Ultraschall quantifiziert werden kann (34,37,165, 175).

Da die endotheliale Dysfunktion als Frühstadium der Atherosklerose auch mit den meisten kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert ist (176), wird in dieser Arbeit anhand der anerkannten ultraschallgesteuerten Methode, der Messung der FMD der Arteria brachialis, der Einfluss verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die Endothelfunktion dargelegt, mit dem Ziel mögliche Präventions- und Therapiemaßnahmen frühzeitig zu starten.

5.1. Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse bezüglich der Korrelation der kardiovaskulären Risikofaktoren mit der FMD:

Es wurden 140 Probanden in die Studie eingeschlossen. Von diesen 140 Probanden wurden die demographischen und gesundheitlichen Daten, das Alter, das Geschlecht, der Body-Mass-Index, der Blutdruck, der Anteil an Rauchern und der Anteil an Diabetikern erfasst (Tabelle 1). Bei allen Probanden wurde eine Endothelfunktion gemessen.

- Es zeigte sich in der Auswertung eine Korrelation zwischen dem BMI und der FMD
- Es zeigte sich in der Auswertung eine Korrelation zwischen den Triglyceriden und der FMD
- Es zeigte sich in der Auswertung eine Korrelation zwischen dem PROCAM-Score und der FMD
- Es zeigte sich in der Auswertung eine knappe Nicht-Korrelation zwischen dem Alter und der FMD
- Es zeigte sich keine Korrelation zwischen dem LDL und der FMD, da die Patienten unter einer Statintherapie standen

5.2 Zusammenhang FMD und der Body-Mass-Index

In den letzten Jahren hat sich die Prävalenz der Adipositas weltweit fast verdoppelt und nimmt weiterhin zu.

Der Body-Mass-Index ist ein Indikator für das Übergewicht und die Adipositas und wird aus dem Verhältnis von Körpergewicht zum Quadrat der Körpergröße (kg/m^2) berechnet.

Ein BMI von über $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ wird als Übergewicht und ein BMI von über $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ wird als Adipositas definiert. (22).

Diese gehören zu den Risikofaktoren, die zu kardiovaskulären Erkrankungen führen. Mehreren Studien zeigten eine Korrelation zwischen einem erhöhten BMI und das Entstehen von kardiovaskulären Erkrankungen und unter anderem der Atherosklerose. Laut einigen Studien war ein erhöhter BMI nicht nur im Erwachsenen-, sondern auch schon im Jugendalter von Bedeutung für die Entstehung von Herz-Kreislaufkrankungen. So wurde zum Beispiel in einer längeren Beobachtungsstudie der Zusammenhang eines erhöhten Body-Mass-Index (BMI) in der späten Pubertät und Tod durch kardiovaskuläre Ursachen im Erwachsenenalter dargelegt. Die Studie umfasste 2,3 Millionen israelischen Jugendlichen (mittleren Alters, $17,3 \pm 0,4$ Jahre), die in einem Zeitraum von 1967 bis 2010 beobachtet wurden. In dieser Nachbeobachtungszeit verstarben 9,1% der Menschen an kardiovaskulären Erkrankungen. Man konnte hierbei feststellen, dass ein BMI im 50. bis 74. Perzentil, sogar innerhalb des akzeptierten normalen Bereichs, während der Adoleszenz mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko und mit einer Gesamt mortalität, während einer Nachbeobachtung von 40 Jahren verbunden war. Übergewicht und Adipositas waren stark mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität im Erwachsenenalter verbunden. Man konnte hier eine lineare Zunahme des Anstiegs vom BMI und des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen beobachten (177).

Eine weitere Studie, und zwar der Nurses' Health Study (178) zeigte, dass Frauen mit einem BMI zwischen $23 \text{ kg}/\text{m}^2$ und $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ ein um fast 50% höheres Risiko für eine koronare Herzerkrankung als die Vergleichsgruppe mit einem $\text{BMI} < 21 \text{ kg}/\text{m}^2$ aufwiesen. Auch bei Männern konnte nach einer 3-Jahres-Prospektivstudie ein um 72% erhöhtes Risiko für eine koronare Herzerkrankung zwischen 40-75 Jahren bei einem BMI zwischen $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ und $29 \text{ kg}/\text{m}^2$ nachgewiesen werden (179).

Wie auch durch andere Studien belegt werden konnte, zeigte sich, dass der BMI/Übergewicht zu kardiovaskulären Erkrankungen führt und diese auf dem Boden einer Atherosklerose entstehen, dieser wiederum bedingt durch die endotheliale

Dysfunktion zustande kommt, konnten wir dies auch in unserer statistischen Analyse darstellen.

Es zeigte sich nämlich hierbei eine hochsignifikante inverse Korrelation zwischen dem BMI und der FMD (Korrelationskoeffizient: - 0,318, P-Value: 0,000132), d.h. Patienten mit einem erhöhten BMI hatten eine niedrigere FMD als die des Normalkollektivs ohne Risikofaktoren.

5.2.1 Zusammenhang des BMI mit HDL und Triglyzeriden

Um Herz-Kreislauf-Erkrankungen vorzubeugen, ist es von großer Bedeutung, das individuelle kardiovaskuläre Risiko frühzeitig zu erkennen, um diesen entgegenwirken zu können.

Die Dyslipidämie, einschließlich der Hyper-LDL-Cholesterinämie, Hypo-HDL-Cholesterinämie und Hypertriglyceridämie, ist hierfür ein wichtiger Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Ein klassischer Lipidindex zur Vorhersage koronarer Herzerkrankungen war initial das Verhältnis von LDL-Cholesterin zu HDL-Cholesterin (LDL-C/HDL-C-Verhältnis) (180), bis ein neuer Lipidindex zur Vorhersage von Herz-Kreislauf-Erkrankungen etabliert wurde, welches das Verhältnis von Triglyzeriden zu HDL-Cholesterin (TG/HDL-C-Verhältnis) wiedergab und sich als besserer Prädiktor erwiesen hatte (181,182).

Da auch die Adipositas zu den kardiovaskulären Risikofaktoren zählt und mit steigenden BMI die Gesamtmortalität und auch unter anderem die Mortalität der kardiovaskulären Erkrankungen zunimmt (183,184), haben wir hier auch die Korrelation des BMI in Bezug auf die TG, des HDL und des LDL überprüft.

Hierbei konnten wir zum einen eine signifikante inverse Korrelation zwischen dem BMI und den HDL (Correlations Coefficient: - 0,197, P-Value= 0,0196) und zum anderen eine hochsignifikante positive Korrelation zwischen dem BMI und den Triglyzeriden (Correlations Coefficient: 0,308, P-Value= 0,000218) feststellen.

Die Ergebnisse meiner Arbeit waren auch mit Ergebnissen anderer Studien übereinstimmend, die besagen, dass die Erhöhung des BMI mit abnehmenden HDL-C-Spiegeln und einem Anstieg der Triglycerid-Spiegel korrelieren (185,186,187).

So auch zum Beispiel in der Dyslipidemia International Study, die eine Korrelation zwischen dem BMI und der TG und HDL feststellte (188).

Nach weiterer Prüfung konnten wir zudem eine signifikante inverse Korrelation zwischen den TG und dem HDL (Correlations Coefficient: -0,209, P-Value= 0,0131) nachweisen.

Diese Analysen bestätigten auch unsere Annahmen, dass Patienten mit einem erhöhten BMI zumeist erniedrigte HDL Werte bei erhöhten Triglyzeriden aufweisen, und dass ein Zusammenhang zwischen diesen besteht.

Mehrere Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen erhöhten Triglyzeriden bei gleichzeitig bestehendem niedrigen HDL.

Zum Beispiel waren in genetischen Untersuchungen zur Überprüfung des Zusammenhangs mit der koronaren Herzerkrankung häufige Apolipoprotein A5 (APOA5) -Varianten (APOA5 ist ein in der Leber gebildetes Aminosäureprotein, das überwiegend mit Triglycerid-reichem VLDL assoziiert ist.) (189) mit höherem TG sowie mit erhöhter koronarer- Herzerkrankung, aber auch gleichzeitig mit niedrigeren HDL-C-Werten verbunden.

Eine weitere Studie zu genetischen Variationen zeigte wiederum, dass reduzierte TG und erhöhte HDL-C mit einem geringeren CHD-Risiko verbunden waren (190).

5.2.2 FMD und BMI in Bezug zu LDL

In unseren weiteren Analysen konnten wir keine signifikante Korrelation zwischen der FMD und der LDL (n:140, c: - 0,0335, p: 0,695) sowie auch keine signifikante Korrelation zwischen dem BMI und der LDL (n:140, c: 0,00762, p: 0,929) feststellen.

