

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

**Nichtinvasive Endothelfunktionsmessung:
Korrelation zwischen der Endothelfunktion und Parametern der
linksventrikulären Funktion**

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

Vorgelegt von

Tina Baumann
aus Puno, Peru

Mainz, 2023

Tag der Promotion:

05. Oktober 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis.....	VI
1 Einleitung.....	1
2 Literaturdiskussion.....	3
2.1 Atherosklerose und koronare Herzerkrankung	3
2.1.1 Definition und Relevanz	3
2.1.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	4
2.1.3 Pathogenese der Atherosklerose	6
2.2 Das Endothel.....	7
2.2.1 Aufbau von Blutgefäßen und Bedeutung des Endothels.....	7
2.2.2 Regulation der Endothelfunktion	8
2.2.3 Endotheldysfunktion.....	9
2.2.4 Endotheldysfunktion als Marker bzw. Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen.....	10
2.2.5 Diagnostik der Endothelfunktion	10
2.3 Kardiale linksventrikuläre Geometrie	13
2.3.1 Die physiologische Geometrie des linken Ventrikels.....	13
2.3.2 Pathologische linksventrikuläre Hypertrophie	14
2.3.3 Folgen der pathologischen linksventrikulären Hypertrophie.....	15
2.3.4 Diagnostik der Herzgeometrie.....	16
2.4 Zusammenhang zwischen linksventrikulärer Hypertrophie und Endotheldysfunktion	17
3 Material und Methoden	20
3.1 Die MyoVasc-Studie	20
3.2 Studienziele	20
3.2.1 Primäre Studienziele	20
3.2.2 Sekundäre Studienziele	21
3.3 Rekrutierung der Patienten.....	21
3.4 Studiendesign.....	22
3.4.1 Kohorte 1: Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz	22
3.4.2 Kohorte 2: Patienten mit asymptomatischer Herzinsuffizienz	22
3.4.3 Kohorte 3: Kontrollgruppe	23
3.4.4 Primäre Endpunkte	23
3.4.5 Sekundäre Endpunkte	23

3.5	Ablauf der Studie	24
3.5.1	Ausgangsuntersuchung	24
3.5.2	Computerassistierte Telefoninterviews	25
3.5.3	Follow-up-Untersuchungen im Studienzentrum	25
3.6	Nichtinvasive Messung der Endothelfunktion	25
3.6.1	Prinzip der flow-mediated dilation	27
3.6.2	Prinzip der low flow-mediated constriction	27
3.6.3	Durchführung	28
3.6.4	Auswertung	30
3.6.5	Statistische Methoden.....	31
4	Ergebnisse.....	32
4.1	Studienpopulation.....	32
4.1.1	Endothelfunktionsparameter	34
4.1.2	Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen	36
4.1.3	Parameter der linksventrikulären Geometrie.....	36
4.2	Korrelation von Endothelfunktionsparametern und Parametern der linksventrikulären Geometrie mit der Geschlechterverteilung	40
4.3	Endothelfunktionsparameter im Zusammenhang mit Parametern der Herzgeometrie, kardiovaskulären Risikofaktoren und sekundären Endpunkten ...	41
4.3.1	Flow-mediated dilation im Zusammenhang mit Parametern der Herzgeometrie, kardiovaskulären Risikofaktoren und sekundären Endpunkten	41
4.3.2	Flow-mediated constriction im Zusammenhang mit Parametern der Herzgeometrie, kardiovaskulären Risikofaktoren und sekundären Endpunkten	47
4.3.3	FMD-FMC im Zusammenhang mit Parametern der Herzgeometrie, kardiovaskulären Risikofaktoren und sekundären Endpunkten.....	52
5	Ergebnisdiskussion	58
5.1	Merkmale der Studienpopulation	58
5.2	Korrelation zwischen Endothelfunktionsparametern und Parametern der linksventrikulären Geometrie	59
5.3	Zusammenhang zwischen Endothelfunktionsparametern und Parametern der Herzgeometrie, kardiovaskulären Risikofaktoren und sekundären Endpunkten ...	60
5.4	Limitationen	63
6	Zusammenfassung	64

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ABI	Ankle-Brachial-Index (Knöchel-Arm-Index)
ACh	Acetylcholin
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
aHT	arterielle Hypertonie
CATI	PC-unterstütztes Telefoninterview
cvRF	kardiovaskuläre Risikofaktoren
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
BMI	Body-Mass-Index
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxidsynthase
EF	Ejektionsfraktion
FMC	flow-mediated constriction
FMD	flow-mediated dilation
GHS	Gutenberg-Gesundheits-Studie
HDL	high-density lipoprotein
HFpEF	heart failure with preserved ejection fraction
HFmrEF	heart failure with mid-range ejection fraction
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction
HRST	Herzrhythmusstörung
IGF	Insulin-like growth factor
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL	low-density lipoprotein
LVH	linksventrikulärer Hypertrophie
LVMi	linksventrikulärer Massenindex
LVIDd	enddiastolischer Durchmesser
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
MAO	Monoaminoxidase
MI	Myokardinfarkt
MRT	Magnetresonanztomografie
NO	Stickstoffmonoxid
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt
NYHA	New York Heart Association
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDGF	platelet-derived growth factor

RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron System
RWT	relative Wanddicke
STEMI	ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TVT	Tiefe Beinvenenthrombose
V.	Vena
VHF	Vorhofflimmern
WHO	World Health Organisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Messung von L-FMC und FMD. Darstellung der A. brachialis über insgesamt 11 Minuten bei einer Minute Ruhe, fünf Minuten Kompression durch eine Blutdruckmanschette und einer Deflationsphase über fünf Minuten (116)	28
Abbildung 2: Altersverteilung der Studienpopulation	32
Abbildung 3: Größenverteilung der Studienteilnehmer	33
Abbildung 4: Gewichtsverteilung der Studienteilnehmer	33
Abbildung 5: Verteilung des BMI in der Studienpopulation	34
Abbildung 6: Verteilung der FMD in der Studienpopulation	34
Abbildung 7: Verteilung der FMC in der Studienpopulation	35
Abbildung 8: Verteilung der FMD-FMC-Werte in der Studienpopulation	35
Abbildung 9: Verteilung der EF in der Studienpopulation	37
Abbildung 10: Verteilung des E/E'-Werts in der Studienpopulation	37
Abbildung 11: Verteilung der LVM [g] in der Studienpopulation	38
Abbildung 12: Verteilung der RWT [cm] in der Studienpopulation	38
Abbildung 13: Verteilung des LVID [mm] in der Studienpopulation	39
Abbildung 14: Darstellung nach Spearman für die Gesamtstichprobe: Korrelation zwischen Endothelfunktionsparametern und Parametern der linksventrikulären Herzgeometrie	40
Abbildung 15: Darstellung nach Spearman für die männliche Studienpopulation: Korrelation zwischen Endothelfunktionsparametern und Parametern der linksventrikulären Herzgeometrie	40
Abbildung 16: Darstellung nach Spearman für die weibliche Studienpopulation: Korrelation zwischen Endothelfunktionsparametern und Parametern der linksventrikulären Herzgeometrie	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studienablauf	24
Tabelle 2: Ablauf der nichtinvasiven Messung der Endothelfunktion	26
Tabelle 3: SOP für die Messung und Analyse von L-FMC und FMD	29
Tabelle 4: Auswertung der Ultraschallvideos	30
Tabelle 5: Prozentuale Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen unter den Probanden	36
Tabelle 6: Lineare Regressionsanalyse von FMD in Zusammenhang mit Parametern der Herzgeometrie, kardiovaskulären Risikofaktoren und sekundären Endpunkten der Studie	42
Tabelle 7: Lineare Regressionsanalyse der FMD im Zusammenhang mit der EF, den kardiovaskulären Risikofaktoren und den sekundären Endpunkten der Studie	43
Tabelle 8: Lineare Regressionsanalyse der FMD im Zusammenhang mit der E/E'-Ratio, den kardiovaskulären Risikofaktoren und den sekundären Endpunkten der Studie	44
Tabelle 9: Lineare Regressionsanalyse der FMD im Zusammenhang mit dem LVMI, den kardiovaskulären Risikofaktoren und den sekundären Endpunkten der Studie	45
Tabelle 10: Lineare Regressionsanalyse der FMD im Zusammenhang mit der RWT, den kardiovaskulären Risikofaktoren und den sekundären Endpunkten der Studie	46
Tabelle 11: Lineare Regressionsanalyse der FMC im Zusammenhang mit den Parametern der Herzgeometrie, den kardiovaskulären Risikofaktoren und den sekundären Endpunkten der Studie	47
Tabelle 12: Lineare Regressionsanalyse der FMC im Zusammenhang mit der EF, den kardiovaskulären Risikofaktoren und den sekundären Endpunkten der Studie	48
Tabelle 13: Lineare Regressionsanalyse der FMC im Zusammenhang mit der E/E'-Ratio, den kardiovaskulären Risikofaktoren und den sekundären Endpunkten der Studie	49
Tabelle 14: Lineare Regressionsanalyse der FMC im Zusammenhang mit dem LVMI, den kardiovaskulären Risikofaktoren und den sekundären Endpunkten der Studie	50
Tabelle 15: Lineare Regressionsanalyse der FMC im Zusammenhang mit der RWT, den kardiovaskulären Risikofaktoren und den sekundären Endpunkten der Studie	51
Tabelle 16: Lineare Regressionsanalyse der Variable FMD-FMC im Zusammenhang mit den Parametern der Herzgeometrie, den kardiovaskulären Risikofaktoren und den sekundären Endpunkten der Studie	52
Tabelle 17: Lineare Regressionsanalyse der FMD-FMC im Zusammenhang mit der EF, den kardiovaskulären Risikofaktoren und den sekundären Endpunkten der Studie	54
Tabelle 18: Lineare Regressionsanalyse der FMD-FMC im Zusammenhang mit der E/E'-Ratio, den kardiovaskulären Risikofaktoren und den sekundären Endpunkten der Studie	55

Tabelle 19: Lineare Regressionsanalyse der FMD-FMC im Zusammenhang mit dem LVMI, den kardiovaskulären Risikofaktoren und den sekundären Endpunkten der Studie 56

Tabelle 20: Lineare Regressionsanalyse der FMD-FMC im Zusammenhang mit der RWT, den kardiovaskulären Risikofaktoren und den sekundären Endpunkten der Studie 57

1 Einleitung

Im Jahr 2015 stellten Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Deutschland 39 % der Todesursachen dar. (1) Auch weltweit bilden Herz-Kreislauf-Erkrankungen die Haupttodesursache. So versterben daran laut der World Health Organisation (WHO) jährlich 17,9 Millionen Menschen. (2) Zu den Folgen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen gehören ein Myokardinfarkt (MI), ein Schlaganfall oder ein plötzlicher Herztod. Dabei führen insbesondere ein MI und ein Schlaganfall zu einer hohen Mortalität, die wiederum auf koronare Herzerkrankungen oder eine Herzinsuffizienz zurückgeführt werden können. (3) Ursächlich für eine kardiovaskuläre Erkrankung ist meist Atherosklerose – ein entzündlicher Prozess, der zu Fettablagerungen in Blutgefäßen führt und somit die Blutzufuhr zu essenziellen Organen blockiert. Die höchste Mortalität und Morbidität bei kardiovaskulären Erkrankungen kann daher auf die Atherosklerose der Koronararterien zurückgeführt werden. (4) Viele Risikofaktoren einer Arteriosklerose wie Diabetes Mellitus, Rauchen oder Bluthochdruck sind bekannt. Dennoch ist es immer noch schwierig, das individuelle kardiovaskuläre Risiko einzuschätzen. So konnte im Rahmen von Studien gezeigt werden, dass aktuell genutzte Methoden zur Risikostratifizierung (wie der Framingham Risk Score) umfassend auf die Bevölkerung angewendet werden können. Indes ist eine Anwendung bei der Abschätzung des individuellen Risikos nicht möglich, obwohl dieser Schritt im klinischen Alltag von besonderer Relevanz ist. (5)(6) Daraus entsteht ein Bedürfnis nach weiterer Forschung zu unbekanntem Determinanten und Interaktionen zwischen verschiedenen Risikofaktoren. Das Endothel bildet die innerste Schicht der Blutgefäße und funktioniert demnach als eine mechanische und biochemische Barriere und reguliert den Gefäßtonus. Das Endothel wird schon bei beginnender Atherosklerose direkt beeinflusst, weshalb angenommen wird, dass die Funktion bzw. die Dysfunktion des Endothels bei der Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen eine zentrale Rolle spielt. Da vermutet wird, dass die Dysfunktion des Endothels im Hinblick auf die allgemeine kardiovaskuläre Prognose individueller Patienten relevant sein könnte, bildet dieses Thema den Schwerpunkt vieler Studien und Untersuchungen. (7) Dennoch fehlt es weiterhin an Verfahren zur frühzeitigen Identifikation von Störungen in der Endothelstruktur.

Eine oftmals genutzte Methode zur in-vivo-Abschätzung ist die flow-mediated dilation (FMD), die 1992 von Celermajer et al. eingeführt wurde. (8) Damit ist die maximale Zunahme des Durchmessers der Arteria (A.) brachialis bzw. radialis als Reaktion auf einen bestimmten Reiz wie die plötzliche Zunahme von Stress gemeint. So wurde gezeigt, dass die FMD mit dem Schweregrad von Herz-Kreislauf-Krankheiten korreliert. (9) Weiterhin wurde ermittelt, dass eine Endotheldysfunktion systemisch auftritt, wodurch die FMD-Werte der Arterien des Armes übertragbar sind auf die Koronararterien. (10,11) Die Einschränkung der FMD besteht allerdings darin, dass dabei nur die durch einen Stimulus verursachten Veränderungen ausgewertet werden können, jedoch nicht die Endothelfunktion unter Ruhebedingungen. Gori et al. haben deshalb einen neuen Parameter eingeführt: low flow-mediated constriction (L-FMC). (12) Mit diesem Wert wird die maximale Reduktion des Arterienradius nach der Endothelreaktion auf einen Stressimpuls gemessen. Somit wird die Endothelfunktion in der Ruhephase angegeben.

Indes ist fraglich, ob die L-FMC in Kombination mit der FMD auf Parameter der Herzinsuffizienz angewendet werden kann, um festzustellen, ob dadurch das individuelle kardiovaskuläre Risiko besser gemessen werden kann.

Im Rahmen der MyoVasc-Studie als Teil des Deutschen Zentrums für Herz- und Kreislaufforschung (DZHK) Mainz werden Probanden mit symptomatischer und asymptomatischer Herzinsuffizienz unter anderem auf ihre Endothelfunktion untersucht. Dabei wird die Endothelfunktion durch die Messung der FMC und der FMD ermittelt. (13)

Durch die Untersuchung dieser Werte soll analysiert werden, wie sie mit den Parametern der linksventrikulären Herzfunktion korrelieren und ob dadurch die Risikostratifizierung verbessert werden kann.

2 Literaturdiskussion

2.1 Atherosklerose und koronare Herzerkrankung

2.1.1 Definition und Relevanz

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Jährlich sterben 17,9 Millionen Menschen an Herz-Kreislauf-Erkrankungen, die zu 30 % der weltweiten Todesfälle führen und somit noch vor Krebserkrankungen, Atemwegserkrankungen und Diabetes die weltweite Haupttodesursache darstellen. (2) (14) Zu den kardiovaskulären Erkrankungen zählen koronare Herzkrankheiten, rheumatische und kongenitale Herzerkrankungen, tiefe Beinvenenthrombosen und Lungenembolien. Dabei waren im Jahr 2012 schätzungsweise 7,4 Millionen Tode auf Herzinfarkte (ischämische Herzkrankheiten) und 6,7 Millionen Tode auf Schlaganfälle zurückzuführen. Damit zählen sie weltweit zu den drei häufigsten Ursachen für den Verlust von Lebensjahren durch vorzeitige Sterblichkeit. (4) Im Jahr 2016 starben 15,2 Millionen Menschen an ischämischen Herzkrankheiten und Schlaganfällen, die somit die weltweit häufigsten Todesursachen darstellen. (15)

Atherosklerose

Herz-Kreislauf-Erkrankungen entstehen durch Atherosklerose, das heißt durch Plaquebildung am Endothel, wodurch sich das Lumen der Blutgefäße verengt und somit die Durchblutung vermindert wird. Dies kann jedes Organ erfassen, wobei das Herz, die Karotiden, das Gehirn, die Nieren und die Arterien der unteren Extremitäten besonders häufig betroffen sind. Der Begriff wurde von Marchand (1846–1928) etabliert. Dabei handelt es sich um eine Zusammensetzung aus dem Griechischen ‚atherom‘, was übersetzt ‚Brei‘ bedeutet, und ‚sklerose‘, womit eine Verhärtung gemeint ist, die sich auf die Morphologie der Veränderungen in den Arterien bezieht. (16) Die WHO definiert Atherosklerose als entzündliche Reaktion der Gefäßwand auf oxidiertes LDL-Cholesterin. (17) Die komplette Pathogenese der Atherosklerose ist noch nicht abschließend untersucht, sie entsteht als komplexes Produkt vieler Einflussfaktoren. Dazu gehört die Veränderung der Intima Media der Arterien mit einer lokalen Ansammlung von Lipiden, Blutbestandteilen und Fibrin. Zudem spielt die Endotheldysfunktion nachweislich eine zentrale Rolle. (9,16) Soltero-Perez versuchte, alle Aspekte der Pathologie zu berücksichtigen, und definierte die Atherosklerose als eine Folge entzündlicher, oxidativer und mechanischer Prozesse, die durch verschiedene innere und äußere Wirkstoffe, insbesondere durch Lipide und deren Träger, sowie durch Bluthochdruck verursacht werden und chronisch auf das Endothel, seine hämatische und intimale Oberfläche sowie die Intima der Arterien einwirken. (18) Die Komplexität der Krankheit wird somit bereits anhand der Herausforderungen bei der Einigung auf eine Begriffsdefinition deutlich.