Das liegt wohlmöglich daran, dass die Probanden mit Statinen behandelt wurden, da dies uns sonst für nicht-möglich erscheint, dass LDL nicht mit der FMD und dem BMI korreliert, jedoch fehlen uns die Daten, um dies belegen zu können.

Mittlerweile wurden in mehreren Studien die Wirkungen des LDL auf das Endothel untersucht und es wurde gezeigt, dass LDL über verschiedene Mechanismen und auch durch Bildung von Neoantigenen die Endothelfunktion beeinflusst (71,72,73,74,75,191).

Zumal es auch eine Korrelation von LDL mit dem PROCAM-Score gibt, der für die Risikoeinschätzung für kardiovaskuläre Erkrankungen und zerebrale Ischämien etabliert wurde, und dieser wiederum eine Korrelation zur FMD und dem BMI zeigt,

kann angenommen werden, dass Patienten mit einem erhöhten LDL ohne eine Statintherapie auch eine Korrelation von LDL zur FMD und zum BMI zeigen könnten. Hierzu müssten jedoch in einer separaten Analyse Probanden mit erhöhten LDL-Werten vor dem Beginn einer Statintherapie rekrutiert, und diese auf eine Korrelation überprüft werden.

Ähnlich wie in unserer Analyse konnte auch in der Dyslipidemia International Study (DYSIS), eine querschnitts-, beobachtungs- und multizentrische Studie, die an insgesamt 52 916, über mindestens 3 Monate statinbehandelten Patienten von ≥ 45 Jahre alten aus 30 Ländern zwischen 2006 bis 2013 durchgeführt wurde, keine Korrelation zwischen dem BMI und der LDL festgestellt werden (192). Hiermit wird unsere Annahme, dass es keine signifikante Korrelation festgestellt werden konnte, auf der Statinbehandlung beruht, unterstützt.

5.3 Zusammenhang des FMD mit Triglyceriden

Triglyceride gehören zu den sogenannten Nahrungsfetten und werden im Plasma durch spezifische Triglycerid-reiche Lipoproteine, den VLDL, Chylomikronen und den sogenannten Remnants transportiert. Die Remnants entstehen, wenn Chylomikronen und VLDL-Partikel, während der Triglyceridhydrolyse durch die Lipoproteinlipase katabolisiert werden und gleichzeitig durch die Wirkung des Cholesterinestertransferproteins (CETP) in Cholesterinester angereichert werden. Der Zugang der Lipoproteine in den subendothelialen Raum erfolgt über eine Transzytose. Dieser ist jedoch beschränkt auf bestimmte Größen der Lipoproteine, weshalb Chylomikronen und die VLDL nicht eindringen können. Dieses gilt jedoch nicht für die Remnants. Diese sind aufgrund ihrer kleinen Größe in der Lage, in den subendothelialen Raum zu gelangen. Nach neueren Erkenntnissen tragen die Lipoproteine aufgrund ihrer Größe viel Cholesterin (18) und ihre Remnants ungefähr das 40-fache mehr als die des LDL (19). Auch müssen diese vorher nicht oxidiert werden, um aufgenommen zu werden, so dass hier die Überlegung aufkommt, dass die Triglyceride eine stärkere atherogene Wirkung besitzen und das Endothel hierdurch beeinträchtigen und somit über die Expression mehrerer pro-inflammatorischer, pro-koagulatorischer und pro-apoptotischer Gene zum Entstehen von kardiovaskulären Erkrankungen führen können.

Nach unserer statistischen Analyse zeigte sich eine signifikante inverse Korrelation zwischen der FMD und den Triglyceriden ($n:140$, $c: -0,217$, $p: 0,013$), d.h. je höher

die Triglyzeride waren, desto niedriger war die FMD und dementsprechend auch die Endothelfunktion.

Dies wurde auch durch verschiedene Studien unterstützt.

In einer Studie wurde gezeigt, dass TG-Lipolyse-Produkte die Durchlässigkeit des Endothels erhöhen, wodurch sich mehr Lipide am Endothel ansammeln und zur Plaqueentwicklung mit der Folge einer Atherosklerose führen können (193).

In einer weiteren Studie konnte bei Patienten, die an einem metabolischen Syndrom leiden und eine endotheliale Dysfunktion aufweisen (die zuvor gemessen wurde), erhöhte Triglyzerid-Lipoproteine nachgewiesen werden, wohingegen Patienten, die auch an einem metabolischen Syndrom litten, aber keine Endothelfunktion bei den ultraschalgesteuerten Messungen zeigten, niedrige Werte an Triglyzerid-Lipoproteinen lieferten (194).

In einer weiteren Studie wurden Untersuchungen an gesunden Kaninchen im Vergleich zu postprandial hypertriglyceridämischen Kaninchen durchgeführt. Dabei wurde das Fortschreiten der Atherosklerose durch physiologische sowie histopathologische Experimente an der getrennten thorakalen Aorta bewertet. Es zeigte sich in diesen Versuchen bei den postprandial hypertriglyceridämischen Kaninchen auf die Gabe von Acetylcholin eine langsamere Vasorelaxation als zu den gesunden Kaninchen, wahrscheinlich bedingt durch eine reduzierte Stickstoffproduktion. Auch konnte hierbei eine Zunahme der Intima der Aorta nachgewiesen werden (195).

5.4. Zusammenhang von FMD zu HDL

Das high density Lipoprotein erwies sich seit mehreren Jahren als ein protektives Protein im kardiovaskulären System und wird sowohl von den europäischen als auch von den amerikanischen Herzverbänden in die Risikovorhersage einbezogen (196,197).

Im Rahmen der Framingham Studie, die unter 2.815 Männern und Frauen im Alter von 49 bis 82 Jahren hauptsächlich zwischen 1969 und 1971 durchgeführt wurde, zeigte sich das HDL-Cholesterin in einer inversen Korrelation mit der Inzidenz koronarer Herzerkrankungen ($p < 0,001$) bei Männern oder Frauen. Auch unter Berücksichtigung weiterer Lipide und weiterer Standardrisikofaktoren für koronare Herzerkrankungen blieb diese Inzidenz signifikant (198).

Das High-density-Lipoprotein besitzt diverse Eigenschaften. Zum einen wirkt es als umgekehrter Transporter und ist zuständig für den Abtransport des überschüssigen

Cholesterins aus zellulär in die Leber, was eine Mehransammlung von Cholesterin verhindert und somit der Entwicklung einer Arteriosklerose entgegenwirkt (199). Zum anderen aktiviert HDL die endotheliale NO-Synthase, was zu einer Erhöhung der NO führt, und somit die endotheliale Zellapoptose verhindert und damit die Endothelzellfunktion beibehält.

HDL ist noch an der Hemmungskaskade beteiligt, wodurch es antioxidativ wirkt. Somit wird die Oxidation von LDL gehemmt wird, womit es folglich dadurch zusätzlich noch eine antiinflammatorische Wirkung aufweist (200,201,202).

Außerdem wirkt das HDL durch Stimulierung der Prostacyclinproduktion und der COX-2-Expression auch antithrombogen und vasodilatativ. Die Funktionen des HDL sind meist eng miteinander verbunden und zeigen eine positive Korrelation.

Eine erniedrigte HDL könnte demzufolge thrombogen und vasokonstriktiv wirken (203,204).

In unserer Analyse konnten wir keine signifikante Korrelation der FMD mit dem HDL ermitteln (n:140, c: 0,0833, p: 0,328). Dies könnte daran liegen, dass Probanden nicht nur eine isolierte HDL-Erniedrigung hatten, sondern auch an weiteren Risikofaktoren oder an einem metabolischen Syndrom litten. Wenn Patienten mit einer isolierten HDL-Erniedrigung, ohne jegliche weitere Risikofaktoren rekrutiert worden wären, hätte sich eine signifikante Korrelation der FMD zu HDL ergeben können.

In einer Studie, die unsere Überlegung ausführte, wählte man aus 5.417 Probanden, insgesamt 39 Probanden, davon 11 Frauen und 28 Männer in einem Durchschnittsalter von 46 ± 6 Jahren, mit niedrigem HDL-Cholesterin aus. Diese hatten keine weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren, wie eine arterielle Hypertonie, oder erhöhte LDL-Cholesterin-Werte, so auch keinen Diabetes und keine Raucheranamnese. Hierbei zeigte sich bei Probanden mit isoliert niedrigem HDL-Cholesterin ohne weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren, eine niedrigere FMD als bei gesunden Kontrollpersonen ($7,9 \pm 2,5$ vs. $11,1 \pm 2,7$ %, $P = 0,02$) und somit eine positive Korrelation (205).

5.5. FMD in Bezug zum PROCAM-Score

PROCAM steht für „Prospektive Cardiovascular Münster Study“.

Der PROCAM-Score wurde seit der prospektiven cardiovascular Münster Studie im Jahr 2002 eingeführt. Die Entwicklung des Scores basiert auf den Daten von 5389 Männern im Alter von 35- 65 Jahren, die im Rahmen der Untersuchung von

insgesamt 20060 Mitarbeitern verschiedener Unternehmen in den Jahren 1979 bis 1985 rekrutiert wurden. Er dient der Berechnung des 10-Jahres-Risikos in Prozent für das Erleiden eines Myokardinfarktes oder eines plötzlichen Herztodes für Männer und Frauen im Alter von 20-75 Jahren. Im Jahr 2007 erfolgte eine Erweiterung dieses Scores, womit man auch das zerebrovaskuläre Risiko für Männer und Frauen im Alter von 35 und 65 Jahren ermitteln kann (163,163).

Für die Ermittlung des kardiovaskulären und zerebralen Risikos werden insgesamt neun Prädiktoren im PROCAM-Score verwendet. Diese sind zum einen das Geschlecht, das Alter, die Raucheranamnese, der Diabetes Mellitus oder ein Nüchternblutzuckerwert von ≥ 120 mg/dl, der systolische Blutdruck in mmHg, die positive Familienanamnese hinsichtlich eines Herzinfarktes, das LDL-Cholesterin in mg/dl, das HDL-Cholesterin in mg/dl und die Triglyceride in mg/dl.

Diese Prädiktoren haben wir zum Teil vereinzelt mit der FMD verglichen und konnten bei einigen, die auch in dieser Arbeit dargelegt werden, eine Korrelation aufzeigen. Um diese auch zusammenhängend zu betrachten haben wir den anerkannten PROCAM-Score auch in unsere Analyse mitaufgenommen und konnten hier auch eine signifikante inverse Korrelation mit der FMD feststellen (n:140, c: -0,186, p: 0,0275).

5.5.1. Korrelation des PROCAM-Scores mit seinen Prädiktoren

Um unsere Annahmen zu bestärken und Analyseergebnisse validieren zu können, haben wir zudem die Prädiktoren als Einzelergebnis mit dem PROCAM-Score verglichen und konnten, auch unseren Erwartungen entsprechend, eine hochsignifikante positive Korrelation zwischen dem PROCAM-Score und den Triglyceriden (n:140, c: 0,316, p: 0,000139), eine hochsignifikante positive Korrelation zwischen dem PROCAM-Score und dem LDL (n:140, c: 0,542, p: 5,51E-12), eine hochsignifikante inverse Korrelation zwischen dem PROCAM-Score und der HDL (n:140, c: -0,348, p: 0,0000251) sowie eine hochsignifikante positive Korrelation zwischen dem PROCAM-Score und dem Alter (n:140, c: 0,417, p: 3,04E-07) und eine signifikante positive Korrelation zwischen dem PROCAM-Score und dem BMI (n:140, c: 0,17, p: 0,044) feststellen.

5.6. Zusammenhang der FMD mit dem Alter

Die Lebenserwartung von Älteren, also Personen über 65 Jahre ist seit 1950 um 20 Jahre gestiegen und steigt in den Industrieländern stetig weiter an (155).

Neben anderen Risikofaktoren, die zur Entstehung der Arteriosklerose führen, kommt es auch im Alter zu diesem Prozess. Laut der Framingham-Heart-Studie zeigte sich selbst bei gesunden Älteren ohne weitere Erkrankungen eine beeinträchtigte endothelabhängige Dilatation (31,158).

In mehreren Studien wurde gezeigt, dass die Ursachen für eine Endotheldysfunktion der oxidative Stress und Entzündungsprozesse sind.

Im Alter kann es hierdurch über eine reduzierte NO-Produktion sowie einer reduzierten NO-Bioverfügbarkeit zu einer Endotheldysfunktion führen.

Stickstoffmonoxid übt über seine Vasodilatator-Wirkung und Regulierung der Zellteilung und Hemmung der Thrombozytenaggregation sowie der Beteiligung an antiinflammatorischen Prozessen im Rahmen der endothelialen Funktion eine wichtige Rolle aus. So führt eine Reduktion der Bioverfügbarkeit oder ein erhöhter Abbau von NO zu einer beeinträchtigten Endothel-abhängigen Dilatation und zur Abnahme der Vasoprotektion (207,208).

In verschiedenen Studien konnte über Tierversuche gezeigt werden, dass mit zunehmendem Alter die Dilatation der Gefäße eingeschränkt ist. Es wurden hierbei Aorta von älteren Ratten untersucht, die im Vergleich zu jüngeren Ratten nach der Gabe von Acetylcholin, einem Endothel-abhängigen-Vasodilatator, eine verminderte Dilatation zeigten (33).

In unserer Analyse konnten wir zwar keine signifikante Korrelation zwischen der FMD und dem Alter feststellen ($n:140$, $c: -0,157$, $p: 0,0639$), sind aber aufgrund der grenzwertigen nicht-Korrelation der Annahme, dass eventuell eine Mehranzahl an Probanden benötigt worden wäre, um eine signifikante Korrelation zu erzielen. Diese Annahme kann in meiner Arbeit jedoch aufgrund fehlender Daten nicht belegt werden.

6. Zusammenfassung

Die Arteriosklerose ist einer der maßgebenden Ursachen für die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen und Todesfällen.

Es ist daher von großer Bedeutung, diese frühzeitig zu erkennen und diesem entgegenzuwirken.

Die Endotheliale Dysfunktion kennzeichnet das Initialstadium der Entstehung von arteriosklerotischen Prozessen. In der Pathophysiologie handelt es sich bei diesem Vorgang um eine Störung der endothelvermittelten Dilatation, die im Wesentlichen auf einer verminderten Aktivität von Stickstoffmonoxid beruht.

Bei der Entstehung der Atherosklerose sind auch kardiovaskuläre Risikofaktoren von großer Bedeutung, die auch demzufolge in Korrelation zu der endothelialen Dysfunktion stehen.

Heutzutage gibt es nicht invasive Verfahren mittels ultraschallgesteuerter Messung der Flussvermittelten Dilatation in der Brachialarterie. Bei diesem nicht-invasivem Verfahren hat man sich die Physiologie des mechanischen Reizes der Bildung von NO durch eine Scherspannung zunutze gemacht.

In dieser Arbeit wurde die Korrelation der FMD von 140 Probanden in Bezug auf kardiovaskuläre Risikofaktoren analysiert. Zudem wurden die Parameter auch in sich nochmal in Bezug gesetzt, um die Ergebnisse der FMD in Bezug zu den Parametern validieren, und den zu erwartenden Bezug von diesen Parametern zueinander darstellen zu können.

Es zeigte sich in diesen Analysen eine hochsignifikante inverse Korrelation zwischen dem FMD und dem BMI (Korrelationskoeffizient: - 0,318, P-Value: 0,000132). Eine inverse hochsignifikante Korrelation zwischen der FMD und den Triglyzeriden. Zudem konnte in der Analyse des BMI bezüglich der Korrelation zu den Blutfetten eine signifikante inverse Korrelation zwischen dem BMI und den HDL (Correlations Coefficient: -0,197, P Value= 0,0196) und zum anderen eine hochsignifikante positive Korrelation zwischen dem BMI und den Triglyzeriden (Correlations Coefficient: 0,308, P Value= 0,000218) festgestellt werden.

Eine Korrelation der FMD zu LDL (n:140, c: -0,0335, p: 0,695) sowie auch eine Korrelation zwischen dem BMI und der LDL (n:140, c: 0,00762, p: 0,929) zeigten sich

nicht. Hierbei nehmen wir an, dass aufgrund einer Therapie mit Statinen die Ergebnisse beeinflusst wurden, wie auch in einer Dyslipidemia Studie (192), die aufgrund einer Statintherapie der Probanden, keine Korrelation feststellen konnte.

Weiterhin konnte eine signifikante inverse Korrelation zwischen FMD und PROCAM festgestellt werden (n:140, c: -0,186, p: 0,0275). Zum Validieren der Ergebnisse und zur Überprüfung der Zusammenhänge der einzelnen Parameter, wurden diese noch in Bezug zum PROCAM-Score gesetzt und zeigten zu erwartende Ergebnisse. Diese waren, eine hochsignifikante positive Korrelation zwischen dem PROCAM-Score und den Triglyceriden (n:140, c: 0,316, p: 0,000139), eine hochsignifikante positive Korrelation zwischen dem PROCAM-Score und dem LDL (n:140, c: 0,542, p: 5,51E-12), eine hochsignifikante inverse Korrelation zwischen dem PROCAM-Score und der HDL (n:140, c: -0,348, p: 0,0000251) sowie eine hochsignifikante positive Korrelation zwischen dem PROCAM-Score und dem Alter (n:140, c: 0,417, p: 3,04E-07) und eine signifikante positive Korrelation zwischen dem PROCAM-Score und dem BMI (n:140, c: 0,17, p: 0,044).