Die hohe Prävalenz der Atherosklerose in westlichen Ländern ist auf den dortigen Lebensstil mit hohen Risikofaktoren wie Überernährung, Zigarettenkonsum und Bewegungsmangel zurückzuführen. Dabei ist die häufigste atherosklerotische Erkrankung eine koronare Herzkrankheit (KHK). Dabei wird das Lumen der Koronararterien durch Plaques verringert, wodurch die Blutversorgung des Herzens gehemmt wird. Dies zeigt sich symptomatisch vor allem durch Luftnot, eine Angina Pectoris – oft mit einer Ausstrahlung in die linke Schulter oder den Rücken verbunden – und eine Aktivierung des Sympathikus, was beispielsweise durch Schwitzen, Schwäche, Angst oder Übelkeit hervortritt. Indes kann eine KHK auch symptomfrei

ablaufen. Dies ist vor allem typisch bei Frauen und Patienten mit Diabetes mellitus oder Polyneuropathie. (19)

2.1.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Durch kardiovaskuläre Risikofaktoren wird die Entwicklung von Arteriosklerose gefördert und die Wahrscheinlichkeit, an einer Herz-Kreislaufkrankheit zu erkranken, erhöht. Bei der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen spielen zudem genetische und physiologische Faktoren sowie der Lebensstil und Umweltfaktoren eine Rolle. Dabei beeinflussen sich die Risikofaktoren additiv und es kann zwischen nicht beeinflussbaren und beeinflussbaren Faktoren differenziert werden. (20) (2)

Nicht beeinflussbare Risikofaktoren:

- Lebensalter
- Männliches Geschlecht
- Genetische Disposition wie erhöhtes Lipoprotein (a) oder familiäre Hypercholesterinämie
- Positive Familienanamnese: kardiovaskuläre Erkrankungen bei Verwandten ersten Grades (< 50. Lebensjahr bei Männern, < 60. Lebensjahr bei Frauen)

Beeinflussbare Faktoren:

- Psychosozialer Stress
- Zigarettenrauchen
- Schlechte Ernährung, z. B. zu starker Konsum von Fetten
- Mangelnde körperliche Aktivität
- Chronische Entzündungen, z. B. Lupus
- Kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen:
 - o Arterielle Hypertonie (aHT)
 - o Adipositas (BMI > 30 kg/m²)
 - o Diabetes mellitus
 - o Hypercholesterinämie

(19)

Im Folgenden werden einige Hauptrisikofaktoren näher beschrieben.

Bluthochdruck

Bluthochdruck ist der häufigste kardiovaskuläre Risikofaktor und wird als systolischer Blutdruck über 140 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck über 90 mmHg definiert. (21) Erhöhter Blutdruck führt zur Endotheldysfunktion, Progression von Atherosklerose und Plaque-Instabilität. (22) Dabei wird das Risiko einer Atherosklerose bei einer Hypertonie über 160/95 mmHg ab der 5. Lebensdekade bis zu fünffach erhöht. (23) Zudem werden laut der INHEART-Studie 18 % der erstmaligen Myokardinfakte durch aHT verursacht. (24) Die Therapie des Bluthochdrucks sollte immer eine Änderung des Lebensstils umfassen. Hierzu zählen zusätzliche Bewegung, eine Gewichtsreduktion und eine gesündere Ernährung. (25) Zudem erhalten Patienten eine pharmakologische antihypertensive Therapie. (26,27) Weiterhin beeinflusst die aHT auch die Entstehung von Herzinsuffizienz - im Rahmen der aHT entsteht eine erhöhte Nachlast und somit eine gesteigerte mechanische Belastung des Herzens, diese wiederum führt zu einer Zunahme der Ventrikelgröße und einer Zunahme der kardialen Wanddicke. (28)

Dyslipidämie

Ein erhöhter Cholesterinwert (über 240 mg/dl), ein hoher LDL-Wert (über 160 mg/dl) und eine niedrige HDL-Konzentration (high-density lipoprotein, unter 45 mg/dl) hängen mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zusammen, wobei vor allem die Koronararterien davon betroffen sind.(29) (30,31) (32)Oxidiertes LDL führt zur Endotheldysfunktion, Schaumzellbildung und einer erhöhten Plättchenaggregation und ist somit ein elementarer Bestandteil der Entstehung von Atherosklerose. (33) Im Rahmen der ‚Framingham Heart‘-Studie konnte aufgezeigt werden, dass eine niedrige HDL-Konzentration zu einer Häufung von MI führt. So steigt die Inzidenz von MI um 25 % pro 5 mg/dl weniger HDL. (34)

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus ist durch erhöhte freie Fettsäuren, Hyperglykämie und eine Insulinresistenz gekennzeichnet. Folgen davon sind beispielsweise oxidativer Stress sowie die Aktivierung von Proteinkinase C, was wiederum zu Thrombosen, einer Vasokonstriktion und inflammatorischen Prozessen führt. (35) Außerdem kommt es zu Veränderungen der glatten Muskelzellen, wodurch die Stickoxid(NO)-vermittelte Vasodilatation des Endothels beeinträchtigt wird. (36) Durch diese Veränderungen ist das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse erhöht. (37–39) Im Rahmen der INTERHEART-Studie konnte ferner aufgezeigt werden, dass Diabetes 10 % der Risikofaktoren für erstmalige Herzinfarkte ausmacht. (24)

Zigarettenrauchen

Laut WHO verursacht das Rauchen von Zigaretten 7,2 Millionen Tode pro Jahr, wobei angenommen wird, dass diese Zahl in den nächsten Jahren steigen wird. (2) Celermajer et al. beschreiben Zigarettenrauchen als den bedeutsamsten beeinflussbaren Risikofaktor bei der Pathogenese von Atherosklerose. (40) Anhand der INTERHEART-Studie wurde gezeigt, dass der Konsum von Zigaretten 36 % des Risikos für erstmalige Herzinfarkte ausmacht. (24) Durch das Rauchen von mindestens zwanzig Zigaretten pro Tag wird das Risiko für einen MI um das Sechsfache bei Frauen und um das Dreifache bei Männern im Vergleich zu denjenigen erhöht, die noch nie geraucht haben. (41) Das Risiko für einen MI steigt proportional mit der Intensität des Tabakkonsums und ist bei Inhalatoren höher als bei Nichtinhalatoren. (42)

Das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse aufgrund des Rauchens von Zigaretten wird durch verschiedene Prozesse erhöht. Zum einen kommt es zu Inflammationen an den Gefäßwänden, was durch erhöhte systemische Entzündungsmarker wie Fibrinogen und CRP bei Rauchern deutlich wird. (43) Zum anderen kommt es zur Entstehung von Thrombosen, zur Oxidation von LDL und zu erhöhtem oxidativen Stress. (44) Zusätzlich führt Nikotinabusus zu einer Vasokonstriktion sowie zu einer Erhöhung der Herzfrequenz und des Blutdrucks. (45,46) Zugleich werden prothrombotische Effekte wie eine erhöhte Plättchenaktivität gefördert, während die Ausschüttung von t-Plasminogenaktivatoren gehemmt und Fibrinogen erhöht wird. (47,48)

Alter

Exponentiell zum Alter steigt das Risiko, an einer Krankheit zu versterben, die durch Atherosklerose verursacht wird. (49) Ebenso wird steigendes Alter mit einer Zunahme der linksventrikulären Wanddicke assoziiert. (50) Das individuelle kardiovaskuläre Risiko kann mithilfe des Score-Algorithmus abgeschätzt werden, in den das Alter, der Nikotinabusus, der systolische Blutdruck, das Geschlecht und das Gesamtcholesterin einfließen. (19) Zudem werden neuere atherogene Risikofaktoren wie der

inflammatorische high-sensitivity-CRP (hsCRP)-Marker und die Konzentration von Lipoprotein (a) oder Fibrinogen im Plasma. (19)

2.1.3 Pathogenese der Atherosklerose

Die Pathogenese der Atherosklerose ist noch nicht vollständig geklärt. Falk et al. beschreiben Atherosklerose als chronische, multifaktorielle Erkrankung, die durch entzündliche und immunologische Prozesse entsteht und zu einer Anreicherung lipidreicher Plaques an den Wänden von großen und mittleren Arterien führt. Daran sind insbesondere Leukozyten, glatte Muskelzellen und Endothelzellen beteiligt. (51)

Zur Pathogenese der Atherosklerose wurden zwei Theorien entwickelt. So gibt es einerseits die Zelltheorie, wonach die atherosklerotische Läsion von der Arterienwand selbst herrührt. So schlug Rudolf Virchow (1821–1902), der den Begriff ‚Virchow-Trias‘ als Hauptfaktor für eine Thrombose prägte, die ‚Response-to-injury‘-Theorie als Grundlage der Zelltheorie vor. Nach dieser Theorie entsteht Atherosklerose durch einen lokalen Entzündungsprozess am Endothel. (52) Andererseits entwickelte der Pathologe Carl von Rokitansky (1804–1878) die humorale Theorie. Demnach ist eine systemische Störung im Sinne einer Fibrinablagerung für die Pathogenese der Atherosklerose verantwortlich, während Entzündungsprozesse zweitrangig sind. (53)

Stadien der Atherosklerose

Das Initialstadium: Endotheldysfunktion mit Intimaverdickung und Fetteinlagerung

Eine Atherosklerose beginnt mit einem Funktionsverlust der Schicht, die die Intima der Arterien umgibt: dem Endothel. Diese Endotheldysfunktion wird durch die Folgen kardiovaskulärer Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus verursacht, denn das Endothel verliert dadurch auf Dauer die Fähigkeit, eine vaskuläre Homöostase zu ermöglichen. Die physiologische Funktion der Endothelzellen dient dem Schutz der inneren Gefäßschicht vor der Anlagerung von weißen Blutkörperchen. Bei einer Endotheldysfunktion kommt es zur Anlagerung von Monozyten. (54) Darüber hinaus nimmt die Durchlässigkeit der Arterienwand für glatte Muskelzellen, Monozyten und Lipoproteine zu. (55)

Dies alles führt dazu, dass Monozyten in der Intima akkumulieren und glatte Muskelzellen von der Media in die Intima migrieren. Dadurch kommt es zur Verdickung der Intima – die erste sichtbare Veränderung bei Atherosklerose. Die Monozyten werden in der Intima aktiviert und entwickeln sich zu Makrophagen, die wiederum zu aktivierten sauerstofffreien Radikalen werden. Bei Hyperlipidämie reichern sich auch Lipoproteine – vor allem LDL – in der Intima an. Diese Lipoproteine werden von den Radikalen oxidiert und dann von den Makrophagen aufgenommen. Dort werden sie in Schaumzellen umgewandelt. (56) Frühe atherosklerotische Läsionen entstehen vor allem in Bereichen mit starker hämodynamischer Belastung wie Ostien, Gefäßverzweigungen oder der posterioren Wand der abdominalen Aorta. (56) Die Intimaverdickung entsteht an den gleichen Stellen, an denen später Atherosklerose sichtbar wird. Gleichzeitig hat sich gezeigt, dass die Fetteinlagerungen meistens regressiv sind. (57)

Stadium des fibrösfettigen Atheroms

Durch Mediatoren wie plättchenaktivierende Faktor proliferieren glatte Muskelzellen und Bestandteile der extrazellulären Matrix wie Proteoglykane und Elastin. (54) Die Läsionen in der Arterienwand sind weiterhin progredient, Lipide akkumulieren weiter intra- und extrazellulär und mehr glatte Muskelzellen migrieren in die Intima. Vor allem

LDL und die oxidierten Derivate akkumulieren in der Gefäßwand. Dabei gilt, dass je höher die LDL-Konzentration im Blut ist, desto höher ist das LDL-Uptake. (58)

Plaque-Stadium

Stabiles Plaque

Das stabile bzw. fibröse Plaque besteht aus einem nekrotischen Kern aus Cholesterinkristallen, Schaumzellen, Zellresten und Calcium, Er ist von einer Fibrinkappe aus glatten Muskelzellen, Schaumzellen, Lymphozyten, extrazellulärer Matrix und Makrophagen bedeckt. (56)

Vulnerables Plaque

Wenn der nekrotische Kern größer wird (circa 25 % der Plaquegröße) und die Fibrinkappe dünner wird (weniger als 65 μm), wird dies als vulnerables Plaque bezeichnet. (59) Die Fibrinkappe besteht vor allem aus Makrophagen und Leukozyten und weniger aus glatten Muskelzellen. Durch diese Zusammensetzung und die geringe Dicke kann die Plaque erodieren oder rupturieren, wodurch der prothrombotische Kern der Plaque ins Blut gelangt. Dies führt zur Plättchenaggregation und Koagulation im Blut, was die Okklusion von Gefäßen bewirken kann. (60) Plaqueruptur ist die häufigste Ursache (55 bis 75 %) fulminanter Thrombosen oder plötzlicher Herztode. (61) Plaqueerosionen (25 bis 40 %) und die Exposition von Blut mit calcifizierten Bereichen (2 bis 7 %) können ebenfalls zu intraluminalen Thrombosen führen. (62)

2.2 Das Endothel

2.2.1 Aufbau von Blutgefäßen und Bedeutung des Endothels

Blutgefäßwände bestehen aus drei Schichten, wobei die Tunica externa die äußerste Schicht darstellt. Sie besteht vor allem aus Mastzellen, Mikrogefäßen, Nervenendigungen und Bindegewebe. Die Tunica externa bildet die Form der Blutgefäße und limitiert die Ausdehnung des Gefäßes bei Dilatation. Die mittlere Schicht ist die Tunica media, die der Anpassung des Gefäßdurchmessers dient und aus glatten Muskelzellen besteht, die von extrazellulärer Matrix umgeben sind. Die innerste Schicht ist die Tunica intima, bestehend aus Bindegewebe und als inferiore Schicht Endothelzellen, die alle Blutgefäße des Menschen umgeben und somit das zirkulierende Blut von der prothrombotischen subendothelialen Matrix trennen und somit die Bildung von arteriellen Thromben verhindert. (63–65) Weiterhin wirkt das Endothel als selektiver Filter zum Austausch von Makromolekülen und Blutgasen zwischen Blut und Gewebe. (66,67) Das Endothel spielt ebenfalls eine zentrale Rolle bei der Modulation von Entzündungsprozessen. (68) Zusätzlich kann das Endothel je nach Veränderungen des Blutflusses den Gefäßtonus anpassen und somit die vaskuläre Homöostase regulieren. (69) (70) Unbeschädigtes Endothel ist somit in der Lage, einen ausreichenden Blutfluss für Endorgane zu garantieren, indem es über verschiedene Mediatoren (z. B. NO, Endothelin-1) die Vasokonstriktion oder -dilatation und pro- bzw. antithrombotische Effekte beeinflusst. (71) Eine ausgeglichene und an äußere Reizen angepasste Freisetzung dieser Mediatoren durch das Endothel führt zur vaskulären Homöostase. Schädigungen des Endothels durch Ischämie, oxidativen Stress oder Hyperglykämie bewirken hingegen, dass das Endothel seine Fähigkeit verliert, dieses biochemische Gleichgewicht aufrechtzuerhalten. Dieser Zustand wird als Endotheldysfunktion bezeichnet und kann zu Vasokonstriktionen, Thrombosen und einer beeinträchtigten Gerinnung führen. (63) Verletzungen im Endothel haben

Auswirkungen auf das gesamte kardiovaskuläre System und sind bei der Progression der Atherosklerose von Bedeutung. Somit wird das kardiovaskuläre Risiko in peripheren und koronaren Gefäßen durch eine Endotheldysfunktion erhöht. (72)

2.2.2 Regulation der Endothelfunktion

Durch den Blutfluss und den Blutdruck entsteht mechanischer Druck, der gegen die Arterienwand wirkt. Durch den Herzschlag kommt es ferner zu einem pulsatilen Druck im Blut, der auch als Umfangsdruck bezeichnet wird. Hinzu kommen Scherkräfte, die sich aus der Bewegung der roten Blutkörperchen ergeben und sich auf die innerste Schicht, das Endothel, auswirken. Anders als der Umfangsdruck wirken die Scherkräfte in Längsrichtung der Gefäßwand als Reibungskraft auf die Wand und verhindern eine Verformung des Endothels. (73)(74) Die Änderung des Gefäßtonus aufgrund von Veränderungen des Blutflusses und der Scherkräfte kann mithilfe von Sonografie und Magnetresonanztomografie (MRT) beobachtet und quantifiziert werden.(75) (12,76)

Unter physiologischen Bedingungen kommt es zu einer Anpassung der Gefäßwand an die aktuellen Reize. Veränderungen im Blutfluss und Blutdruck führen somit zur Anpassung des Gefäßdurchmessers. (68) Ein verringerter Blutfluss bewirkt eine Vasokonstriktion und umgekehrt folgt auf einen gesteigerten Blutfluss durch reaktive Hyperämie eine Vasodilatation. (77) Dabei sind die Scherkräfte der physiologische Stimulus zur Vasodilatation (78), wobei die Erweiterung des Gefäßes von einer intakten Endothelschicht abhängt. (79) Pathologische Bedingungen, die beispielsweise durch Hypertonie oder Diabetes entstehen, führen zu einer Gefäßverdickung und somit zu erhöhten Resistenzen und Funktionsstörungen im Endothel. Somit wird angenommen, dass die Scherkräfte der entscheidende Einflussfaktor im Hinblick auf die Endothelfunktion sind. (80) Dabei erfolgt die Gefäßerweiterung, indem der durch Scherkräfte verursachte Reiz durch Mechanorezeptoren auf das zelluläre Zytoplasma übertragen wird, was zu einer Hyperpolarisierung der Zellmembran führt und wiederum die Öffnung von Kalziumkanälen verursacht. (81,82) Durch die anschließende Aktivierung von G-Proteinen, Phospholipase C und Proteinkinasen (83) können die Synthese und Freisetzung von Vasomodulatoren wie NO (84,85), Prostaglandine (PG) (72), Endothelin-1 beeinflusst werden (86)(78,87).

Dabei spielt NO, das von der endothelialen Stickoxidsynthase (eNOS) produziert wird, die zentrale Rolle bei der Vasodilatation, die durch die Scherkräfte vermittelt wird. So diffundiert NO in benachbarte Muskelzellen und wird dort an die NO-sensitive Guanylatzyklase gebunden. Dies führt zur Umwandlung von GTP in das aktivierte cGMP, wodurch wiederum die Vasodilatation ausgelöst wird. (88) Ein erhöhter Blutfluss und verstärkte Scherkräfte führen zu einer gesteigerten Expression und Aktivität der NO-Synthase, sodass es zu einer erhöhten NO-Konzentration kommt. Bei verminderten Scherkräften findet dieser Prozess umgekehrt statt, sodass die NO-Konzentration verringert wird. (89) Die Synthese von NO geschieht kontinuierlich und kann zusätzlich bei Umgebungsveränderungen durch Substanzen wie Acetylcholin (ACh) stimuliert werden. (90) Unter veränderten Bedingungen wie bei Bluthochdruck, Hypercholesterinämie oder Diabetes wird NO durch erhöhte Werte von Superoxiden und anderen reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) inaktiviert und die Expression von eNOS verringert. Unter diesen Bedingungen kann die Entstehung von Atherosklerose in Teilen durch den NO-Verlust erklärt werden. (91) So wird davon ausgegangen, dass eine Veränderung der Scherkräfte nicht nur eine kurzfristige Veränderung des Gefäßtonus bewirkt. Vielmehr wird angenommen, dass langfristige Folgen wie

arterielles Remodeling durch Hyperplasie und Hypertrophie der glatten Muskelzellen auftreten, wodurch es zu einer dauerhaft veränderten Gefäßwand kommen könnte. (92)

Ein weiterer Mechanismus, durch den der Blutfluss moduliert wird, ist die Expression von vasokonstriktorisches Substanzen wie ACE (Angiotensin-converting Enzyme) und Endothelin. Dabei wird das inaktive Angiotensin I durch ACE in das aktive Angiotensin II umgewandelt, das wiederum über die Steigerung des Sympathikotonus und des peripheren Widerstands sowie durch eine Aldosteronfreisetzung in der Niere eine renale Vasokonstriktion bewirkt. Zudem wirkt ACE direkt vasokonstriktorisches über den Abbau von Bradykinin. (19)

2.2.3 Endotheldysfunktion

Die physiologische Gefäßfunktion ist abhängig von einem intakten und gesunden Endothel. (93) Eine Endotheldysfunktion bewirkt hingegen eine Störung der empfindlichen vaskulären Homöostase durch eine verringerte Feinabstimmung der Vasodilatation und -konstriktion, der Gefäßpermeabilität und der Thrombozytenaggregationshemmung. (94) Im Folgenden werden daher noch weitere Auswirkungen der Endothelfunktion beschrieben.

So wirkt ACh in einem gesunden Gefäß über eine NO-Freisetzung vasodilatierend. Bei Atherosklerose kommt es jedoch zu einer paradoxen Vasokonstriktion, da sich ACh direkt auf die glatte Muskulatur auswirkt. (95)

Weiterhin wird eine Katecholaminhypersensitivität der atherosklerotischen Gefäße vermutet. Dies führt schon bei geringen Konzentrationen von Katecholaminen wie Phenylephrin zu einer Vasokonstriktion. (96)

Serotonin bewirkt bei einem geschädigten Endothel eine verstärkte Vasokonstriktion. Dabei wird Serotonin durch die Monoaminoxidase (MAO) der Endothelzellen abgebaut. Bei beschädigten Gefäßwänden kommt es zu einer verminderten Konzentration von MAO und daraus folgend zu einem verminderten Abbau von Serotonin. (97,98) Ein weiterer Grund könnte die Ablagerung von Thrombozyten am geschädigten Endothel sein, denn aktivierte Thrombozyten schütten Serotonin aus. So kommt es insgesamt zu einer erhöhten Konzentration von Serotonin, die vasokonstriktorisches auf das Endothel wirkt. (99)

Ein Ungleichgewicht zwischen prooxidativ und antioxidativ wirkenden Substanzen wird als oxidativer Stress bezeichnet. Dies führt zur Schädigung von Molekülen und somit neben dem natürlichen Alterungsprozess zu Krankheiten. (100) Oxidativer Stress wird zudem durch kardiovaskuläre Risikofaktoren verstärkt. (101) Bei oxidativem Stress werden vor allem durch NADPH-Oxidase, Xanthin-Oxidase und mitochondriale Enzyme vermehrt reaktive ROS wie Superoxid-Radikale synthetisiert. (102) So wird die Halbwertszeit von NO durch ROS bestimmt, sodass oxidativer Stress zu einem NO-Mangel führen kann. (103) Ferner wird angenommen, dass sich Superoxid mit NO zu Peroxynitrit verbindet (102), was zu einer verminderten NO-Verfügbarkeit führt. Superoxid entkoppelt außerdem die eNOS. Dieses Enzym ist physiologisch durch die Synthese von NO endothelprotektiv, wobei durch die Entkopplung Superoxid synthetisiert wird, sodass der Prozess der Atherosklerose initiiert und gefördert wird. (101)

Oxidativer Stress wirkt sich u. a. schädlich auf die DNA sowie Proteine aus und trägt so zu Krankheiten sowie zum Alterungsprozess bei. (100) Mit steigendem Alter nimmt der oxidative Stress zu, wobei zugleich vermehrt freie Radikale entstehen. Das führt

zu einer verminderten NO-Synthese und somit zu einer mit dem Alter progredienten Endothelfunktionsstörung – zumal die Gefäßdehnbarkeit mit zunehmendem Alter nachlässt. (104) (105)

Eine weitere Ursache für eine Endotheldysfunktion durch oxidativen Stress ist die Induktion der Apoptose von Zellen – auch Endothelzellen – durch ROS. (106,107)

Zudem wird angenommen, dass oxidativer Stress auch eine aHT verursacht. (108) Gleichzeitig scheinen bei einer erhöhten Konzentration von blutdruckregulierenden Substanzen wie Endothelin und Angiotensin II vermehrt prooxidative Substanzen zu entstehen. Dies wird auch bei myokardialer Dehnung durch eine erhöhte Vor- oder Nachlast deutlich. (109)

In verschiedenen Studien wurde zudem gezeigt, dass die NO-Sekretion im Endothel und die Entstehung einer Herzinsuffizienz eng zusammenhängen. (110–113)

2.2.4 Endotheldysfunktion als Marker bzw. Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen

Der Gefäßdurchmesser wird durch den Ruhetonus eines Gefäßes bestimmt, wobei zahlreiche kardiovaskuläre Risikofaktoren ebenfalls relevant sind. (114) So wurde in einer Studie beobachtet, dass die A. brachialis bei Personen mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus oder Adipositas einen größeren Durchmesser hatte als bei Patienten ohne Risikofaktoren. (115)

Durch Ischämien, Hyperglykämie, oxidativen Stress und weitere Faktoren verliert das Endothel seine Integrität und kann seine Funktionen nicht mehr vollständig ausführen. (116) Bereits durch das Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren – das heißt noch vor der klinischen Manifestation einer kardiovaskulären Erkrankung – kann es zu einem Funktionsverlust des Endothels kommen. (117) Diese Dysfunktion des Endothels spielt eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Atherosklerose. (8) (118,119) Somit kann die Endotheldysfunktion ein weiterer prädiktiver Faktor für kardiovaskuläre Ereignisse sein. (120)

Durch die Funktionseinschränkung des Endothels wird die Wahrscheinlichkeit für kardiovaskuläre Ereignisse – sowohl bei Personen mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen wie einem akuten Koronarsyndrom (121) als auch bei asymptomatischen Personen – erhöht, wobei dies mithin unabhängig vom Vorliegen weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren erfolgt. (122) (123)

Dabei wird der Status der Endotheldysfunktion durch verschiedene Kombinationen von Vasokonstriktionen, Leukozytenadhärenzen, Thrombozytenaggregationen, Gerinnungsstörungen und Gefäßentzündungen charakterisiert. Da diese Effekte zu einer Gewebschämie führen können, wird dadurch erneut deutlich, dass koronare Atherosklerose (7,11,124,125) und koronare Risikofaktoren (8,126–129) mit einer endothelialen Dysfunktion assoziiert sind. (113)

2.2.5 Diagnostik der Endothelfunktion

Eine Endotheldysfunktion ist ein Frühindikator für kardiovaskuläre Veränderungen. Durch eine Früherkennung einer endothelialen Dysfunktion, die einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung um Jahre vorausgeht, könnte dem Fortschreiten einer Atherosklerose präventiv begegnet werden, sodass unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse seltener auftreten würden. (130) Seitdem herausgefunden wurde, dass die periphere Endothelfunktion auf die Endothelfunktion der Herzkranzgefäße übertragen

werden kann (131), wurden die Untersuchungen zudem erheblich vereinfacht. Seit den 1990ern gibt es verschiedene Methoden zur Messung der Endothelfunktion, wobei die am häufigsten genutzten Methoden im Folgenden erläutert werden.

Invasive Methoden

Die älteste Methode, die weiterhin verwendet wird, um den arteriellen Blutfluss und die Endothelfunktion zu messen, ist die Venen-Okklusions-Pletysmographie. Dabei wird eine Manschette proximal auf den zu untersuchenden Bereich gelegt und aufgepumpt, bis der Druck den venösen Abfluss verschließt, wobei ein arterieller Zufluss weiterhin zugelassen wird. Das arterielle Zuflussvolumen ist dabei proportional zur Volumenänderung. Zur Beurteilung der Endothelfunktion wird die A. brachialis kanüliert und es werden intraarteriell endotheliale Agonisten infundiert. Die Endothelfunktion kann daraufhin anhand einer Dosis-Wirkungs-Beziehung berechnet werden.

Eine weit verbreitete Möglichkeit zur Untersuchung von endothelialen Dysfunktionen ist die invasive Exposition gegenüber vasoaktiven Substanzen im Rahmen einer Koronarangiografie. (132) Es ist bekannt, dass eine Infusion von endothelabhängigen Vasodilatoren wie ACh, Metacholin oder Papaverin zu einer Veränderung des Gefäßtonus führt. (69) (133) So bewirkt ACh beim intakten Endothel eine gesteigerte NO-Synthese, die wiederum vasodilatorisch wirkt. Bei einem beschädigten Endothel wirkt ACh direkt auf die glatte Muskulatur und es kommt zu einer paradoxen Vasokonstriktion. So können bestimmte ACh-Mengen arteriell infundiert werden, während Veränderungen im Durchmesser der Herzkranzgefäße durch die quantitative Koronarangiografie bestimmt werden können. (134)

Da invasive Methoden stets mit Risiken verbunden sind, wurden in den vergangenen Jahren nichtinvasive Methoden entwickelt, um Risiken zu vermeiden.

Nichtinvasive Methoden

Die Pulswellenanalyse ist eine nichtinvasive Methode, mit der die Wellenreflexion im arteriellen System untersucht werden kann.

Die periphere arterielle Tonometrie ist eine weitere nichtinvasive Methode, mit der die Endothelfunktion über die Messung der peripheren Vasodilatationsreaktion bewertet werden kann. Dabei wird die Pulswelle im Ruhezustand zunächst anhand von zwei Fingersonden erfasst. Dann werden die integrierten Neoprenmembranen aufgeblasen, was zu einer Okklusion der Arterie führt. Dies löst eine reaktive Hyperämie aus, durch die die Pulsamplitude steigt. Die resultierende Ischämie führt nach der Deflation der Membranen zu einer reaktiven Hyperämie. Durch diesen hyperämischen Fluss wird die digitale Pulsamplitude erhöht, die NO-abhängig und somit ein Marker für die Endothelfunktion ist. Indes fehlt es – trotz der Unabhängigkeit von der Untersuchungsperson – an Studien zur Verlässlichkeit dieser Methodik. (66) (95)

2.2.5.1 Flow-mediated dilation als Marker der Endothelfunktion

Die am häufigsten angewandte und ebenfalls nichtinvasive Methode zur Beurteilung der Endothelfunktion bei lebendigen Menschen ist die FMD, da ihre Durchführung simpel, nichtinvasiv und leicht wiederholbar ist. (12) (132) (116) Der Hauptparameter, der mit dieser Methode gemessen wird, ist der Durchfluss bzw. die durch Scherkräfte induzierte, endothelvermittelte Vasodilatation. Anhand dieser Methode wird die periphere Endothelfunktion gemessen, die auf die Herzkranzgefäße (131) (135) übertragbar ist und somit Hinweise auf das Ausmaß der Arteriosklerose geben kann.

Dieses Konzept basiert auf der Fähigkeit von Mechanorezeptoren, Scherspannungen auf der Endotheloberfläche zu erkennen und diesen Stimulus auf das Endothelzytoplasma zu übertragen, wodurch eine Hyperpolarisierung der Zellmembran und somit eine Freisetzung von vasodilatatorischen oder konstriktiven Botenstoffen verursacht wird. Dabei ist entscheidend, dass NO die zentrale Rolle bei der endothelabhängigen Vasodilatation spielt.