Worin wir auch noch keine Korrelation ermitteln konnten, trotz der Annahme, dass eine Korrelation bestehen sollte, waren der Bezug der FMD auf die HDL (n:140, c: 0,0833, p: 0,328) und der FMD in Bezug auf das Altern (n:140, c: -0,157 p: 0,0639).

Bezüglich der HDL sind wir der Annahme, weshalb eine Korrelation nicht bestanden hat, dass die Patienten zum Teil auch an anderen Risikofaktoren gelitten haben. Diese Annahme unterstützen wir mit einer Studie, die die FMD bei Patienten überprüfte, die nur unter einer isolierten HDL-Reduktion litten, ohne jegliche weitere Risikofaktoren, und eine Korrelation ermitteln konnte (205).

Eine Begründung für die knappe nicht-Korrelation zwischen der FMD und des Alters, trotz mehrerer Studien, die belegen, dass das Altern ein Risiko für die Entstehung einer endothelialen Dysfunktion darstellt (27,33,208), könnte sein, dass für die Ergebnisse eine höhere Anzahl an Probanden benötigt wird, um eine Korrelation darlegen zu können oder der Altersdurchschnitt höher angesetzt werden müsste.

Zusammenfassend kann man sagen, dass nach der Analyse mehrerer Parameter in Bezug auf die FMD, ein Einfluss der kardiovaskulären Risikofaktoren auf die endotheliale Dysfunktion besteht, und diese durch die ultraschallgesteuerte Quantifizierung wiedergegeben werden kann.

Was nach den vorliegenden Daten noch einmal überprüft werden sollte, sind die Korrelation zwischen der FMD und der HDL, der FMD und der LDL bei Patienten ohne Statintherapie und die FMD in Bezug auf das Altern.

7. Literaturverzeichnis

1. Rupert Hallmann 1, Nathalie Horn, Manuel Selg, Olaf Wendler, Friederike Pausch, Lydia M Sorokin: Expression and function of laminins in the embryonic and mature vasculature, *Physiol Rev.* 2005 Jul;85(3):979-1000
2. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373–6
3. Furchgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J* 1989; 3: 2007–18.
4. Busse R, Edwards G, Feletou M, et al. EDHF: bringing the concepts together. *Trends Pharmacol Sci* 2002; 23: 374–80.
5. (Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M, Tang EH. Endothelial dysfunction and vascular disease - a 30th anniversary update. *Acta Physiol (Oxf)*. 2017; 219:22–96. doi: 10.1111/apha.12646
6. (Shimokawa H. 2014 Williams Harvey lecture: importance of coronary vasomotion abnormalities-from bench to bedside. *Eur Heart J*. 2014; 35:3180–3193. doi: 10.1093/eurheartj/ehu427
7. Kyoung-Ha Park and Woo Jung: Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches, *J Korean Med Sci*. 2015 Sep
8. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:168–175.
9. Tommaso Gori Endothelial Function: A Short Guide for the Interventional Cardiologist 2018 Dec 2;19(12):3838
10. Cheng ZJ, Vapaatalo H, Mervaala E (2005). Angiotensin II and vascular inflammation. *Med Sci Monit* 11: RA194–RA205.
11. Reddy K.G., Nair R.N., Sheehan H.M., Hodgson J.M. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1994; 23:833–843. doi: 10.1016/0735-1097(94)90627-0.
12. Endemann, D. H., and Schiffrin, E. L.. Endothelial dysfunction. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2004 15:1983-1992.,
13. Vanhoutte, P. M. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis. *Circ. J*. 2009 73: 595-601.

14. Thomas Münzel, MD, Christoph Sinning, Felix Post, Ascan Warnholtz & Eberhard Schulz, Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction, *Ann Med.* 2008. PMID: 18382884 Review.
15. Beckman J. S., Koppenol W. H. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol* 1996; 271: C1424–37
16. Zou M. H., Shi C., Cohen R. A. Oxidation of the zinc-thiolate complex and uncoupling of endothelial nitric oxide synthase by peroxynitrite. *J Clin Invest* 2002; 109: 817–26
17. Rajavashisth, T. B.; Andalibi, A.; Territo, M. C.; Berliner, J. A.; Navab, M.; Fogelman, A. M.; Lusis, A. J., Induction of endothelial cell expression of granulocyte and macrophage colony-stimulating factors by modified low-density lipoproteins. *Nature* 1990,
18. Okklusion Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995, Davies MJ *Circulation.* 1996 Oct 15; 94(8):2013-20
19. Ross, R., Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999, 340 (2), 115-26. 7. Wiesner
20. R. SoRelle Nobelpreis für Stickstoffmonoxid-Entdeckungen an Wissenschaftler verliehen *Circulation*, 98 (1998), pp. 2365-2366
21. J.B. Hibbs Jr., R.R. Taintor, Z. Vavrin, E.M. Rachlin Stickoxid: ein zytotoxisches aktiviertes Makrophageneffektormolekül *Biochem Biophysical Res Commun*, 157 (1988), S. 87-94
22. D.S. Bredt, S.H. Snyder Stickstoffmonoxid, ein neuartiger neuronaler Botenstoff *Neuron*, 8 (1992), S. 3-11
23. C. Bogdan Stickoxid und die Immunantwort *Nat Immunol*, 2 (2001), S. 907-916
24. P.M. Vanhoutte, H. Shimokawa, E.H. Tang, M. Feletou Endotheliale Dysfunktion und Gefäßerkrankungen *Acta Physiol*, 196 (2009), pp. 193-222
25. C. Napoli, L.J. Ignarro Stickoxide und Arteriosklerose *Stickstoffmonoxid*, 5 (2001), S. 88-97
26. Ulrich Förstermann and William C. Sessa: Nitric oxide synthases: regulation and function *Eur Heart J.* 2012 Apr; 33(7): 829–837.
27. Jin, R. C., and Loscalzo, J. (2010). Vascular nitric oxide: formation and function. *J. Blood Med.* 1: 147-162.
28. Vallance, P., Collier, J., and Moncada, S. (1989). Effects of endothelium-derived nitric oxide on

peripheral arteriolar tone in man. *The Lancet*. 334: 997-1000.

29. Vallance, P., and Chan, N. (2001). Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance. *Heart*. 85: 342-350.

30. Kirthi Bellamkonda, Matthew Williams, Ashok Handa, and Regent Lee  Flow Mediated Dilatation as a Biomarker in Vascular Surgery Research, *J Atheroscler Thromb*. 2017 Aug 1; 24(8): 779–787.

31. Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Mitchell GF, Vasani RS, Keaney JF, Jr., Lehman BT, Fan S, Osypiuk E, Vita JA: Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2004; 109: 613-619

32. Schnabel RB, Schulz A, Wild PS, Sinning CR, Wilde S, Eleftheriadis M, Herkenhoff S, Zeller T, Lubos E, Lackner KJ, Warnholtz A, Gori T, Blankenberg S, Munzel T: Noninvasive vascular function measurement in the community: cross-sectional relations and comparison of methods. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2011; 4: 371-380

33. Konga T., Takata Y., Kobayashi K., Takishita S., Yamashita Y., Fujishima M. Aging suppresses endothelium-dependent relaxation and generates contraction mediated by the muscarinic receptor in vascular smooth muscle of normotensive Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 1988;6:243-245.

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bellamkonda%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28674324https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Williams%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28674324https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Handa%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28674324https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lee%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=28674324<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5556184/>

34. Targeting vascular (endothelial) dysfunction

Andreas Daiber, ^{1, 2} Sebastian Steven,^{1, 3} Alina Weber,¹ Vladimir V.

Shuvaev,⁴ Vladimir R. Muzykantov,⁴ Ismail Laher,⁵ Huige Li,^{2, 6} Santiago

Lamas,⁷ and Thomas Münzel, *Br J Pharmacol*. 2017 Jun; 174(12): 1591–1619.

35. Statistisches Bundesamt, 2020

36. Poelzl G, Frick M, Huegel H, Lackner B, Alber HF, Mair J, Herold M, Schwarzacher S, Pachinger O, Weidinger F. *Eur J Heart Fail*. 2005 Jan;7(1):43-8. doi: 10.1016/j.ejheart.2004.04.008.)