Konkret wird die FMD anhand eines hochauflösenden Ultraschalls gemessen. Die Patienten liegen auf dem Rücken, der untersuchte Arm wird ruhiggestellt und es wird eine pneumatische Manschette am Handgelenk angelegt. Die Ultraschallsonde muss so fixiert werden, dass ein klares Bild eines Teils der A. radialis in der Nähe der Manschette gezeigt wird. Sodann werden der Gefäßdurchmesser und der Blutfluss zehn Minuten lang kontinuierlich gemessen: eine Minute Basislinie, 4,5 Minuten vorübergehende Okklusion und 4,5 Minuten Dilatation. Nach der ersten Minute der Grundlinienmessung wird die Manschette 4,5 Minuten lang auf 250 mmHg aufgepumpt, was zu einer peripheren Ischämie und damit zu einer Abnahme des peripheren Gefäßwiderstands führt. Folglich bewirkt die reaktive Hyperämie nach einer Deflation der Manschette einen plötzlichen Anstieg des Blutflusses, der 500 bis 1000 % höher ist als die Basislinie, sodass die Scherbeanspruchung zunimmt. Wie oben beschrieben wurde, führt eine biochemische Kaskade zu einer Dilatation der A. radialis. (136)

Die FMD wird als die prozentuale Zunahme des Gefäßdurchmessers definiert, das heißt die Differenz zwischen der maximalen Dilatation des Gefäßdurchmessers im Vergleich zum Basisliniendurchmesser. Im Rahmen mehrerer Studien wurden bei gesunden Probanden FMD-Werte zwischen 5 und 7 % ermittelt, während die FMD unter pathologischen Bedingungen unter null sank. Um sowohl periphere als auch zentrale Gefäße zu beurteilen, kann die FMD auch mittels MRT gemessen werden. Allerdings ist dieses Vorgehen deutlich aufwändiger und teurer, wenngleich ebenfalls verschiedene Blutflussgeschwindigkeiten gemessen werden. (136) (137)

Bei der Messung der FMD ist zu beachten, dass es sich wie bei der Echokardiografie um eine subjektive Methode handelt. (105) (136) Zudem hängen die Ergebnisse von Umgebungsbedingungen wie der Raumtemperatur und persönlichen Faktoren des Patienten wie psychischer Stress, Tabak- und Kaffeekonsum ab. (138,139)

Indes wird die Endothelfunktion mit der FMD nur als Reaktion auf einen Stress-Stimulus gemessen. Das Endothel unter Ruhebedingungen wird mittels der FMD weder berücksichtigt noch gemessen. Deshalb wurde zusätzlich der L-FMC entwickelt. (75)

2.2.5.2 Low flow-mediated constriction als Marker der Endothelfunktion unter Ruhebedingungen

Die Messung der L-FMC kann gleichzeitig mit der Bestimmung der FMD vorgenommen werden, da keine zusätzlichen Verfahren in der Studiumgebung erforderlich sind. Wenn die Manschette aufgeblasen ist, nehmen die Widerstände der Gefäße distal der Manschette infolge der induzierten peripheren Ischämie ab. Infolgedessen nehmen die Durchblutung und damit die Scherkräfte in der Nähe der Manschette erheblich ab. Dadurch wird die Freisetzung von biochemischen Mediatoren, insbesondere von Endothelin-1, ausgelöst, während die Freisetzung von endothelabhängigen Hyperpolarisationsfaktoren und Cyclooxygenase-abhängigen Produkten gehemmt wird. Infolgedessen tritt eine Vasokonstriktion der A. radialis proximal der Manschette auf, deren Größe proportional zur Verringerung des

Blutflusses ist. Die L-FMC stellt somit die maximale Vasokonstriktion dar, die als prozentuale Abnahme des Arterienradius im Vergleich zum Basisradius berechnet wird. (12) (140)

2.3 Kardiale linksventrikuläre Geometrie

2.3.1 Die physiologische Geometrie des linken Ventrikels

Funktionell besteht das Herz aus zwei getrennten Pumpensystemen in Form des rechten und des linken Herzens, wobei jeweils ein Vorhof und eine Kammer vorhanden sind. Sauerstoffarmes Blut aus der Vena (V) cava inferior und der V. cava superior wird über das rechte Herz über die A. Pulmonales in den Lungenkreislauf gepumpt. Dort erfolgen die Aufsättigung des Blutes mit Sauerstoff und der Transport über den linken Vorhof in die linke Herzkammer, von wo aus das Blut in den Körperkreislauf weitergeleitet wird. Die Richtung des Blutflusses wird dabei durch die Ventilfunktion der Herzklappen bestimmt. Systole (Kontraktion) und Diastole (Entspannung) der Ventrikel zum Transport des Blutes erfolgen in der linken und rechten Herzhälfte rhythmisch und gleichzeitig. So können bereits geringe Abweichungen innerhalb dieses fein abgestimmten Prozesses Folgen für Druck- und Volumenverhältnisse haben. (141)

Die Einflussbahn des Blutes beginnt in der linken Herzkammer bei der Mitralklappe (bzw. der Bikuspidalklappe), die Ausflussbahn liegt bei der Aortenklappe. Dabei ist die linke Herzkammer dreimal so muskelstark wie die rechte Herzkammer, da sie bei einem hohen arteriellen Druck von 120 mmHg kontrahieren muss. (142)

Die Ventrikelgeometrie wird beeinflusst durch Embryogenese, die kindliche kardiale Entwicklung und Anpassung des Herzens an externe Faktoren im Laufe des Lebens. Durch Hyperplasie (erhöhte Zellzahl) und Hypertrophie (erhöhte Zellgröße) kommt es physiologisch und pathologisch zu einer Vergrößerung des Herzens und somit langfristig zur Veränderung der Herzgeometrie sowie zu einer Funktionsveränderung. (143)

Dabei wird zwischen einer physiologischen und einer pathologischen Linksherzhypertrophie differenziert: Die physiologische Linksherzhypertrophie entsteht durch Kardiogenese bei der physiologischen embryonalen Entwicklung (144), beim postnatalen Herzwachstum, während des physiologischen Alterungsprozesses und bei der Größenanpassung des Herzens auf z. B. Ausdauersport oder ähnliche längere körperliche Belastungen. Ab dem Zeitpunkt kurz nach der Geburt sind die Herzmuskelzellen enddifferenziert und können somit nicht wieder in den Zellzyklus eintreten. Wachstum und Veränderungen erfolgen somit ab diesem Zeitpunkt durch Hypertrophie. (145) Daher bleibt die Zahl der Herzmuskelzellen lebenslang gleich, während die Herzmuskelzelldicke und -länge bzw. die Ventrikelmuskulatur dicker wird und das Herzgewicht von Normwerten zwischen 250 bis 300 g auf maximal 500 g gesteigert werden kann. (141) Besonders bei Personen, die Ausdauertraining betreiben, kommt es neben der Steigerung der kardialen Masse zu einem erhöhten kardialen Auswurf sowie zur Anpassung der Skelettmuskulatur an den erhöhten Sauerstoffbedarf. (146) In Studien konnte gezeigt werden, dass die physiologische Hypertrophie auf geschlechtsspezifische Grenzwerte der Herzwanddicke (12 mm bei Männern, 11 mm bei Frauen) begrenzt ist. Ab einer Überschreitung dieser Grenzwerte wurden Hinweise auf pathologische Veränderungen erkennbar. (147) Die physiologische Linksherzhypertrophie im Alter ist auf eine verminderte Dehnbarkeit der Gefäße im Alter zurückzuführen, an die sich das Herz anpasst, sodass es bei

Personen ohne Herzerkrankungen primär keinen Krankheitswert gibt. (148) Indes ist eine Herzhypertrophie innerhalb weniger Wochen reversibel, sobald die Belastung des Herzens reduziert wird. (141)

2.3.2 Pathologische linksventrikuläre Hypertrophie

Trotz erhöhter Wanddicke, Ventrikelgröße und Herzmasse ist bei den physiologischen Hypertrophien die Funktion des Herzens nicht gestört: Der Sauerstoffbedarf kann ausreichend gedeckt werden und die Diastole sowie die Systole können wie bei einem nichthypertrophen Herzen normal erfolgen. (147)(149, (149) Im Gegensatz dazu führt die pathologische Linksherzhypertrophie zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko. (150,151)

Eine LVH als strukturelle Veränderung des Herzens im Sinne einer Fibrosierung des Gewebes entsteht durch eine länger andauernde erhöhte Belastung des Herzens, die wiederum nur teilweise reversibel ist. Dabei wird die typische Arbeitsbelastung der Herzmuskeln im Entwicklungsstadium überschritten, wobei das Verhältnis zwischen Herzmuskelmasse und Herzarbeit in der Kompensationsphase noch ausgeglichen ist. Zuletzt kann bei fortgeschrittener Dilatation des Herzmuskels und einer Einschränkung der notwendigen Funktion des Herzens Herzversagen eintreten. (141)

Es können zwei Formen der Hypertrophie unterschieden werden: Meistens kommt es zuerst zu einer konzentrischen Hypertrophie im Sinne einer Zunahme der Wanddicke im Vergleich zur Herzgröße, sodass Masse und relative Wanddicke (RWT) erhöht sind, wodurch bei einer kompensierten Hypertrophie weiterhin ein ausreichendes Blutvolumen in den Körperkreislauf gepumpt werden kann. Dann folgt die exzentrische Hypertrophie, womit gemeint ist, dass die Wanddicke im Vergleich zur Gesamtgröße des Herzens bei stark dilatiertem Ventrikel konstant bleibt. Hierdurch kommt es zu erhöhten Wandspannungen, was wiederum durch einen erhöhten metabolischen Bedarf der Herzmuskelzellen zu Ischämien führt. Dadurch werden Kardiomyozyten zu Kollagen umgebaut, was zu einer verminderten Leistung des linken Ventrikels und somit zu einem reduziertem Auswurf von Blut in den Körperkreislauf führt. Somit kommt es zunächst zu einer diastolischen und schließlich zu einer systolischen Herzinsuffizienz.(143) (152) (143,153)

Durch die Analyse der RWT und der linksventrikulären Masse (LVM) können verschiedene Subtypen unterschieden werden:

Zum einen gibt es das konzentrische Remodeling, das vor allem bei Diabetes mellitus und dem metabolischen Syndrom auftritt. Dabei überschreitet allein die RWT die Norm, während die Herzmasse im Referenzbereich bleibt. Die exzentrische Hypertrophie entsteht bei Kardiomyopathien sowie KHK und wird als erhöhte Masse bei normwertiger RWT definiert. Bedingt durch aHT und Herzklappenerkrankungen bildet sich schließlich die konzentrische Hypertrophie. Diese Form der Hypertrophie führt zu einer erhöhten Herzmasse bei gleichzeitig erhöhter RWT. (154)(155)

Gerade die aHT, von der ca. ein Viertel der Weltbevölkerung betroffen ist, kann zur pathologischen Veränderung der linksventrikulären Geometrie führen, wobei die Inzidenz der linksventrikulären Hypertrophie mit steigender Inzidenz der arteriellen Hypertonie ansteigt. (156) Dabei beeinflusst die aHT die kardiale Geometrie durch folgende Mechanismen: Durch den erhöhten systemischen Blutdruck entstehen ein gesteigerter peripherer Widerstand und eine höhere Nachlast. Dies wiederum führt durch eine stärkere mechanische Beanspruchung des Herzens und die Aktivierung neurohumoraler Faktoren zu Veränderungen des Herzens. (157–159) Die erhöhte

mechanische Beanspruchung des Herzens bewirkt ein konzentrisches Remodeling, was nach dem Laplace-Gesetz (Wandspannung = transmuraler Druck x Gefäßradius/2 x Wanddicke) zu einer Wandverdickung des Herzens führt. Das bedeutet, dass eine entstehende Wandspannung aufgrund einer erhöhten Nachlast durch eine erhöhte Wanddicke kompensiert wird. (28) Praktisch bewirkt dies, dass schon bei milder Hypertonie die diastolische Füllungszeit und das enddiastolische Füllungsvolumen zurückgehen. (160) Je länger die aHT vorliegt, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine LVH entsteht. (153) Durch ein erhöhtes Volumen und einen erhöhten Druck werden die Kardiomyozyten vermehrt gedehnt, wodurch wiederum reaktiv vermehrt neurohumorale Faktoren wie Katecholamine, G-Proteine, IGF ausgeschüttet werden. Durch die Dehnung der Kardiomyozyten kommt es außerdem zu einer Dehnung aktivierter Ionenkanäle, G-Protein-abhängiger Rezeptoren und von Na⁺/H⁺-Antiportern (161–163) und somit zur Umwandlung eines mechanischen Reizes zu einem chemischen Reiz. (164) Im Folgenden werden einige Moleküle näher beschrieben, die bei der Entstehung der kardialen Hypertrophie eine zentrale Rolle spielen: So ist Angiotensin II in den Kardiomyozyten aufgrund verschiedener Mechanismen relevant: Zum einen bewirkt es die Aktivierung von Proteinkinasen, die wiederum zu einer erhöhten Proteinsynthese der Herzmuskelzellen führen, sodass vermehrt Proteine der extrazellulären Matrix entstehen. Dies führt zu einer verstärkten kardialen Fibrose. (165,166) Angiotensin II führt weiterhin dazu, dass aus den kardialen Fibroblasten Endothelin-1 sezerniert wird, wodurch eine myokardiale Hypertrophie ausgelöst wird. (167) Durch Angiotensin II kommt es zu einer Translokation von G-Proteinen (Rho- und Ras-Proteinen) aus dem Zytoplasma in die Zellmembran. Durch diese Moleküle wird die Regulation der Apoptose, der Genexpression und die Stimulation des Kardiomyozytenwachstums verändert, was letztendlich zu einer Stimulation des Kardiomyozytenwachstums führt. (158,165,168) Bei Hypertrophie steigt die Calcium-Konzentration intrazellulär. Calcium aktiviert Calcineurin, wodurch zytoplasmatische Transkriptionsfaktoren aktiviert werden. Dies führt zu einer gesteigerten Expression von prohypertrophischen Genen. (165,169)

Bei der LVH ist zunächst die Muskelfunktion erhalten und nur die Kammerfunktion gestört. Jedoch kann es durch eine Kumulation verschiedener Faktoren - wie erhöhter diastolischer Calciumwerte, veränderter Signaltransduktionen, die zu erhöhten Proteinkinase-Konzentrationen führen, und somit gesteigerter Apoptose führen - es zur Dysfunktion der Kammerfunktion und der Myozytenfunktion kommen, das heißt zu einer Dekompensation des Herzens und damit zu einem Herzversagen. (143,170,171)

2.3.3 Folgen der pathologischen linksventrikulären Hypertrophie

Die Problematik bei einer LVH besteht unter anderem darin, dass sich dadurch langfristig das kardiovaskuläre Risiko erhöht. (172) So konnte in Studien gezeigt werden, dass dies unabhängig von den Ursachen der Hypertrophie geschieht. (154) Das kardiovaskuläre Risiko wird stärker durch die Hypertrophie beeinflusst als durch andere Risikofaktoren. (173)(154,174) Hingegen normalisiert sich das Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses bei vollständiger Regression der LVH nahezu. (175,176)

Wenn eine LVH neben einer aHT vorliegt, drohen komplexe kardiologische Folgen: So wird dadurch die Wahrscheinlichkeit einer koronaren Plaqueruptur und somit eines MI erhöht. (177,178) Außerdem treten vermehrt Herzrhythmusstörungen (HRST) auf, da durch die vermehrte Fibrosierung des Herzmuskels die Aktionspotenziale verlängert und somit Re-Entry-Mechanismen begünstigt werden. Wenn der linke Vorhof über eine insgesamt Druckerhöhung hypertrophiert ist, kann davon ausgegangen werden, dass

auch die Vorhöfe dilatiert sind. Dies führt zu einem vermehrten Auftreten von Extrasystolen, Vorhofflattern und Vorhofflimmern. (179)(153,180), (181–184) Je ausgeprägter die LVH ist, desto höher ist auch die Wahrscheinlichkeit für chronifizierte HRST. (185,186) Laut der ‚Framingham Heart‘-Studie haben HRST den größten Einfluss auf die kardiovaskuläre Mortalität (143), da durch HRST das Risiko eines plötzlichen Herztods deutlich steigt. (187)

Bei LVH kommt es durch die Wandverdickung ferner zu einer erhöhten Diffusionsdistanz, was längerfristig zu Ischämien führt und dann im Verlauf zu einer kardialen Fibrose, die sich symptomatisch beispielsweise als Angina pectoris ausdrücken kann. Eine LVH begünstigt zudem die Entstehung einer Herzinsuffizienz, die mit ca. 20 Millionen betroffenen Menschen eine der häufigsten internistischen Erkrankungen in Europa ausmacht. (188) (19)

2.3.4 Diagnostik der Herzgeometrie

Die Geometrie des Herzens – das heißt die Größe der Ventrikel, die Masse und somit die Funktion des Herzens – kann mittels verschiedener Methoden gemessen werden.

Eine simple und kostengünstige Variante ist das Elektrokardiogramm (EKG). Ein Sokolow-Lyon-Index von über 3,5 mV und ein Lewis-Index von 1,6 mV deuten auf ein vergrößertes linkes Herz hin. (150,189) Allerdings ist das EKG zwar spezifisch, aber nicht sensitiv: So bleibt gerade bei Patienten mit einer aHT eine LVH oft unentdeckt. (190) Weiterhin ist das EKG nicht exakt genug, um geringe Hypertrophien aufzuzeigen. So können zwar Hinweise ermittelt werden, aber zur Diagnosefindung genügt es nicht.