37. 1. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111–5.).
38. Dawber, T. R.; Moore, F. E.; and Mann, G. V. Coronary Heart Disease in the Framingham Study. *A.J.P.H.* (Part 2) 47,4:4-24 (Apr.), 1957.)
39. Schneider CA. Kardiovaskuläre Risikofaktoren und deren therapeutische Beeinflussung. *Klinische Kardiologie*. Berlin Heidelberg. Springer; 2011; 1-12)
40. Schutz, Y. Der Energiestoffwechsel von Patienten mit Adipositas. In: "Adipositas, Ursachen und Therapie", Wechsler, J.G. (Hrsg.), Blackwell-Wissenschafts-Verlag, Berlin, Wien, 2003, 2. Auflage, 101-112
41. Rosen ED, Spiegelman BM. What we talk about when we talk about fat. *Cell*. 2014;156(1-2):20–44. Review.
42. World Health Organization (2000) Obesity: preventing and managing the global epidemic. World Health Organization. Technical Report Series 894. Geneva).
43. 23. The global Adipositas-Pandemie: geprägt von globalen Treibern und lokalen Umgebungen. Swinburn BA, Sacke G, Halle KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, Gortmaker SL *Lancet*. 2011 27. Aug. 378(9793):804-141
44. 24. Destatis 2017.
45. Zhang, Y., et al., Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 1994. 372(6505): p. 425-32.
46. Esler, M., et al., Leptin in human plasma is derived in part from the brain, and cleared by the kidneys. *Lancet*, 1998. 351(9106): p. 879.,
47. Wang, J., et al., A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature*, 1998. 393(6686): p. 684-8.)
48. Masuzaki, H., et al., Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med*, 1997. 3(9): p. 1029-33.)
49. Bado, A., et al., The stomach is a source of leptin. *Nature*, 1998. 394(6695): p. 790-3.) exprimiert.
50. Ahima RS (2005): Central actions of adipocyte hormones. *Trends Endocrinol Metab* 16(7), 307-313
51. Coleman, D.L. and K.P. Hummel, Hyperinsulinemia in pre-weaning diabetes (db) mice. *Diabetologia*, 1974. 10 Suppl: p. 607-10.
52. Campfield, L.A., et al., Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*, 1995. 269(5223): p. 546-9;

53. Halaas, J.L., et al., Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*, 1995. 269(5223): p. 543-6.;
54. Pelleymounter, M.A., et al., Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*, 1995. 269(5223): p. 540-3.
55. Considine, R.V., et al., Serum immunoreactive-leptin concentrations in normalweight and obese humans. *N Engl J Med*, 1996. 334(5): p. 292-5.
56. Havel, P.J., et al., Relationship of plasma leptin to plasma insulin and adiposity in normal weight and overweight women: effects of dietary fat content and sustained weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996. 81(12): p. 4406-13.
57. Ahima RS, Osei SY (2004): Leptin signaling. *Physiol Behav* 81(2), 223-241
58. (38. Schroeter MR, Schneiderman J, Schumann B, Gluckermann R, Grimmas P, Buchwald AB, Tirilomis T, Schöndube FA, Konstantinides SV, Schäfer K (2007): Expression of the leptin receptor in different types of vascular lesions. *Histochem Cell Biol* 128(4), 323-333
59. Konstantinides S, Schäfer K, Koschnick S, Loskutoff DJ (2001): Leptin-dependent platelet aggregation and arterial thrombosis suggests a mechanism for atherothrombotic disease in obesity. *J Clin Invest* 108(10), 1533-1540
60. Konstantinides S, Schäfer K, Neels JG, Dellas C, Loskutoff DJ (2004): Inhibition of endogenous leptin protects mice from arterial and venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24(11), 2196-2201
61. Schroeter MR, Schneiderman J, Schumann B, Gluckermann R, Grimmas P, Buchwald AB, Tirilomis T, Schöndube FA, Konstantinides SV, Schäfer K (2007): Expression of the leptin receptor in different types of vascular lesions. *Histochem Cell Biol* 128(4), 323-333
62. Schroeter MR, Eschholz N, Herzberg S, Jerchel I, Leifheit-Nestler M, Czepluch FS, Chalikias G, Konstantinides S, Schäfer K (2013): Leptin-dependent and leptin-independent paracrine effects of perivascular adipose tissue on neointima formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 33(5), 980-987
43. Pischon, T., Boeing, H. Hoffmann, K., Bergmann, M., Schulze, M.B., Overvad, K., van der Schouw, Y T., Spencer, E., Moons, K.G.M., Tjønneland, A., Halkjaer, et al. (2008) General and Abdominal Adiposity and Risk of Death in Europe. *The New England journal of medicine* 359(20):2105–20.
64. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM: Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a

- systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol.* 2007 49(4):403-14.
65. Stern MP, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM: Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care.* 2004 27(11):2676- 81.
66. Alberti K. G., Zimmet P., Shaw J. (2006). Metabolic syndrome: a new world-wide definition. a consensus statement from the international diabetes federation. *Diabetes Med.* 23 (5), 469–480. 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x
67. Alberti K. G., Zimmet P., Shaw J. (2006). Metabolic syndrome: a new world-wide definition. a consensus statement from the international diabetes federation. *Diabetes Med.* 23 (5), 469–480. 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x
68. Hurt-Camejo E, Olsson U, Wiklund O, Bondjers G, and Camejo G. Cellular consequences of the association of apoB lipoproteins with proteoglycans. Potential contribution to atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17: 1011-1017, 1997.
69. Napoli C, Quehenberger O, De Nigris F, Abete P, Glass CK, and Palinski W. Mildly oxidized low density lipoprotein activates multiple apoptotic signaling pathways in human coronary cells. *FASEB J* 14: 1996-2007, 2000.
70. Gardner CD, Fortmann SP, and Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *JAMA* 276: 875-881, 1996.
- 71 Palinski W, Rosenfeld ME, Ylä-Herttuala S, Gurtner GC, Socher SS, Butler SW, Parthasarathy S, Carew TE, Steinberg D, Witztum JL. Low density lipoprotein undergoes oxidative modification in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989;86(4):1372–76. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
72. Palinski W, Witztum JL. Immune responses to oxidative neoepitopes on LDL and phospholipids modulate the development of atherosclerosis. *J Intern Med.* 2000;247(3):371–80. [PubMed] [Google Scholar]
73. Hermansson A, Ketelhuth DFJ, Strodthoff D, Wurm M, Hansson EM, Nicoletti A, Paulsson-Beme G, Hansson GK. Inhibition of T-cell response to native low-density lipoprotein reduces atherosclerosis. *J Exp Med.* 2010;207(5):1081–93. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
74. Jillian P. Rhoadsa and Amy S. Majora,b,* How Oxidized Low-Density Lipoprotein Activates Inflammatory Responses, *Crit Rev Immunol.* 2018; 38(4): 333–342

75. 52. Elizabeth LeMaster, Ru-Ting Huang, Chongxu Zhang, Yedida Bogachkov, Cassandre Coles, Tzu-Pin Shentu, Yue Sheng, Ibra S. Fancher, Carlos Ng, Theodore Christoforidis, Pappasani V. Subbaiah, Evgeny Berdyshev, Zhijian Qain, David T. Eddington, James Lee, Michael Cho, Yun Fang, Richard D. Minshall and Irena Levitan *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Author manuscript; available in PMC 2019.
76. Kannel WB, Feinleib M, McNamara PM, Garrison RJ, Castelli WP. Eine Untersuchung der koronaren Herzkrankheit in Familien. Die Framingham-Nachwuchsstudie. *Am J Epidemiol*. 1979; 110: 281–90. [PubMed] [Google Scholar]
77. WB K, PA W, RJ G. The Framingham Heart Study, Section 34: An Epidemiological Investigation of Cardiovascular Disease: Some Risk Factors Related to the Annual Incidence of Cardiovascular Disease and Death in Pooled Repeated Biennial Measurements: 30-Year Follow-Up. *Nationalen*. 1988.
78. Ueda P, Gulayin P, Danaei G (2018) Long-term moderately elevated LDL-cholesterol and blood pressure and risk of coronary heart disease. *PLoS ONE* 13(7): e0200017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200017>
79. ESC Leitlinie Congress 2019 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal* 2019; doi:10.1093/eurheartj/ehz455
80. Neuhauser H, Diederichs C, Boeing H et al. (2016) Bluthochdruck in Deutschland. Daten aus sieben bevölkerungsbasierten epidemiologischen Studien (1994–2012). *Deutsches Ärzteblatt* 113(48):809-815.
81. WHO 2020, https://www.who.int/health-topics/hypertension/#tab=tab_1
82. Nowbar AN, Howard JP, Finegold JA, Asaria P, Francis DP. 2014 Global geographic analysis of mortality from ischaemic heart disease by country, age and income: Statistics from World Health Organisation and United Nations. *International journal of cardiology*. 2014;174(2):293-8.
83. Saß AC, JD Finger JD, JAllen J et al. (2017) "Gesundheit in Deutschland aktuell" –neue Daten für Deutschland und Europa. Hintergrund und Studienmethodik von GEDA 2014/2015-EHIS. *Journal of Health Monitoring* 2(1): 83 –90
84. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al.: Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: *Hypertension* 2017; 71: 1269–324 CrossRef MEDLINE