Das bevorzugte Mittel im Klinikalltag ist daher die Echokardiografie. Diese Untersuchung kann sowohl transthorakal als auch transösophageal durchgeführt werden und durch Kontrastmittel erweitert werden. (191,192) Ultraschallgesteuert können die kardiale Funktion wie die linksventrikuläre Ejektionsfraktion sowie die Größe und das Volumen der Herzhöhlen oder die Morphologie der Herzklappen dargestellt werden. (19) Durch die Nichtinvasivität ist es eine für den Patienten risikofreie (bzw. bei der TEE risikoarme) Untersuchung. Nachteilig ist, dass die Echokardiografie von der Erfahrung des Untersuchers abhängt (Interobserver-Variabilität), zumal die Ergebnisse von der Position und der Atembewegung des Patienten sowie von der Position des Schallkopfes (Intraobserver-Variabilität) abhängen. Eine vollständige Messstandardisierung ist somit kaum möglich, sodass es zu erheblichen Messunterschieden kommen kann. So wurde im Rahmen von Studien gezeigt, dass bei der Untersuchung desselben Patienten je nach Untersuchung und Untersucher die linksventrikuläre Masse um bis zu 40 g variierte. (157,193,194)

Eine objektive Methode, die weniger von der Untersuchungsperson abhängt, zur Darstellung des linken Ventrikels ist das MRT. Das MRT ist so exakt, dass Unterschiede von unter 1 mm erkennbar sind, sodass eine detaillierte Einschätzung der Herzmorphologie ermöglicht wird und das Volumen des Myokards mithilfe von Einzelbildern genau berechnet werden kann. Nachteilig ist indes die Zeit- und Kostenintensität der Aufnahmen, zumal die Methode bei Menschen, denen Metalle implantiert wurden, nicht durchführbar ist. (195,196)

Parameter der linksventrikulären Geometrie

Die Ventrikelgeometrie des linken Ventrikels wird anhand der LVM und der RWT berechnet. (197) Dabei liegt der Referenzbereich der RWT bei maximal 0,42, während

die LVM bei Männern bis zu 115 gm/m² und bei Frauen bis zu 95 gm/m² betragen sollte. (198)

Die systolische Funktion des linken Ventrikels wird durch die Ejektionsfraktion (EF) dargestellt, wobei der Normwert bei 52 bis 74 % liegt. Die linksventrikuläre EF stellt das relative Schlagvolumen dar, wird durch das diastolische Volumen bedingt (199) und anhand der enddiastolischen und endsystolischen Volumina des linken Ventrikels berechnet. (200)

Weiterhin kann zwischen der Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HF_rEF) und der Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HF_pEF) differenziert werden, wobei die Herzinsuffizienz nicht zwingend symptomatisch sein muss. Die Einteilung bezieht sich hingegen auf die echokardiografisch gemessene linksventrikuläre EF. Bei der HF_pEF wird eine linksventrikuläre EF $\geq 50\%$ gemessen, wobei laborchemisch nachweisbar erhöhtes BNP > 35 pg/ml und/oder NT-proBNP > 125 pg/ml und echokardiografisch darstellbare Veränderungen in Struktur oder Funktion des linken Ventrikels. Bei einer linksventrikulären EF von 40 bis 49 % wird von einer geringgradigen HF_mrEF gesprochen, während eine HF_rEF bei einer linksventrikulären EF von < 40 % vorliegt. (201)

Ein weiterer relevanter Parameter der linksventrikulären Geometrie ist die E/E'-Ratio, durch die echokardiografisch der linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) bestimmt werden kann. So wird die E-Welle an der apikalen langen Achse gemessen und beschreibt die maximale Blutflussgeschwindigkeit während der passiven Füllung des linken Ventrikels. Indes wird der E'-Wert im Vierkammerblick gemessen, um die Myokardgeschwindigkeiten der inferoseptalen und laterobasalen Myokardregion zu bestimmen, wobei beide Werte als E/E' dargestellt werden. Dabei steht eine E/E'-Ratio von < 8 für einen normalen LVEDP, während ein Wert von > 15 für eine diastolische Dysfunktion spricht. Werte zwischen 8 und 15 erfordern weitere Untersuchungen. (202)

Ein weiterer echokardiografischer Parameter der linksventrikulären Geometrie ist der enddiastolische LV-Durchmesser (LVIDd). Damit wird der Innendurchmesser des linken Ventrikels zum Zeitpunkt des Endes der Diastole beschrieben, wobei der Referenzwert < 55 mm (203) beziehungsweise 42 bis 58 mm bei Männern und 38 bis 52 mm bei Frauen beträgt. (204,205)

2.4 Zusammenhang zwischen linksventrikulärer Hypertrophie und Endotheldysfunktion

Unklar ist, inwiefern die vaskuläre Dysfunktion und die linksventrikuläre Dysfunktion zusammenhängen. Sowohl Veränderungen der Herzgeometrie als auch Gefäßveränderungen führen zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko. (206) Dabei bestimmt die Endothelfunktion den vaskulären Tonus, durch den wiederum der Gefäßwiderstand determiniert wird. Dies hat Auswirkungen auf die kardiale Arbeit und die kardiale Muskulatur hat, sodass die linksventrikuläre Geometrie durch die Endothelfunktion bestimmt werden kann. (207)

Millgård et al. zeigten, dass das Vorhandensein einer LVH sowohl bei unbehandelten als auch bei behandelten hypertensiven Patienten mit einer endothelialen Dysfunktion zusammenhängt. Dies deutet darauf hin, dass entweder die Endothelfunktion bei der Entwicklung von LVH eine Rolle spielt oder dass ein dysfunktionales Endothel und eine LVH Marker für eine schwerere hypertensive Erkrankung sind. (208)

Im Rahmen von Studien konnte eine verminderte endothelabhängige Dilatation bei Patienten mit aHT und LVH gemessen werden, wobei die endothelunabhängige Vasodilatation unverändert blieb. (208) Die endothelabhängige Vasodilatation ist bei Vorliegen einer aHT verringert, scheint aber vor Bestehen von atherosklerotischen Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie oder Diabetes mellitus zu bestehen. (209) Bei Patienten mit LVH und aHT konnte eine deutlich reduzierte FMD im Vergleich zu Patienten mit aHT ohne LVH beobachtet werden. Dies lässt darauf schließen, dass die LVH und die Endotheldysfunktion korrelieren. (207–209) So wurde mithin angenommen, dass eine LVH den einzigen Risikofaktor darstellt, der direkt und unabhängig mit der Endothelfunktion zusammenhängt. (206)

Je größer die Masse der linken Herzkammer ist, desto geringer ist die Endothelantwort auf Acetylcholin. Somit wird angenommen, dass die LVM umgekehrt proportional zur Endothelantwort auf Acetylcholin ist. (206) Weiterhin wurde festgestellt, dass bei einer konzentrischen Hypertrophie der Herzkammer die vaskuläre Dysfunktion stärker eingeschränkt ist als bei einer ekzentrischen Hypertrophie. Dabei ist unklar, ob die verringerte FMD die LVH bedingt oder ob dies umgekehrt geschieht. Genauso wurde beobachtet, dass das kardiovaskuläre Risiko bei konzentrischer Hypertrophie ansteigt. (206)

Ferner konnte gezeigt werden, dass sich Antihypertensiva positiv auf die LVH und die Endothelfunktion auswirken können. So führen Antihypertensiva wie ACE-Hemmer, Beta-Blocker und Calcium-Antagonisten zu einer Reduktion der Wanddicke der linken Herzkammer. (210) Einige Calcium-Antagonisten wirken sich zudem positiv auf die Endothelfunktion aus. (211) Besonders relevant für die kardiale Geometrie sind ACE-Hemmer, die über AT₂-Rezeptoren am Herzen zu einem kardialen Remodeling führen. Sie verfügen über eine antihypertrophe Wirkung und reduzieren bereits bei einer bestehenden LVH die Hypertrophie. (212–214) In Studien konnte zudem gezeigt werden, dass bei verringerter Expression von AT₂-Rezeptoren auch eine reduzierte NO-Synthase exprimiert wird, was wiederum die Endothelfunktion beeinflusst. (215) Weiterhin führt ein NO-Mangel zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) im Myokard, wodurch es zu einer Induktion von Entzündungszellen, einer erhöhten Synthese von Wachstumsfaktoren und einer erhöhten Aktivität des AT-II-Rezeptors kommt. All diese Prozesse führen zu einer Hypertrophie des Herzens. In Tierversuchen konnte bei Behandlungen mit einem Angiotensin-II-AT₁-Rezeptor-Antagonisten (Olmesartan) neben der Blutdruckreduktion auch eine Reduktion der LVH nachgewiesen werden. (213) Ferner wurde ermittelt, dass bei Gabe eines ACE-Hemmers in regulärer Dosis sowohl die aHT positiv beeinflusst als auch eine Reduktion der LVH bewirkt wird. Daneben wurde bei niedriger Dosierung von ACE-Hemmern kein Effekt auf die aHT beobachtet, wobei eine Reduktion der LVH über eine lokale RAAS-Hemmung erzielt werden konnte. (216) Dass Antihypertensiva auf eine LVH und eine FMD einwirken können, stellt einen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen beiden Parametern dar.

Ferner wurde beobachtet, dass ein Mangel an bestimmten NO-Synthase-Isoformen eine Hypertrophie des Herzens begünstigt. Besonders ein Mangel der endothelialen NO-Synthase (NOS3) scheint eine Herzhypertrophie zu fördern – im Gegensatz zu einem Mangel an NOS1 (neuronal nitric oxide synthase) oder NOS2 (inducible oxide synthase) ohne Einfluss auf die diastolische Funktion. (213) Anhand von Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass es durch die Hemmung der NO-Synthasen mithilfe von N-Nitro-L-Arginin-Methyl-Ester zu einer verstärkten LVH und zu strukturellen Veränderungen der Koronararterien kommt. (216) Bei einem NO-Mangel kommt es zudem zu einer gesteigerten Expression von Wachstumsfaktoren

auf, die sowohl für das Endothel als auch für das Wachstum von Myozyten relevant sind. (217)

Bei einer ausgeprägten Endotheldysfunktion kommt es zu einer verringerten Dehnbarkeit der Gefäße, zu einem höheren systolischen Druck und somit zu einer erhöhten Nachlast, wodurch die Wandspannung im linken Herz erhöht wird. (218) Dennoch ist unklar, ob es eine direkte Verbindung zwischen einer LVH und einer Endotheldysfunktion gibt. Indes konnten Entzündungsparameter, Autoimmunerkrankungen, Geschlecht und Alter als Parameter identifiziert werden, die sowohl eine FMD als auch eine LVH beeinflussen können.

So wurden Entzündungsparameter wie ein erhöhtes CRP sowohl bei Menschen mit LVH bei bestehender aHT und Diabetes mellitus nachgewiesen werden (219,220) als auch bei Personen mit systemischer Endotheldysfunktion im Sinne einer KHK. (128) Ebenso kommt es im Rahmen von Entzündungsprozessen bei Autoimmunerkrankungen wie Lupus erythematodes oder rheumatoider Arthritis zu einer Endotheldysfunktion im Sinne einer entzündlichen Versteifung der Arterien, was wiederum die LVH begünstigt. (221,222)

Auch das Geschlecht und das Alter wirken sich auf FMD und LVH aus: Bei Männern verändern sich LVH und FMD nicht abhängig vom Alter, während bei Frauen gilt, dass die Endothelfunktion mit zunehmendem Alter nachlässt – dies ist am ehesten bedingt durch sinkendem Östrogenspiegel im höheren Alter, was wiederum zu einem vaskulären und myokardialen NO-Mangel sowie zu einer verminderten diastolischen Funktion bzw. einer erhöhten LVH führt. (223) In Studien zu Hormontherapien konnte ferner gezeigt werden, dass Östrogene kardioprotektiv wirken, indem sie indirekt die Expression von Angiotensin II und Endothelin-1 schützen und somit dem Anstieg der kardialen Masse entgegenwirken. (224–226) Gleichzeitig verbessern Östrogene die endothelabhängige FMD. (227)

Somit gibt es viele Mechanismen, durch die die FMD und die LVH direkt und indirekt beeinflusst werden. Eine klare Verbindung zwischen einer LVH und einer Endotheldysfunktion sowie eine frühzeitige Messung dieser Parameter könnte dazu führen, dass kardiovaskuläre Risiko frühzeitig und genauer erkannt werden können. So könnten Therapien zeitnah angepasst werden, um kardiovaskulären Ereignissen vorzubeugen. (206)

3 Material und Methoden

3.1 Die MyoVasc-Studie

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung hat im Rahmen seiner Bemühungen, optimale Forschungsbedingungen zur Bekämpfung von Volkskrankheiten zu schaffen, die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) gegründet. Eines dieser sechs Zentren ist das DZHK, das aus 26 Institutionen besteht, die auf sieben Standorte verteilt sind. Das Ziel des Zentrums ist die Verbesserung von Prävention, Diagnostik und Therapie von kardiovaskulären Erkrankungen. Die wesentlichen Forschungsschwerpunkte sind Herzklappenerkrankungen, inflammatorische kardiovaskuläre Erkrankungen, genetisch determinierte kardiovaskuläre Erkrankungen, Herzinsuffizienz, HRST, die Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen und die kardiovaskuläre Bildgebung. Dem Standort RheinMain des DZHK gehört die Universitätsmedizin Mainz an. Dort stellt die klinische Epidemiologie kardiovaskulärer Erkrankungen einen Forschungsschwerpunkt dar.

Im Rahmen der MyoVasc-Studie beschäftigen sich Forschende des DZHK-Zentrums Mainz mit der Untersuchung kardialer Funktionsstörungen sowie Interdependenzen mit vaskulären Erkrankungen. So war vorgesehen, dass von Januar 2013 bis Januar 2017 ca. 4000 Probanden mit einer kardialen Funktionsstörung in die Studie eingeschlossen werden. Stand Oktober 2019 wurden 3289 Personen in die MyoVasc-Studie einbezogen.

Das Hauptziel der Myovasc-Studie bestand darin, die Pathophysiologie und bedingende Faktoren der Herzinsuffizienz besser zu verstehen, um den Verlauf von asymptomatischen Veränderungen des Herzens über die Herzinsuffizienz mit Symptomen wie Beinödemen oder Dyspnoe bis zum plötzlichen Herztod zu erkennen und zu verstehen. Dies wurde angestrebt, um prädiktive und beeinflussende Faktoren zu erkennen, sodass betroffene Patienten ermittelt und therapiert werden können. Die Myovasc-Studie ist eine epidemiologische, prospektive Kohortenstudie, die in den folgenden Abschnitten näher erläutert wird. (228)

3.2 Studienziele

3.2.1 Primäre Studienziele

Zur Diagnostik verschiedener Ausprägungsformen einer Herzinsuffizienz und zur Erfassung des Zusammenhangs zwischen einer Herzinsuffizienz und vaskulären Gefäßerkrankungen wurden primäre Studienziele gewählt. Dabei wurden jeweils Patienten mit asymptomatischer und symptomatischer Herzinsuffizienz untersucht. Dazu gehörte die Bestimmung von Risikofaktoren und Begleiterkrankungen während des Übergangs von einer asymptomatischen zu einer symptomatischen Herzinsuffizienz sowie die Untersuchung von Hospitalisation und Mortalität als Folgen von Herzversagen sowohl bei asymptomatischer als auch bei symptomatischer Herzinsuffizienz.

3.2.2 Sekundäre Studienziele

Weiterhin wurden sekundäre Studienziele gewählt:

- Aufbau einer umfassenden Biobank mit verschiedenen Biomarkern (z. B. Serum, Plasma, DNA, RNA und Proteine) zur Ursachenforschung, Risikostratifizierung und Prognoseeinschätzung bei Herzinsuffizienz,
- Auswertung von Zusammenhängen von sozioökonomischen, Umwelt- und Lebensstilfaktoren auf den Verlauf einer Herzerkrankung,
- Auswertung des Outcomes und der Mortalität bei Patienten mit asymptomatischen Herzfehlern und Herzinsuffizienz zur Verbesserung der Risikostratifizierung,
- Ermittlung zusätzlicher Risikofaktoren, die mit der Entwicklung von Herzversagen zusammenhängen, um eine Verbesserung der Diagnosestellung und des klinischen Managements zu ermöglichen,
- Bestimmung des Zusammenhangs zwischen einer Herzinsuffizienz und der psychologischen Konstitution der Betroffenen,
- Identifizierung von Erkrankungen, die mit verschiedenen Herzerkrankungen einhergehen,
- Bestimmung der Prävalenz von Lungenarterienembolien, weiteren thromboembolischen Ereignissen (z. B. Apoplex, TVT, MI) und Vorhofflimmern (VHF) bei Probanden mit Herzinsuffizienz,
- Untersuchung des Risikoprofils von Herzinsuffizienzpatienten mit besonderem Augenmerk auf Komorbiditäten, Geschlechtsunterschieden, ethnischer Herkunft und geriatrischer Medizin.

3.3 Rekrutierung der Patienten

Die Probanden wurden aus dem Pool von Patienten mit asymptomatischer und symptomatischer Herzinsuffizienz der Universitätsmedizin Mainz im Anschluss an den stationären Aufenthalt rekrutiert. Patienten, die eine Teilnahme an der MyoVasc-Studie ablehnten, wurden um ein fünf- bis siebenminütiges Interview per Telefon gebeten, um die Gründe für die Ablehnung, die genetischen Hintergründe, den Gesundheitsstatus, kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie den sozialen Status zu erfassen. Von Januar 2013 bis April 2018 wurden 3289 Probanden im Alter von 35 bis 84 Jahren mit und ohne Herzinsuffizienz untersucht.

Die Probanden willigten schriftlich in die Untersuchung ein, sodass ausreichende Sprachkenntnisse ein Einschlusskriterium darstellten. Ausschlusskriterien waren eine akute Endokarditis, eine Myokarditis, eine Perikarditis, NSTEMI in den letzten drei Monaten, STEMI in den letzten vier Monaten, eine dekompensierte Herzinsuffizienz, Bypass-Operationen in den letzten drei Monaten und akute Infektionskrankheiten.

3.4 Studiendesign

Die MyoVasc-Studie wurde als epidemiologische, prospektive Kohortenstudie angelegt. Dabei wurden die Personen in Gruppen eingeteilt: Probanden mit symptomatischer Herzinsuffizienz (Kohorte 1), Probanden mit asymptomatischer Herzinsuffizienz (Kohorte 2) sowie eine Kontrollgruppe (Kohorte 3).

3.4.1 Kohorte 1: Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz

Eine symptomatische Herzinsuffizienz wurde wie folgt definiert:

- Via Spiroergometrie diagnostizierte Herzinsuffizienz,
- Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz mit pulmonaler Stauung,
- New York Heart Association (NYHA) > I und BNP > 500 pg/ml oder
- Herzinsuffizienz, die anhand eines Sechs-Minuten-Gehtests diagnostiziert wurde.

Definition einer symptomatischen diastolischen Herzinsuffizienz:

($p < .05$) die Flussgeschwindigkeiten der schnellen Füllung des linken Ventrikels (E)

($p < .05$) atriale Kontraktion (A)

($p < .05$) frühdiastolische Mitralannulusgeschwindigkeit im Gewebedoppler (E')

- Definition 1
 - o $E/E' > 15$
 - o $E/E' 8-15$ und NTproBNP > 220 pg/ml
 - o $E/E' 8-15$ und LA-Volumenindex > 95. Perzentile
- Definition 2
 - o Mild: $E/A\text{-Ratio} < 0,75$ und $E/E'\text{-Ratio} < 10$
 - o Moderat: $E/A\text{-Ratio} \geq 0,75$ und $DT \geq 0,140$ Sekunden und $E/E'\text{-Ratio} \geq 10$
 - o Schwer: $E/A\text{-Ratio} > 2$ und $DT < 0,140$ Sekunden und $E/E'\text{-Ratio} \geq 10$

Definition einer symptomatischen systolische Herzinsuffizienz:

- o Mild: $EF: 45 \% \leq EF < 55 \%$
- o Moderat: $EF: 30 \% \leq EF < 45 \%$
- o Schwer: $EF: EF < 30 \%$

3.4.2 Kohorte 2: Patienten mit asymptomatischer Herzinsuffizienz

Zu dieser Kohorte gehören Patienten, denen trotz fehlender Symptome eine Herzinsuffizienz diagnostiziert werden kann.

Definition einer diastolischen asymptomatischen Herzinsuffizienz:

- $E/e' > 15$ oder
- $E/e' 8-15$ und NT pro BNP > 220 pg/mL (oder BNP > 200 pg/ml) oder
- $E/e' 8-15$ und LA-Volumenindex > 95. Perzentile

oder

- Mild: $E/A\text{-Ratio} < 0,75$ und $E/E'\text{-Ratio} < 10$
- Moderat: $E/A\text{-Ratio} \geq 0,75$ und $DT \geq 0,140$ Sek. und $E/E'\text{-Ratio} \geq 10$
- Schwer: $E/A\text{-Ratio} > 2$ und $DT < 0,140$ Sek. und $E/E'\text{-Ratio} \geq 10$

Definition einer systolischen asymptotischen Herzinsuffizienz:

- Milde systolische Dysfunktion: EF (Simpson): $45 \% \leq EF < 55 \%$
- Moderate systolische Dysfunktion: EF (Simpson): $30 \% \leq EF < 45 \%$
- Schwere systolische Dysfunktion: EF (Simpson) $< 30 \%$

3.4.3 Kohorte 3: Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe befinden sich 517 Studienteilnehmer im Alter von 35 bis 84 Jahren mit normaler kardialer Funktion in der Echokardiografie. Einschlusskriterien waren ein Alter von 34 bis 85 Jahren, eine normale Herzfunktion, die mittels Echokardiografie bestimmt wurde, ausreichende Sprachkenntnisse und ein schriftliches Einverständnis. Demgegenüber waren eine akute Endokarditis, eine Myokarditis, eine Perikarditis, eine dekompensierte Herzinsuffizienz, eine akute Infektionskrankheit, STEMI innerhalb der letzten vier Monate, NSTEMI innerhalb der letzten drei Monate sowie ein herzchirurgischer Bypass innerhalb der letzten drei Monate Ausschlusskriterien.

Die Rekrutierung der Kontrollgruppe erfolgte durch die willkürliche Anschrift von 10 000 Männern und Frauen über das Melderegister. Die Teilnahme wurde per Telefon oder im Zuge einer selbstständigen Rückmeldung der Probanden per E-Mail, Fax, Post oder Telefon befragt. Sodann wurden die gleichen Untersuchungen wie bei den Kohorten 1 und 2 vorgenommen.

3.4.4 Primäre Endpunkte

Primäre Endpunkte für Patienten mit asymptotischer Herzinsuffizienz:

- Progress von asymptotischer zu symptomatischer Herzinsuffizienz
- Tod kardiologischer Genese

Primäre Endpunkte für Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz

- Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz
- Nicht kardiologisch bedingter Tod:
 - o Plötzlicher Herztod/nicht plötzlicher Herztod/unspezifischer Herztod
 - o Tod aufgrund koronararterieller Ursache/Tod aufgrund nicht koronararterieller Ursache/unspezifischer Herztod

3.4.5 Sekundäre Endpunkte

Die sekundären Endpunkte bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz entsprechen denen der Patienten mit asymptotischer Herzinsuffizienz.

- Nicht kardiologisch bedingter Tod
- Erstdiagnose einer Hypertonie
- Hypertensive Krise
- Apoplex
- VHF
- Angina Pectoris
- Erstdiagnose einer KHK
- Koronarangiografie
- Akuter MI
- Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
- Lungenembolie

- Tiefe Beinvenenthrombose
- Intensivierung der pharmakologischen Herzinsuffizienztherapie
- Reduzierte körperliche Belastbarkeit
- Stationärer Aufenthalt aufgrund einer HRST
- Dyspnoe
- Venöse Thrombosen
- Arterielle Thrombosen
- Diabetes mellitus
- Notwendigkeit einer interventionellen Herzinsuffizienztherapie
- Hospitalisierung aufgrund einer kardiovaskulären Erkrankung
- Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz
- Herzchirurgische Operation
- ICD-Code, der auf eine Hospitalisierung hinweist

3.5 Ablauf der Studie

Wenn die Probanden den Einschlusskriterien entsprachen, wurden sie zu einer ersten fünfstündigen Untersuchung in das MyoVasc-Studiencenter eingeladen. Die Probanden wurden anschließend nach zwei, vier und sechs Jahren zu Follow-up-Untersuchungen eingeladen. Anhand eines PC-unterstützten Telefoninterviews (CATI) wurden die Endpunkte ein, drei und fünf Jahre nach der Erstuntersuchung ausgewertet. Somit betrug die Studiendauer für jeden Probanden sechs Jahre.

Tabelle 1: Studienablauf

	Art	Zeitpunkt nach Ausgangsuntersuchung
Ausgangsuntersuchung	Ausgangsuntersuchung im Studienzentrum	
Erstes Follow-up	CATI	Ein Jahr
Zweites Follow-up	Untersuchung im Studienzentrum	Zwei Jahre
Drittes Follow-up	CATI	Drei Jahre
Viertes Follow-up	Untersuchung im Studienzentrum	Vier Jahre
Fünftes Follow-up	CATI	Fünf Jahre
Sechstes Follow-up	Untersuchung im Studienzentrum	Sechs Jahre

3.5.1 Ausgangsuntersuchung

Montags bis freitags sowie an einem Samstag pro Monat wurden täglich von 7:15 Uhr bis 13:45 Uhr sechs Probanden zu individuellen Terminen in das Myovasc-Studiencenter eingeladen. Ziel der Erstuntersuchung war eine umfassende Untersuchung des Herz-Kreislauf-Systems. Alle Studienteilnehmer beantworteten Fragen zu ihrer Schulbildung, ihren Lebensumständen sowie ihrer Familien- und Berufsgeschichte. Zudem wurden den Studienteilnehmern die Untersuchungsbedingungen vorgestellt:

- Bei einem Termin vor 12:00 Uhr sollte zwölf Stunden zuvor gefastet werden. Eine fünfstündige Fastenzeit war bei einem Termin nach 12:00 Uhr erforderlich.
- Das Trinken von Wasser und die Einnahme von Medikamenten mit Ausnahme von Vitaminpräparaten war erlaubt.
- Acht Stunden vor der Untersuchung sollte kein Alkohol konsumiert werden.
- Zwölf Stunden vor der Untersuchung sollte kein Sport getrieben und kein Nikotin konsumiert werden.
- Langzeitmedikamente sollten mitgebracht werden.
- Frauen sollten einen Menstruationskalender mitbringen.

Ablauf der Ausgangsuntersuchung: (Gesamtdauer ca. 295 Minuten bzw. fünf Stunden)

1. Anfangsgespräch (35 Minuten): schriftliche Einverständniserklärung, körperliche Untersuchung, Spirometrie
2. Erste Untersuchung (70 Minuten): FMD/FMC-Messung, Duplexsonografie der unteren Extremitäten, Sonografie der Aorta abdominalis und A. femoralis, ABI-Messung, Fotoplethysmografie
3. Zweite Untersuchung: 2D- und 3D-Echokardiografie, Sonografie der A. carotis
4. Dritte Untersuchung (70 Minuten): Messung des Ruheblutdrucks, der Körpertemperatur und der Herzfrequenz, Blutentnahme, Spiroergometrie, Anthropometrie und Urinprobe
5. Pause (15 Minuten)
6. Vierte Untersuchung: Langzeit-EKG und 24-Stunden-Blutdruckmessung

3.5.2 Computerassistierte Telefoninterviews

Follow-up-Untersuchungen in Form von CATI erfolgten ein, drei und fünf Jahre nach der Ausgangsuntersuchung. Dabei wurden folgende Themen erfragt:

- Primäre und sekundäre Endpunkte
- Krankengeschichte sowie Medikation seit der Ausgangsuntersuchung
- Soziogeografische Daten
- Lebensstilfaktoren (z. B. Ernährung, Sport)
- Psychologische Konstitution

3.5.3 Follow-up-Untersuchungen im Studienzentrum

Zwei, vier und sechs Jahre nach der Ausgangsuntersuchung erfolgten im Studienzentrum von MyoVasc weitere Untersuchungen, wobei die einzelnen Umstände und Schritte analog zur Ausgangsuntersuchung vorgenommen wurden.

3.6 Nichtinvasive Messung der Endothelfunktion

Ein Ziel der MyoVasc-Studie war es, den Zusammenhang zwischen der Endothelfunktion und dem Ausmaß und der Schwere linksventrikulärer Parameter untersuchen, um das individuelle kardiovaskuläre Risiko besser einschätzen zu können. Die Endothelfunktion wurde an der A. radialis mit hochauflösendem Ultraschall gemessen. Zudem wurden die traditionellen Risikofaktoren sowie Blutproben gesammelt und analysiert.

Anhand von FMD und FMC können Veränderungen des Gefäßdurchmessers sonografisch bestimmt werden. Somit zählen sie zu den nichtinvasiven Untersuchungsmethoden der Endothelfunktion. Bei der Untersuchung wird der Ultraschallkopf proximal der Blutdruckmanschette am rechten Arm auf der A. radialis

fixiert. Wenn eine gute Bildqualität auf dem Monitor sichergestellt wurde, erfolgt die Aufzeichnung der Brachialarterie über insgesamt elf Minuten. Zunächst wurde eine Minute lang eine Baseline-Messung im Normalzustand der A. radialis durchgeführt, ehe die Blutdruckmanschette für 4,5 Minuten mit 250 mmHg aufgepumpt wurde, um die Konstriktion zu messen. Dabei kam es durch die Kompression der A. radialis zu einer provozierten, passageren Ischämie, sodass der Gefäßwiderstand abnahm. Daraufhin wurde die Luft in der Blutdruckmanschette abgelassen, während die Aufzeichnung 4,5 Minuten lang fortgesetzt wurde. Durch das Ablassen der Luft wurde eine kurz anhaltende reaktive Hyperämie im Sinne eines sechs- bis achtfach gesteigerten Blutfluss bewirkt, woraufhin durch die verstärkten Scherkräfte NO aus den Endothelzellen ausgeschüttet wurde. Das freigesetzte NO führte zu einer Vasodilatation und somit zu einer Vergrößerung des Gefäßdurchmesser. Durch die Messung des Ausmaßes der Änderung des Gefäßdurchmessers konnte die NO-Freisetzung bestimmt werden. Die maximale Zunahme des Gefäßdurchmessers erfolgte nach ca. 60 Sekunden. Zur Auswertung wurde ein Baseline-Wert in den ersten 60 Sekunden, ein Inflation-Wert in den letzten 30 Sekunden der Gefäßkompression (Sekunde 300 bis 360) und ein Peak-Wert als maximaler Gefäßdurchmesser ca. 60 Sekunden nach Öffnung der Manschette bestimmt.

Tabelle 2: Ablauf der nichtinvasiven Messung der Endothelfunktion

	Dauer	Ablauf	Physiologie	Messwert
Baseline	1 Minute	Ruhezustand	Normalzustand der A. radialis	Baseline-Wert (erste 60 Sekunden)
Konstriktion	4,5 Minuten	Aufpumpen der Blutdruckmanschette auf 250 mmHg	Ischämie der A. radialis: Abnahme des Gefäßwiderstands	Inflation-Wert (zwischen 300 und 360 Sekunden)
Dilatation	4,5 Minuten	Ablassen der Luft in der Blutdruckmanschette	Reaktive Hyperämie (sechs- bis achtfach gesteigerter Blutfluss) → verstärkte Scherkräfte → NO-Freisetzung → Vasodilatation (maximale Zunahme des Gefäßdurchmessers nach 60 Sekunden)	Peak-Wert = maximaler Gefäßdurchmesser (ca. 60 Sekunden nach Öffnung der Manschette)

Folgende Voraussetzungen müssen für die Untersuchung erfüllt sein:

- Zwei Stunden vorher nicht rauchen.
- Vier Stunden vorher keine vitaminhaltigen Präparate oder große Mengen Obst konsumieren.
- Sechs Stunden vorher keine koffeinhaltigen bzw. aufputschenden Getränke trinken.
- Acht Stunden vorher keine sportliche Aktivität und kein Alkoholkonsum.

- Zwölf Stunden vorher keine fettreichen Mahlzeiten, Nitrate oder Kalziumantagonisten einnehmen.

Kontraindikationen sind:

- Durchblutungsstörungen im rechten Arm
- Erhöhte Blutungsneigung
- Lähmung im rechten Arm
- Bekannte Sensibilitätsstörung im rechten Arm
- Frische Verletzung im rechten Arm

3.6.1 Prinzip der flow-mediated dilation

Die durch Ultraschall gemessene, scherkraftabhängige Vasodilatation des Gefäßes wird als FMD bezeichnet. Damit ist der prozentuale Anstieg des Gefäßdurchmessers, das heißt der Unterschied zwischen dem maximalen Gefäßdurchmesser und dem Durchmesser des Gefäßes während der Baseline-Messung gemeint. In verschiedenen Studien wiesen Probanden ohne Gefäßerkrankungen FMD-Werte von 5 bis 7 % auf. Eine Gefäßerkrankung kann je nach Ausprägung die FMD-Werte drastisch reduzieren.