85. National Institute for Health and Care Excellence: Hypertension in adults: diagnosis and management. www.nice.org.uk/guidance/CG127 (last accessed on 13 July 2018).
86. Taler SJ: Initial treatment of hypertension. *N Engl J Med* 2018; 378: 636–44
87. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837–47.
88. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–13.
89. Williams B, Mancia G, et al.: 2018 ESC/ESH guidelines on hypertension. *J Hypertens* 2018; in press.
90. Krämer BK, Hausberg M, Sanner B, et al.: Blutdruckmessung und Zielblutdruck. *Dtsch med Wochenschr* 2017; 142: 1446–7
91. Herold, 2016, arterielle Hypertonie, S:298-326)
92. LEHNERT H, Beyer J Psychoendokrinologie von Herz-Kreislauf-Erkrankungen in: Hellhammer DH, Ehlert U (Hrsg.), *Verhaltensmedizin: Ergebnisse und Anwendung*, Stuttgart 1991, S. 7-19
93. Tang EH, Vanhoutte PM. Endotheldysfunktion: ein strategisches Ziel bei der Behandlung von Bluthochdruck? *Pflugers Bogen*. 2010; 459:995–1004.
94. Michel FS, Man GS, Man RYK, Vanhoutte PM. Hypertonie und das Fehlen von EDHF-vermittelten Reaktionen begünstigen endothelabhängige Kontraktionen in den Nierenarterien der Ratte. *Br J Pharmacol*. 2008; 155:217–226.
95. Stankevicius E, Martinez AC, Mulvany MJ, Simonsen U. Blunted Acetylcholin Entspannung und Stickstoffmonoxid-Freisetzung in Arterien von nierenhypertensiven Ratten. *J Hypertens*. 2002; 20:1571–1579.
96. Folkow B. Physiologische Aspekte der primären Hypertonie. *Physiol Rev*. 1982; 62:347–504.
97. Levy BI, Schiffrin EL, Mourad J, et al. Impaired Gewebepfusion: eine Pathologie häufig zu Bluthochdruck, Adipositas, und Diabetes mellitus. *Zirkulation*. 2008; 118:968–976.
98. AgabitiRosei E, Heagerty AM, Rizzoni D. Auswirkungen der blutdrucksenkenden Behandlung auf kleine Arterien Umbau. *J Hypertens*. 2009; 27:1107–1114.
99. Cameron A.C., Lang N.N., Touyz R.M. Arzneimittelbehandlung von Bluthochdruck: Fokus auf Gefäßgesundheit. *Drogen*. 2016; 76:1529–1550. doi: 10.1007/s40265-016-0642-8.

100. Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E., Rifai N.C-reaktives Protein und andere Entzündungsmarker bei der Vorhersage von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Frauen. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342:836–843. doi: 10.1056/NEJM200003233421202.
101. Gimbrone M.A., Garcia-Cardea G. Endothelzellfunktion und die Pathobiologie der Arteriosklerose. *Circ. Res.* 2016; 118:620–636. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301. [PMC kostenloser Artikel] [PubMed] [CrossRef] [GoogleScholar]
102. Pai J., Pischon T., Ma J., Manson J., Hankinson S., Joshipura K., Curhan G., Rifai N., Cannuscio C., Stampfer M., et al. Entzündliche Marker und das Risiko einer koronaren Herzkrankheit bei Männern und Frauen. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351:2599–2610. doi: 10.1056/NEJMoa040967. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
103. Fisman E.Z., Benderly M., Esper R.J., Behar S., Boyko V., Adler Y., Tanne D., Matas Z., Tenenbaum A. Interleukin-6 und das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit Angina pectoris und/oder geheiltem Myokardinfarkt. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98:14-18. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.01.045. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
104. Suwaidi J., Hamasaki S., Higano S., Nishimura R., Holmes D., Lerman A. Langzeit-Nachsorge von Patienten mit leichter koronarer Herzkrankheit und endotelialer Dysfunktion. *Zirkulation.* 2000; 101:948–954. doi: 10.1161/01.CIR.101.9.948. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
105. Schächinger V., Britten M.B., Zeiher A.M. Prognostische Auswirkungen der koronaren Vasodilatator-Dysfunktion auf das unerwünschte Langzeitergebnis einer koronaren Herzkrankheit. *Zirkulation.* 2000; 101:1899–1906. doi: 10.1161/01.CIR.101.16.1899. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
106. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Description of the global burden of NCDs, their risk factors and determinants. Geneva, 2011, p. 15,21-24.
107. (www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html)
108. Nauck, Christian Gerdes, Astrid Petersmann, Dirk Müller-Wieland, Ulrich A. Müller, Guido Freckmann, Lutz Heinemann, Erwin Schleicher, Rüdiger Landgraf Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie* 2019; 14 (Suppl 2): S111–S118. DOI:10.1055/a-0898-7266.
109. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas 7 ed.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. 2015; Zugriffsdatum: 6. Januar

2017: <http://www.diabetesatlas.org/>

110. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet*. 2014 Mar 22;383(9922):1068-1083. PubMed PMID: 24315620. Pubmed Central PMCID: 4226760.

111. Nauck, C. Gerdes, A. Petersmann, Dirk Müller-Wieland, U. A. Müller, Guido Freckmann, Lutz Heinemann, Erwin Schleicher, Rüdiger Landgraf Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie* 2019; 14 (Suppl 2): S111–S118. DOI:10.1055/a-0898-7266.

112. Clarkson P, Celermajer DS, Donald AE, Sampson M, Sorensen KE, Adams M, Yue DK, Betteridge DJ, Deanfield JE. Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low density lipoprotein cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 573–9.

113. Nitenberg A, Valensi P, Sachs R, Dali M, Aptekar E, Attali JR. Impairment of coronary vascular reserve and ACh-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. *Diabetes* 1993; 42: 1017–25.

114. Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, et al. Endotheldysfunktion bei Diabetes mellitus: molekulare Mechanismen und klinische Implikationen. *Rev Endocr Metab Disord* 2010; 11:61–74

115. Shaul PW, Smart EJ, Robinson LJ, et al. Acylation zielt auf endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase zu plasmalemmer Caveolae. *J Biol Chem*. 1996; 271:6518–6522.

116. Lisanti M. P., Scherer P. E., Tang Z., Sargiacomo M. (1994) *Trends Cell Biol.* 4, 231–235

117. Smart E. J., Foster D.C., Ying Y. S., Kamen B. A., Anderson R. G. W. (1994) *J. Cell Biol.* 124, 307–313

118. Michel JB, Feron O, Sacks D, Michel T. Gegenseitige Regulierung der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase durch Ca²⁺-Calmodulin und Caveolin. *J Biol Chem*. 1997; 272:15583–15586.

119. Krumenacker JS, Hanafy KA, Murad F. Regulierung von Stickstoffmonoxid und löslicher Guanylylcyclase. *Gehirn Res Bull*. 2004; 62:505–515.

120. Wilcox JN, Subramanian RR, Sundell CL, Tracey WR, Pollock JS, Harrison DG, Marsden PA. Expression of Multiple Isoforms of Nitric Oxide Synthase in Normal and Atherosclerotic Vessels. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1997 Nov;17:2479-2488.

121. Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Herz-Kreislauf-Maßnahmen von Insulin. *Endocr Rev.* 2007; 28:463–491
122. Hartell NA, Archer HE, Bailey CJ. Insulin-stimulierte endotheliale Stickstoffmonoxid-Freisetzung ist kalziumunabhängig und vermittelt über Proteinkinase B. *Biochem Pharmacol.* 2005; 69:781–790.
123. Federici M, Pandolfi A, De Filippis EA, et al. G972R IRS-1 Variante beeinträchtigt Insulinregulation der endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase in kultivierten menschlichen Endothelzellen. *Zirkulation.* 2004; 109:399–405.
124. Duncan ER, Crossey PA, Walker S, et al. Wirkung der Endothel-spezifischen Insulinresistenz auf die endotheliale Funktion in vivo. *Diabetes.* 2008; 57:3307–3314.
125. Wheatcroft SB, Williams IL, Shah AM, Kearney MT. Pathophysiologische Implikationen der Insulinresistenz auf die vaskuläre Endothelfunktion. *Diabet Med.* 2003; 20:255–268.
126. Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD. Insulin-vermittelte Skelettmuskelvasodilatation ist Stickoxidabhängig. Eine neuartige Wirkung von Insulin, um die Stickoxid-Freisetzung zu erhöhen. *J Clin Invest.* 1994; 94:1172–1179.
127. Stocker R, Keaney JF., Jr Die Rolle oxidativer Veränderungen bei Arteriosklerose. *Physiol Rev.* 2004; 84:1381–147
128. Zou MH, Shi C, Cohen RA. Oxidation des Zinkthiolat-Komplexes und Entkopplung der endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase durch Peroxynitrit. *J Clin Invest.* 2002; 109:817–826.
129. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes und Arteriosklerose: Epidemiologie, Pathophysiologie und Management. *JAMA.* 2002; 287:2570–2581.
130. Festa A, D'Agostino R, Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronische subklinische Entzündung als Teil des Insulinresistenzsyndroms: die Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) *Circulation.* 2000; 102:42-47.
131. (1.) Thomas JE, Foody JM. The pathophysiology of cardiovascular disease in diabetes mellitus and the future of therapy. *Journal of the cardiometabolic syndrome* 2007; 2: 108-13.
132. 1. Jha P, Peto R (2014) Global Effects of Smoking, of Quitting, and of Taxing Tobacco. *New England Journal of Medicine* 370(1):60-68
2. World Health Organization (2015) Tobacco. Fact Sheet No. 339. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/> (Stand: 23.02.2017)