3.6.2 Prinzip der low flow-mediated constriction

Um zusätzlich zur FMD die NO-Ausschüttung unter Ruhebedingungen auswerten zu können, wurde eine L-FMC Messung durchgeführt. Hierzu wurde die Gefäßreaktion während der fast fünfminütigen Kompression der A. radialis im Zuge der Constriction-Zeit genutzt: Durch die Kompression kam es zu einer Weitstellung der distalen Handgefäße und somit zu einem verringerten Gefäßwiderstand, während die reduzierten Scherkräfte zu einer Ausschüttung verschiedener vasokonstriktorischer Substanzen (EDHF, PG, ET-1) führten. Mit der L-FMC wird das Ausmaß der Vasokonstriktion beschrieben. Sie kann als Marker für die Endothelfunktion in Ruhebedingungen gewertet werden und ergibt sich aus der prozentualen Abnahme des Gefäßdurchmessers im Vergleich zum Baseline-Durchmesser.

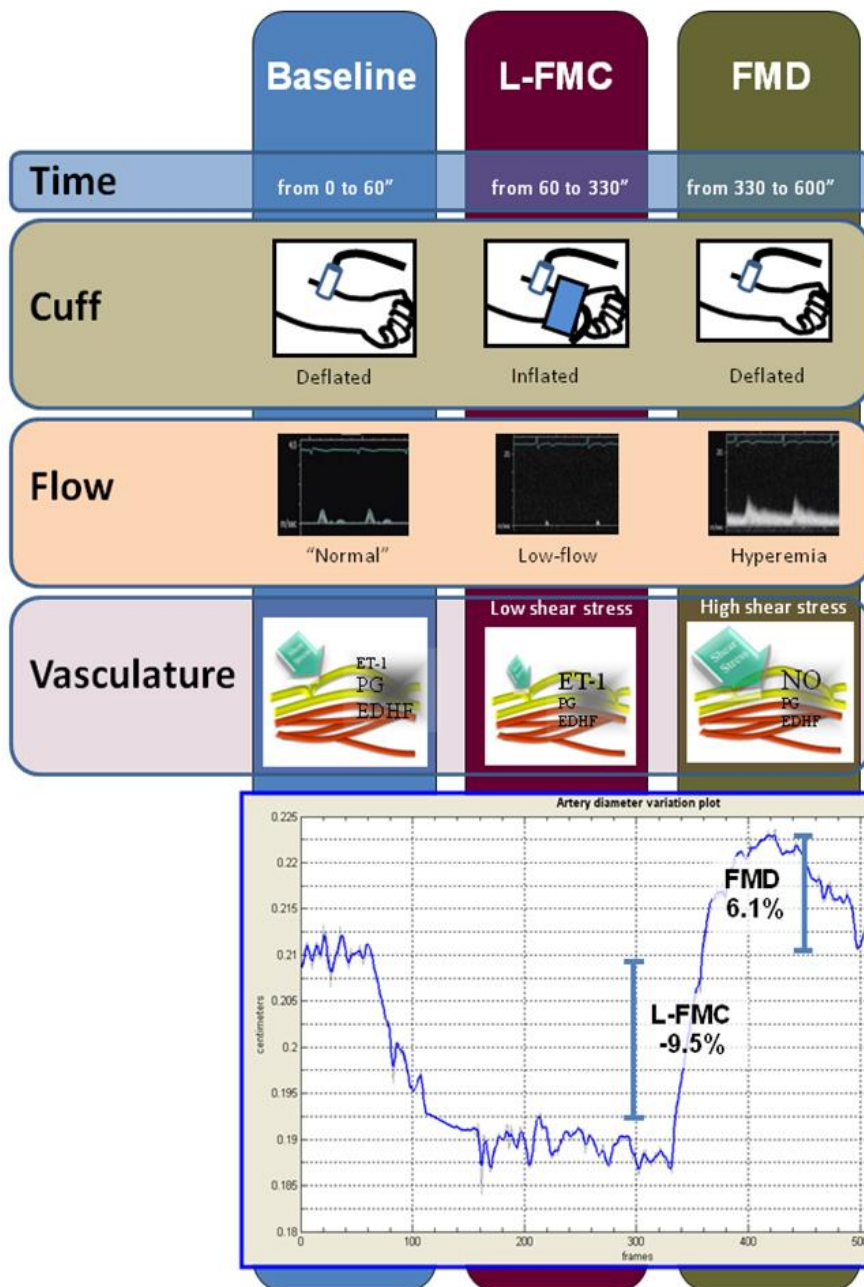


Abbildung 1: Messung von L-FMC und FMD. Darstellung der A. brachialis über insgesamt 11 Minuten bei einer Minute Ruhe, fünf Minuten Kompression durch eine Blutdruckmanschette und einer Deflationsphase über fünf Minuten (116)

3.6.3 Durchführung

Für die Durchführung galten die folgenden Voraussetzungen:

- Ruhige, temperaturkontrollierte Umgebung (23 bis 25 °C Zimmertemperatur),
- Durchführung zwischen 9:00 und 13:00 Uhr,
- Proband liegt für neun Minuten auf dem Rücken,
- Rechter Arm auf einem Vakuumkissen fixiert und
- Während der Untersuchung wurde ein EKG mit drei Ableitungen durchgeführt.

Wenn alle Voraussetzungen erfüllt waren, erfolgte die ca. zehnmütige Ultraschallmessung am rechten Arm. Die Messungen wurden mithilfe eines Computers und einer speziellen Software im Videoformat aufgezeichnet und analysiert. Die Ultraschalluntersuchung zur Messung des Gefäßradius der rechten A. radialis

proximal der Manschette wurde mithilfe eines ,2D 15 MHz GE Vivid E9'-Ultraschallgerätes, eines ,GEML 6-15'-Schallkopfes sowie eines Gefäßduplex und eines Pulsed-Wave-Dopplers vorgenommen. Dabei war zu berücksichtigen, dass die A. radialis bei einer Eindringtiefe von 2 cm möglichst zentral und mit klar abgrenzbaren Gefäßgrenzen abgebildet wurde.

Wenn alle Voraussetzungen erfüllt waren, begann die Messung. Nach der Speicherung des ersten Ultraschallbildes erfolgte die Einschaltung der EKG-Triggerung. Nach Ablauf der ersten Minute wurde die Blutdruckmanschette fünf Minuten lang auf 250 mmHg aufgepumpt und nach 4:45 Minuten wurde der EKG-Trigger ausgeschaltet. Nach der fünfminütigen Kompression wurde die Luft aus der Blutdruckmanschette gelassen, ehe das Bild nach fünf Herzschlägen gespeichert wurde. Der EKG-Trigger wurde wieder eingeschaltet und weitere fünf Minuten fortgeführt. Die Untersuchungsergebnisse wurden schließlich mittels der Software SpLiNeS ausgewertet.

Für die Messung und Analyse der L-FMC und FMD wurden eine Standard Operating Procedure (SOP) entwickelt und implementiert:

Tabelle 3: SOP für die Messung und Analyse von L-FMC und FMD

Laptop	Ultraschallgerät
Einschalten	Einschalten
Öffnen des Virtual Dubs	
File → capture avi	
Audio → audio capture ausschalten	
Video → capture filter → direct show → fix resolution 800 x 600 → limit frame to 1 fps → scale image match resolution → mitting einstellen → Apply → Ok	
Video → preview acceleration → progressive both fields	
Video → preview	
Video → set custom format → links unten ,800 x 600' eintragen → Ok	
File → set capture file → Ordner wählen → Probandencode eingeben	
	Neue Untersuchung
	Patientenname, Geburtsdatum
	Erzeuge Patient
	Allp. Tom1
	Connect EKG (patient)
	Block arm → search artery → block probe → zoom (mit trackball: Zpos-ZGröße)
	Dynamischer Bereich down → adjust gain → sharp image
	PW → Messung → ,auto', ,live'
	Trackball: move blood flow data
	PW-Winkel + Winkel korr (ca. 60 °)
	Physio

	Verst.
	EKG trig
F5 oder Menü: Capture – ‚capture‘ drücken für eine Minute	
	Bild speichern
Blutdruckmanschette füllen für Minute 4:30	
	Bild speichern
Um Minute 5:30: Blutdruckmanschette leeren	
	Bild speichern
Um Minute 10: ESC	

3.6.4 Auswertung

Die Filme wurden anschließend mit Virtual Dub formatiert. Alle Daten wurden digital erfasst und randomisiert sowie unter Verwendung der speziellen Auswertungssoftware SpLiNeS verblindet analysiert. Der klinische Status des Patienten war bei der Analyse des Videos somit nicht bekannt.

Zunächst wurde das Ultraschallvideo geöffnet und ein passender Bildausschnitt gewählt, in dem das Gefäß während der gesamten Zeit zentral liegt, ehe die Skala festgelegt wurde. Mithilfe von voreingestellten Guides konnten der obere sowie untere Gefäßrand markiert und während des gesamten Videoablaufes unverändert bleibt. Dann erfolgte eine automatisierte Analyse des Ultraschallvideos und es wurde eine grafische Kurvendarstellung des Gefäßdurchmessers im Zeitverlauf angezeigt. Zur Bestimmung der FMD- und L-FMC-Werte wurde in den ersten 60 Sekunden der Bereich der Baseline-Untersuchung markiert. Dann wurde in der Konstriktions-Phase, die zwischen 300 und 360 Sekunden liegen sollte, der Bereich der maximalen Gefäßkonstriktion gekennzeichnet. Nachdem der Bereich nach der Öffnung der Blutdruckmanschette markiert wurde, wurde der maximale Gefäßdurchmesser automatisch durch das SpLiNeS-Programm ausgewertet. Dann wurden die FMD- und L-FMC-Werte berechnet. Für diese Methoden wurden Wiederholbarkeit und Reproduzierbarkeit getestet: Korrelationskoeffizient innerhalb der Klasse = 0,68 für FMD und 0,80 für L-FMC. (12)

Tabelle 4: Auswertung der Ultraschallvideos

Computer	Ultraschallgerät
SpLiNeS öffnen	
Dokument → Video/Image importieren	
Formatiertes Video wählen → Öffnen	
Linke obere Ecke und rechte untere Ecke des Bildes anklicken	Teil der A. radialis auswählen, der analysiert werden soll
Auf der linken Skala 0,5 cm wählen und markieren (unabhängig von der Lage des Gefäßes)	0,5 cm Skalierung wählen (falls nicht möglich: 0,4 cm → Cave: vor der Analyse auch im kleinen Fenster korrigieren und vor der Analyse des nächsten Patienten entfernen)
	Film abspielen, um sicherzugehen, dass die A. während der zehn Minuten unverändert bleibt. Wenn der Teil der A. nicht korrekt

	gewählt wurde: ‚cropping region‘ anklicken, um neuen Abschnitt zu bestimmen.
Radius auf 1 cm anpassen	
‚Automatic‘ für upper guide wählen	
Durch Klicken der linken und rechten Ecke wird der upper guide des Gefäßes gewählt	Erscheinen eines roten Leitfadens
‚Automatic‘ wählen für lower guide	
Wahl des lower guide des Gefäßes durch Klicken der linken und rechten Ecke	Erscheinen eines roten Leitfadens
‚Analyze‘ klicken	Film startet automatisch
	Falls die Leitfäden die Gefäßenden verlieren: ‚Stop‘ klicken → zurück zu letztem korrekten Bildausschnitt → Position korrigieren → nächsten Bildausschnitt wählen → ‚clear following‘ klicken → ‚analyze‘ drücken (dies so oft wiederholen wie notwendig)
Wenn die Analyse beendet ist: ‚Diameters‘ klicken → Kurve erscheint automatisch	Cave: beachten, dass das Gefäß in allen Phasen (Basal, Inflation und Peak) dasselbe ist
‚Basal‘ klicken und entsprechenden Teil der Kurve wählen (erste 60 Sekunden der X-Achse)	Nicht auswertbare Ausschnitte überspringen
‚Inflation‘ klicken und Teil der Kurve wählen (letzte 60 Sekunden der Kompression)	
‚Peak‘ klicken und gesamten Teil der Kurve nach dem Lösen der Manschette wählen (a. e. ab 360 Sekunden); Peak wird automatisch identifiziert	Cave: sichergehen, dass Frame des Peaks kein Artefakt ist: ‚show frame‘ klicken → Peak in der Kurve auswählen → Frame wird angezeigt → Frame bei Bedarf neu auswerten
	Abschließende Beurteilung, ob der Teil des Gefäßes in allen Phasen derselbe ist
‚Export data‘ klicken, um Daten zu speichern	
Speicherort wählen → Speichern	
Datei → ‚save frames/guides‘ → Speicherort wählen → analysierten Film speichern	

3.6.5 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte durch Dr. rer. physiol. Andreas Schulz nach der Erstellung eines statistischen Analyseplans mittels R Version 3.5.1 (2018-07-02). Kontinuierliche Variablen wurden anhand des Mittelwerts und der Standardabweichung bzw. des Medians dargestellt, während diskrete Variablen durch relative und absolute Häufigkeiten beschrieben wurden. Zur Bestimmung des Mittelwertes und der Standardabweichung wurde ein T-Test vorgenommen und zur Identifikation des Medians (Q1/Q3) erfolgte ein U-Test. Für dichotome Variablen wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. In den Box-Plot-Abbildungen werden das obere und untere Quartil, der Median sowie Ausreißer dargestellt, wobei 50 % der Messwerte innerhalb der Box liegen und der Interquartilsabstand mit der Länge der Box beschrieben wird.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

Insgesamt wurden die Daten von etwa $N = 1400$ Probanden ausgewertet. Von den Studienteilnehmern waren $n = 288$ weiblichen (25,8 %) und $n = 828$ männlichen (74,2 %) Geschlechts. Im Durchschnitt waren die Probanden $M = 67$ Jahre alt ($SD = 10,2$), wobei der älteste Proband 74 Jahre alt war, während die jüngste Person 59 Jahre alt war. Das mediane Alter betrug $MDN = 65,7$ Jahre.

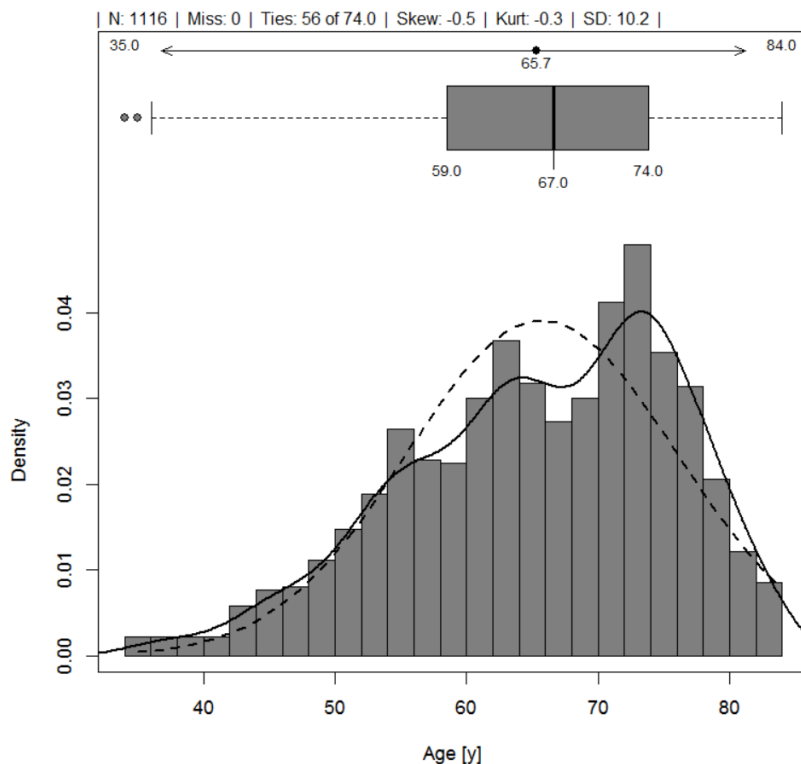


Abbildung 2: Altersverteilung der Studienpopulation

Weiterführend wurden Parameter wie die Größe, das Gewicht und der Body-Mass-Index (BMI) erhoben. So wurde eine durchschnittliche Körpergröße von $M = 1,72$ m ($SD = 0,09$) ermittelt, während der mediane Wert der Körpergröße bei $MDN = 1,73$ m lag. So war der kleinste Teilnehmer der Studie 1,01 m groß, wohingegen der größte Teilnehmer 1,99 m maß.