133. Lange C, Finger JD (2017) Gesundheitsverhalten in Europa – Vergleich ausgewählter Indikatoren für Deutschland und die Europäische Union. *Journal of Health Monitoring* 2(2): 3–20.
134. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. *The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General*. Washington, D.C; 2004;
135. (Clinical and pathophysiological effects of active and passive smoking on the cardiovascular system. *Can J Cardiol*. 1998 Sep;14(9):1129-39.)
136. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al. American Heart Association Guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke (2002 update): Consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. *Circulation* 2002; 106: 388-91.
137. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)
138. Andrew L Pipe, Sophia Papadakis, Robert D Reid: *Curr Atheroscler Rep*. 2010 Mar;12(2):145-50. doi: 10.1007/s11883-010-0105-8. The role of smoking cessation in the prevention of coronary artery disease,
139. Rachael Boggon,¹ Adam Timmis,² Harry Hemingway,³ Sunil Raju,⁴ Franco Mondello Malvestiti,⁴ and Tjeerd P Van Staa¹. Smoking cessation interventions following acute coronary syndrome: a missed opportunity?. *Eur J Prev Cardiol*. 2014 Jun; 21(6): 767–773.
140. Ijzerman RG, Serne EH, van Weissenbruch MM, de Jongh RT, Stehouwer CDA. Cigarette Smoking is Associated with an Acute Impairment of Microvascular Function in Humans. *Clinical Science*. 2003; 104; 247-252.
141. Yanbaeva DG, Dentener A, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EFM. Systemic Effects of Smoking. *Chest*. 2007; 131; 1557-1566
142. Papamichael C, Karatzis E, Karatzi K, Aznaouridis K, Papaioannou T, Protogerou A, Stamatelopoulos K, Zampelas A, Lekakis J, Mavrikakis M. Red Wine's Antioxidants Counteract Acute Endothelial Dysfunction Caused by Cigarette Smoking in Healthy Nonsmokers. *American Heart Journal*. 2004; 147; G1-G5
142. Merckel C, Pragst R. Tabakzusatzstoffe in Zigaretten – Verwendungszweck und Gefahrenpotential. *Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit*. 2007; 2; 287-301

143. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1731–7.
144. Benowitz NL. Cigarette smoking and cardiovascular disease: pathophysiology and implications for treatment. *Prog Cardiovasc Dis.* 2003;46:91–111.
145. Thomas Münzel, Omar Hahad, Marin Kuntic, John F Keaney, Jr, John E Deanfield, Andreas Daiber: Effects of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes
Eur Heart J. 2020 Nov 1; 41(41): 4057–4070
146. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation.* 1993;88:2149–55.
147. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EF: Systemic effects of smoking. *Chest,* 2007; 131: 1557-1566
148. Csiszar A, Podlutzky A, Wolin MS, Losonczy G, Pacher P, Ungvari Z: Oxidative stress and accelerated vascular aging: implications for cigarette smoking. *Front Biosci,* 2009; 14: 3128-3144 [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
149. Campesi I, Carru C, Zinellu A, Occhioni S, Sanna M, Palermo M, Tonolo G, Mercurio G, Franconi F: Regular cigarette smoking influences the transsulfuration pathway, endothelial function, and inflammation biomarkers in a sex-gender specific manner in healthy young humans. *Am J Transl Res,* 2013; 5: 497-509
150. Pittilo RM, Clarke JM, Harris D, Mackie IJ, Rowles PM, Machin SJ, Woolf N: Cigarette smoking and platelet adhesion. *Br J Haematol,* 1984; 58: 627-632
151. 33) Cacciola RR, Guarino F, Polosa R: Relevance of endothelial-haemostatic dysfunction in cigarette smoking. *Curr Med Chem,* 2007; 14: 1887-1892
152. Rassaf T, Preik M, Kleinbongard P, Lauer T, Heiß C, Strauer BE, Feelisch M, Kelm M. Evidence for In Vivo Transport of Bioactive Nitric Oxide in Human Plasma. *Journal of Clinical Investigation.* 2002; 109; 1241-1248
153. 30. Wang X, Tanus-Santos JE, Reiter CD, Dejam A, Shiva S, Smith RD, Hogg N, Galdwin MT. Biological Activity of Nitric Oxide in the Plasmatic Compartment. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2004; 101; 31; 11477-11482
154. C Napoli, L.J. Ignarro Stickoxide und Arteriosklerose Stickstoffmonoxid, 5 (2001), S. 88-97
155. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health, 17.12.2020

156. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004;
157. Smith A.R., Hagen T.M. Vascular endothelial dysfunction in aging: loss of Akt-dependent endothelial nitric oxide synthase phosphorylation and partial restoration by lipoic acid. *Biochemical Society*, 2003;31:1447-1449.
158. Ji LL, Leeuwenburgh C, Leichtweis S et al. Oxidative stress and aging. Role of exercise and its influences on antioxidant systems. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 854: 102–17
159. Andreas M. Beyer, Natalya Zinkevich, Bradley Miller, Yanping Liu, April L. Wittenburg, Michael Mitchell, Ralph Galdieri, Andrey Sorokin, and David D. Gutterman, Transition in the mechanism of flow-mediated dilation with aging and development of coronary artery disease, *Basic Res Cardiol.* 2017 Jan; 112(1): 5.
160. Cai H, Harrison DG. Endothelial Dysfunction in cardiovascular diseases ; the role of oxidant stress. *Circ Res.* 2000;87:840-844.
161. Michael A. Welsch,¹ Devon A. Dobrosielski,¹ Arturo A. Arce-Esquivel,¹ Robert H. Wood,² Eric Ravussin,³ Christina Rowley,³ And S. Michal Jazwinski, The Association between Flow-Mediated Dilation and Physical Function In Older Men *Med Sci Sports Exerc.* 2008 Jul; 40(7): 1237–1243.
162. (Assmann G, Cullen P, Schulte H (2002) Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*, 105: 310-5.)
163. Assmann, G., Schulte, H., Cullen, P., and Seedorf, U., Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *European Journal of Clinical Investigation*, 2007. 37(12): p. 925-932.
164. Flußvermittelte Vasodilatation (FMD) der Arteria brachialis: Methodik und klinischer Stellenwert Frick M, Neunteufl T Schwarzacher SP, Wascher TC Weidinger F *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology* 2002; 9 (10), 439-444
165. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager, MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flowmediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am.Coll.Cardiol.* 2002 Jan 16;39(2):257-65.

166. Frick M, Neunteufl Th, Schwarzacher S.P, Wascher Th.C, Weidinger F. Flußvermittelte Vasodilatation (FMD) der Arteria brachialis: Methodik und klinischer Stellenwert. *Kardiologie* 2002;9:439-44
167. statistisches Bundesamt 2019
168. Kouji Kobiyama and Klaus Ley, Atherosclerosis: A Chronic Inflammatory Disease with an Autoimmune Component, *Circ Res.* 2018 Oct 26; 123(10): 1118–1120.
169. Roessner A, Kirkpatrick CJ, Schneider J. Atherosklerose: Böcker W, Denk H, Heitz PU, editors. *Pathologie*. 2 ed. München: Urban&Fischer, 2001 465-70
170. Dzau VJ, Gibbons GH, Morishita R, Pratt RE. New perspectives in hypertension research. Potentials of vascular biology. *Hypertension* 1994 Jun;23(6 Pt 2):1132-40.
171. Landmesser U, Hornig B, Drexler H; Endothelium Function : A Critical Determinant in Atherosclerosis ?; *Circulation*; 2004; 109
172. Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:1177–1178.
173. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30:325–333. 10.1016/s0735-1097(97)00189-7.
174. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N.Engl.J Med* 1986 Oct 23;315(17):1046-51.
175. Green DJ, Dawson EA, Groenewoud HM, Jones H, Thijssen DH. Is flow-mediated dilation nitric oxide mediated?: A meta-analysis. *Hypertension.* 2014;63:376–382. [PubMed] [Google Scholar]
176. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, McLenachan JM, Fish RD, Yeung AC, Vekshtein VI, Selwyn AP, Ganz P. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1990 Feb;81(2):491-7.
177. Gilad Twig, M.D., Ph.D., Gal Yaniv, M.D., Ph.D., Hagai Levine, M.D., M.P.H., Adi Leiba, M.D., M.H.A., Nehama Goldberger, M.Sc., Estela Derazne, M.Sc., Dana Ben-Ami Shor, M.D., Dorit Tzur, M.B.A., Arnon Afek, M.D., M.H.A., Ari Shamiss, M.D., M.P.H., Ziona Haklai, M.A., and Jeremy D. Kark, M.D., Ph.D. Body-Mass Index in 2.3 Million Adolescents and Cardiovascular Death in Adulthood, 2016

178. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, Speizer FE, Hennekens CH: A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 322 (1990) 882-889.,
179. Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci E, Ascherio A, Spiegelman D, Colditz GA, Willett WC: Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men. *Am J Epidemiol* 141 (1995) 1117-1127
180. 1. Kannel WB. Lipids, diabetes, and coronary heart disease: insights from the Framingham study. *Am Heart J.* 1985;110:1100–1107. doi: 10.1016/0002-8703(85)90224-8
181. Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Breslow JL, Buring JE. Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation.* 1997;96:2520–2525. doi: 10.1161/01.CIR.96.8.2520. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
182. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Relation of high TG-low HDL cholesterol and LDL cholesterol to the incidence of ischemic heart disease. An 8-year follow-up in the Copenhagen male study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:1114–1120. doi: 10.1161/01.ATV.17.6.1114.
183. Prospective Studies Collaboration; Whitlock G, Lewington, S, Sherliker P, et al. . Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009;373:1083-1096. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
184. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, et al. Body -mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010;363:2211-2219.
185. - Lamon-Fava S, Wilson PW, Schaefer EJ. Impact of body mass index on coronary heart disease risk factors in men and women. The Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:1509-1515. [PubMed] [Google Scholar]
186. Guardiola M, Sola R, Vallve JC, et al. Body mass index correlates with atherogenic lipoprotein profile even in nonobese, normoglycemic, and normolipidemic healthy men. *J Clin Lipidol.* 2015;9:824-831.
187. Magkos F, Mohammed BS, Mittendorfer B. Effect of obesity on the plasma lipoprotein subclass profile in normoglycemic and normolipidemic men and women. *Int J Obes (Lond).* 2008;32:1655-1664.
188. Ferrières J, Lautsch D, Gitt AK, De Ferrari G, Toplak H, Elisaf M, Drexel H, Horack M, Baxter C, Ambegaonkar B, Brudi P, Toth PP. Body mass index impacts

- the choice of lipid-lowering treatment with no correlation to blood cholesterol - Findings from 52 916 patients in the Dyslipidemia International Study (DYSIS). *Diabetes Obes Metab.* 2018 Nov;20(11):2670-2674.
189. (Wong K, Ryan RO. Characterization of apolipoprotein A-V structure and mode of plasma triacylglycerol regulation. *Curr Opin Lipidol.* 2007;18:319–324.)
190. Drenos F, Talmud PJ, Casas JP, Smeeth L, Palmen J, Humphries SE, et al Integrated associations of genotypes with multiple blood biomarkers linked to coronary heart disease risk *Hum Mol Gen.* 2009; 18(12):2305–2316. doi: 10.1093/hmg/ddp159.
191. Haijian Sun, Xuexue Zhu, Yuetao Zhou, Weiwei Cai, Liying Qiu C1q/TNF-Related Protein-9 Ameliorates Ox-LDL-Induced Endothelial Dysfunction via PGC-1 α /AMPK-Mediated Antioxidant Enzyme Induction *Int J Mol Sci.* 2017 Jun; 18(6): 1097
192. Saud N Al Sifri 1, Wael Almahmeed 2, Sami Azar 3, Osama Okkeh 4, Peter Bramlage 5, Claus Jünger 6, Islam Halawa 7, Baishali Ambegaonkar 8, Sameh Wajih 9, Philippe Brudi Results of the Dyslipidemia International Study (DYSIS)-Middle East: clinical perspective on the prevalence and characteristics of lipid abnormalities in the setting of chronic statin treatment, *PLoS One.* 2014 Jan 6;9(1):e84350
193. Larissa Eiselein 1, Dennis W Wilson, Michael W Lamé, John C Rutledge Lipolysis products from triglyceride-rich lipoproteins increase endothelial permeability, perturb zonula occludens-1 and F-actin, and induce apoptosis, *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007
194. Lucero D, Lopez GI, Gorzalczany S, Duarte M, Gonzalez Ballerga E, Sorda J, Schreier L, Zago V. Veränderungen in Triglycerid-reichen Lipoproteinen stehen im Zusammenhang mit endothelialen Dysfunktion endothelialen Dysfunktion bei metabolischem Syndrom. *Clin Biochem.* 2016;
195. Matsumoto S, Gotoh N, Hishinuma S, Abe Y, Shimizu Y, Katano Y, Ishihata A. Die Rolle der Hypertriglyceridämie bei der Entwicklung von Arteriosklerose und endothelialen Dysfunktion. *Nährstoffe.* 2014; 6:1236–1250. doi: 10.3390/nu6031236
196. Ray K.K., Kastelein J.J., Boekholdt S.M., Nicholls S.J., Khaw K.T., Ballantyne C.M., Catapano A.L., Reiner Z., Luscher T.F. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: The good the bad and the uncertain: A comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. *Eur. Heart J.* 2014;35:960–968. doi: 10.1093/eurheartj/ehu107.

197. Goff D.C., Jr., Lloyd-Jones D.M., Bennett G., Coady S., D'Agostino R.B., Gibbons R., Greenland P., Lackland D.T., Levy D., O'Donnell C.J., et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:S49–S73. doi: 10.1161/01.cir.0000437741.48606.98.
198. Tavia Gordon, William P. Castelli, M.D., Marthana C. Hjortland, Ph.D., William B. Kannel, M.D., Thomas R. Dawber, M.D., Show footnotes: High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease, The Framingham study 1977
199. Cuchel M., Rader D.J. Macrophage reverse cholesterol transport: Key to the regression of atherosclerosis? *Circulation*. 2006;113:2548–2555. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.475715.
200. Raffai R.L., Loeb S.M., Weisgraber K.H. Apolipoprotein E promotes the regression of atherosclerosis independently of lowering plasma cholesterol levels. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2005;25:436–441
201. Navab M., Hama-Levy S., Van Lenten B.J., Fonarow G.C., Cardinez C.J., Castellani L.W., Brennan M.L., Lusis A.J., Fogelman A.M., La Du B.N. Mildly oxidized LDL induces an increased apolipoprotein J/paraoxonase ratio. *J. Clin. Investig*. 1997;99:2005–2019
202. Ostos M.A., Conconi M., Vergnes L., Baroukh N., Ribalta J., Girona J., Caillaud J.M., Ochoa A., Zakin M.M. Antioxidative and antiatherosclerotic effects of human apolipoprotein A-IV in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2001;21:1023–1028.
- 203 Cockerill GW , Huehns TY , Weerasinghe A , Stocker C , Lerch PG , Miller NE , Haskard DO. Elevation of plasma high-density lipoprotein concentration reduces interleukin-1-induced expression of E-selectin in an in vivo model of acute inflammation. *Circulation* 103: 108–112, 2001.
- 204 Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 109: III39–III43, 2004.
205. Yukihiro Higashi, Hidehiro Matsuoka, Hidekazu Umei, Ryo Sugano, Yuichi Fujii, Junko Soga, Yasuki Kihara, Kazuaki Chayama, and Tsutomu Imaizumi: Endothelial function in subjects with isolated low HDL cholesterol: role of nitric oxide and circulating progenitor, *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010 Feb;298(2):E202-9.
206. (Roberts L. 9 Billion? *Science*. 2011;333:540–543.)

Jedoch nehmen die Inzidenz und die Prävalenz für Herz-Kreislaufkrankungen auch mit zunehmenden Alter zu.

207. Donato AJ, Morgan RG, Walker AE, Lesniewski LA. Cellular and molecular biology of aging endothelial cells. *J Mol Cell Cardiol* 2015

208. Zoltan Ungvari, Stefano Tarantini, Tamas Kiss, Jonathan D. Wren, Cory B. Giles, Courtney T. Griffin, Walter Lee Murfee, Pal Pacher, and Anna Csizsar, Endothelial dysfunction and angiogenesis impairment in the ageing vasculature, *Nat Rev Cardiol*. 2018 Sep; 15(9): 555–565.