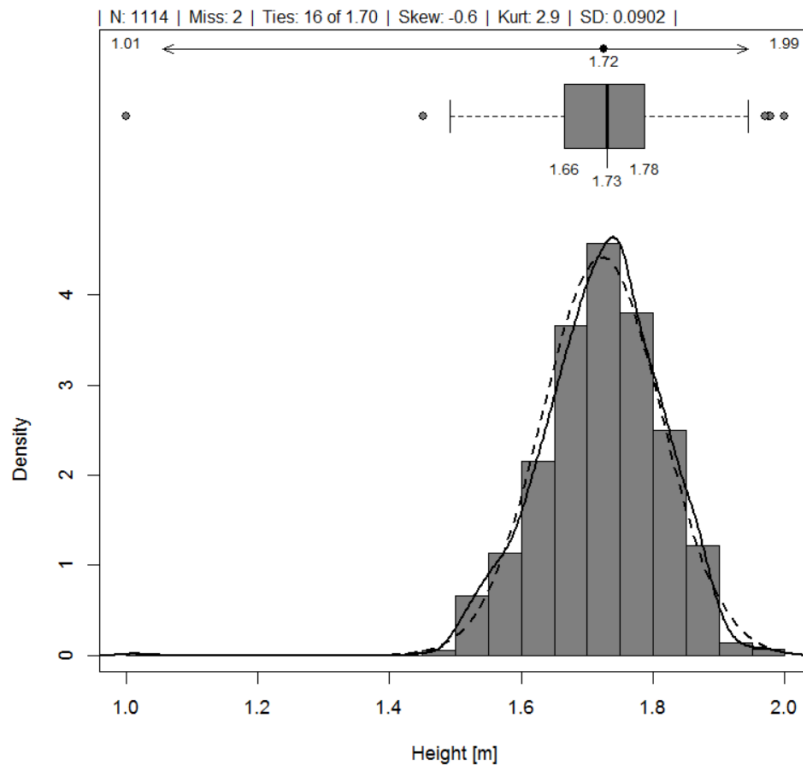


Abbildung 3: Größenverteilung der Studienteilnehmer

Das Maximalgewicht der untersuchten Probanden lag bei 94,2 kg, während das Minimalgewicht 72,8 kg betrug. Das Durchschnittsgewicht lag bei $M = 82,8$ kg ($SD = 16,7$) und das mediane Gewicht betrug $MDN = 84,3$ kg.

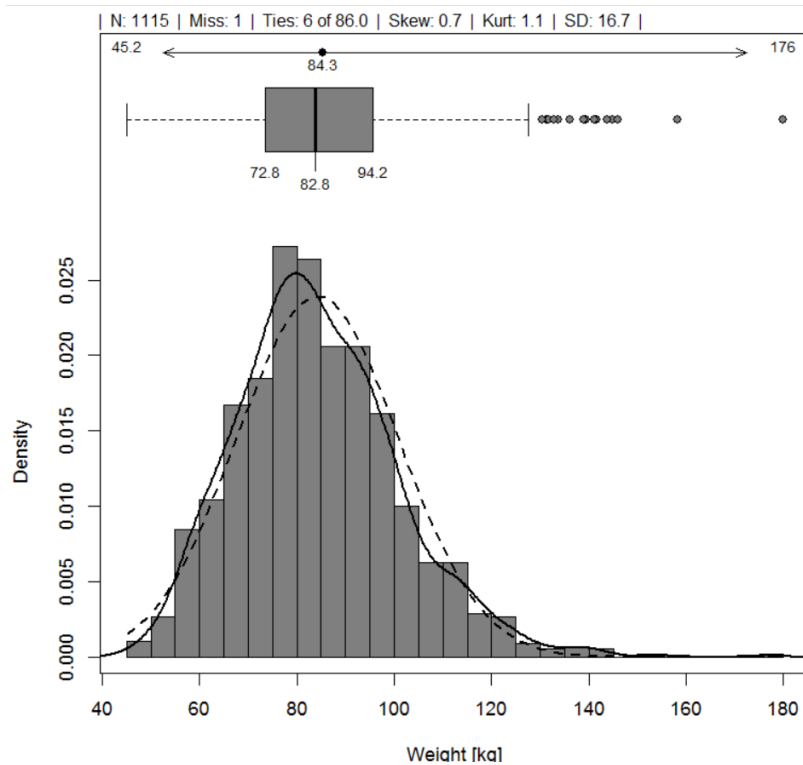
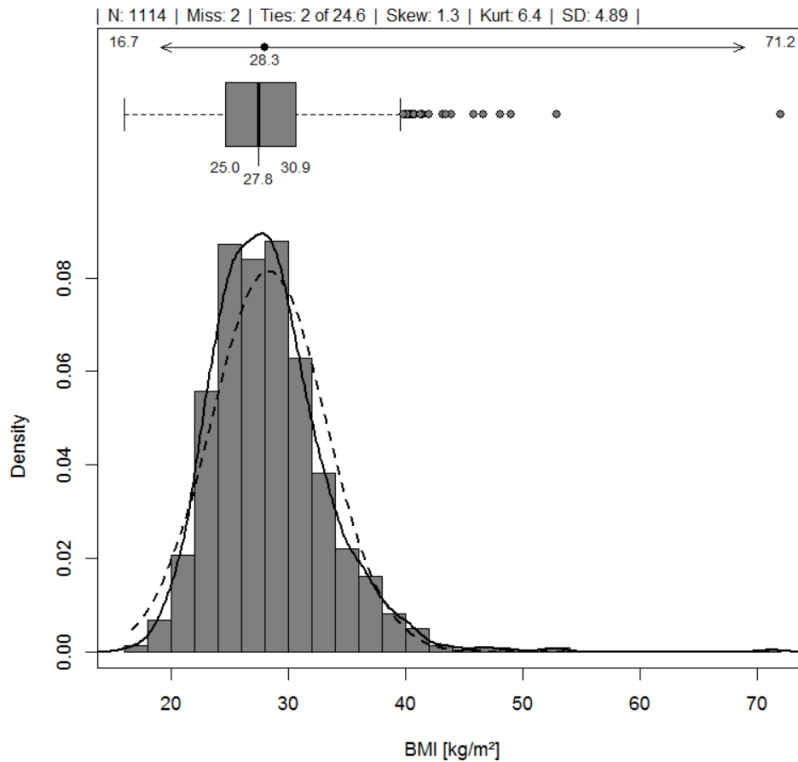


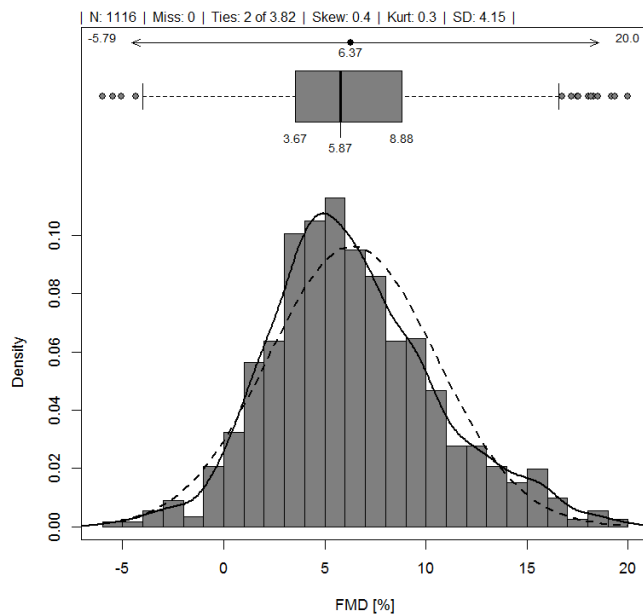
Abbildung 4: Gewichtsverteilung der Studienteilnehmer

Der durchschnittliche BMI betrug $M = 27,8 \text{ kg/m}^2$ ($SD = 4,89$) bei einem minimalen BMI von $25,0 \text{ kg/m}^2$ und einem maximalen BMI von $30,9 \text{ kg/m}^2$. Der mediane Wert des BMI betrug $MDN = 28,3 \text{ kg/m}^2$.



4.1.1 Endothelfunktionsparameter

Die durchschnittliche FMD betrug $M = 5,87 \%$ ($SD = 4,15$) bei einem Mindestwert von $3,67 \%$ und einem Maximalwert von $8,88 \%$. Der mediane Wert lag bei $MDN = 6,37 \%$.



Die durchschnittliche FMC betrug $M = -0,754\%$ ($SD = 4,04$) bei einem Mindestwert von $-3,19\%$ und einem Maximalwert von $1,41\%$. Indes lag der mediane Wert bei $MDN = -1,15\%$.

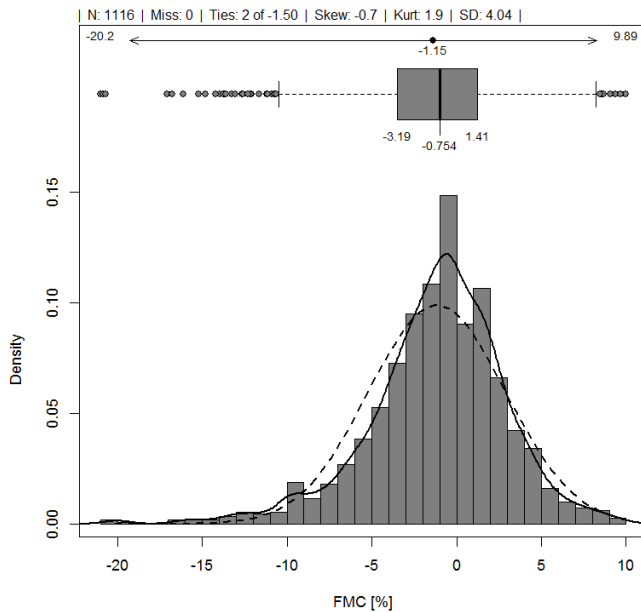


Abbildung 7: Verteilung der FMC in der Studienpopulation

Der durchschnittliche FMD-FMC-Wert betrug $M = 6,6\%$ ($SD = 4,76$) bei einem Mindestwert von $4,23\%$ und einem Maximalwert von $9,91\%$, während der mediane Wert bei $MDN = 7,52\%$ lag.

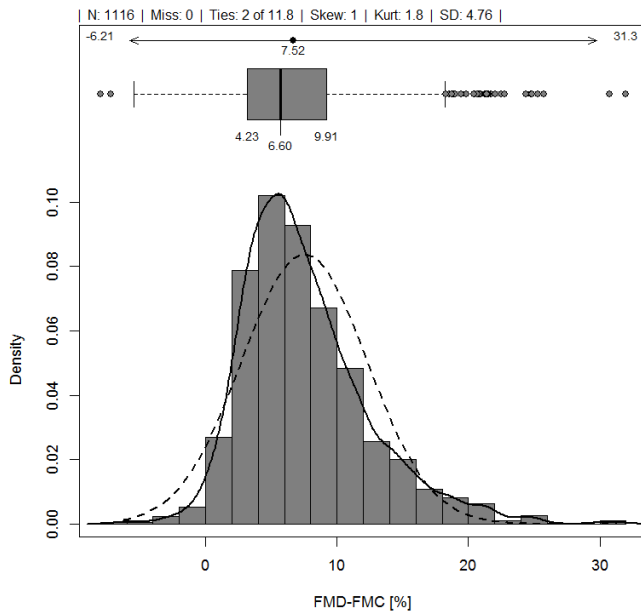


Abbildung 8: Verteilung der FMD-FMC-Werte in der Studienpopulation

4.1.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen

Im Rahmen der Studie wurden ferner Daten zu den kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen als sekundäre Endpunkte erhoben. Die Ergebnisse können der folgenden Tabelle entnommen werden.

Tabelle 5: Prozentuale Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen unter den Probanden

aHT	n = 1116	75,6 %
Diabetes mellitus	n = 1111	24,3 %
Rauchen	n = 1110	11,8 %
Adipositas	n = 1114	31,3 %
Dyslipidämie	n = 1114	77,4 %
Positive Familienanamnese bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse	n = 1115	25,6 %
MI	n = 1103	35,0 %
Apoplex	n = 1106	9,9 %
KHK	n = 1111	50,7 %
VHF	n = 1095	31,6 %
pAVK	n = 1102	7,3 %
TVT	n = 1095	10,1 %

4.1.3 Parameter der linksventrikulären Geometrie

Bei 34,4 % der Probanden ($n = 1080$) war eine Herzinsuffizienz nachweisbar, während eine HFpEF bei 7,5 % der Probanden ($n = 1065$) und eine HFrEF bei 22,9 % ($n = 1083$) ermittelt wurde. Eine LVH konnte bei 47,1 % der Studienteilnehmer ($n = 1103$) nachgewiesen werden.

Bezüglich der EF der Probanden konnte ein Mittelwert bei $M = 52,7 \%$ ($SD = 11,4$, $MDN = 50,1 \%$) ermittelt werden, wobei die niedrigste EF bei 43,4 % und die höchste EF bei 58,2 % lag.

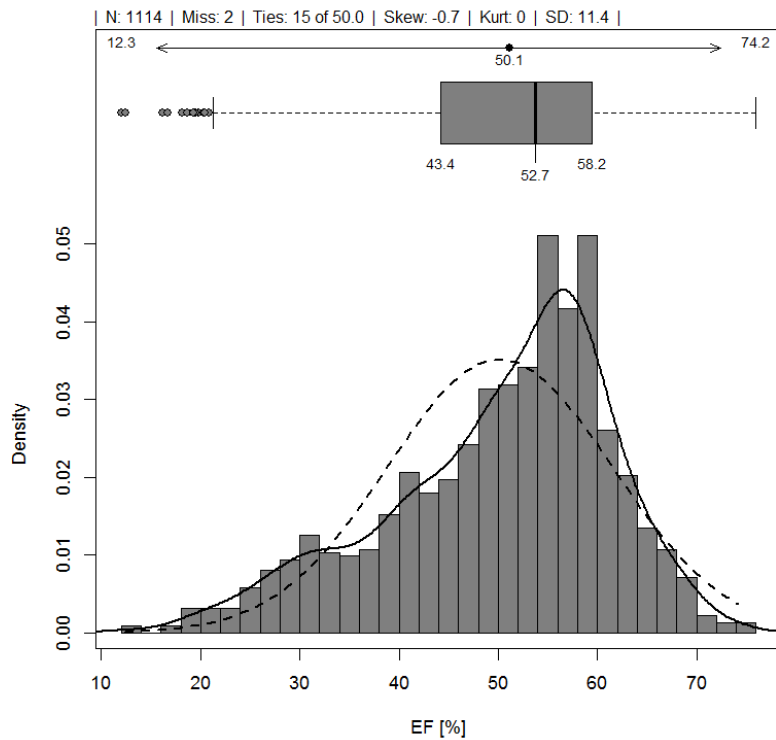


Abbildung 9: Verteilung der EF in der Studienpopulation

Der durchschnittliche E/E'-Wert betrug $M = 8,8$ ($SD = 5,98$) bei einem maximal gemessenen Wert von 12,4 und einem minimal gemessenen Wert von 6,74. Der Median lag bei $MDN = 10,6$.

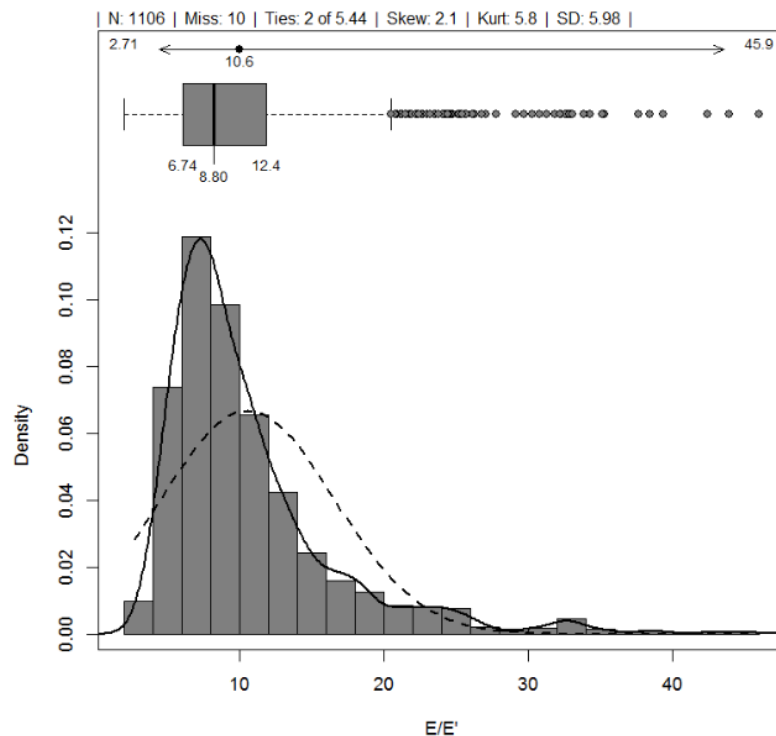


Abbildung 10: Verteilung des E/E'-Werts in der Studienpopulation

Die durchschnittliche LVM betrug $M = 200$ g ($SD = 76,9$). Dabei lag die maximale Masse bei 257 g, wobei eine minimale Masse von 161 g ermittelt wurde. Der Median betrug $MDN = 215$ g.

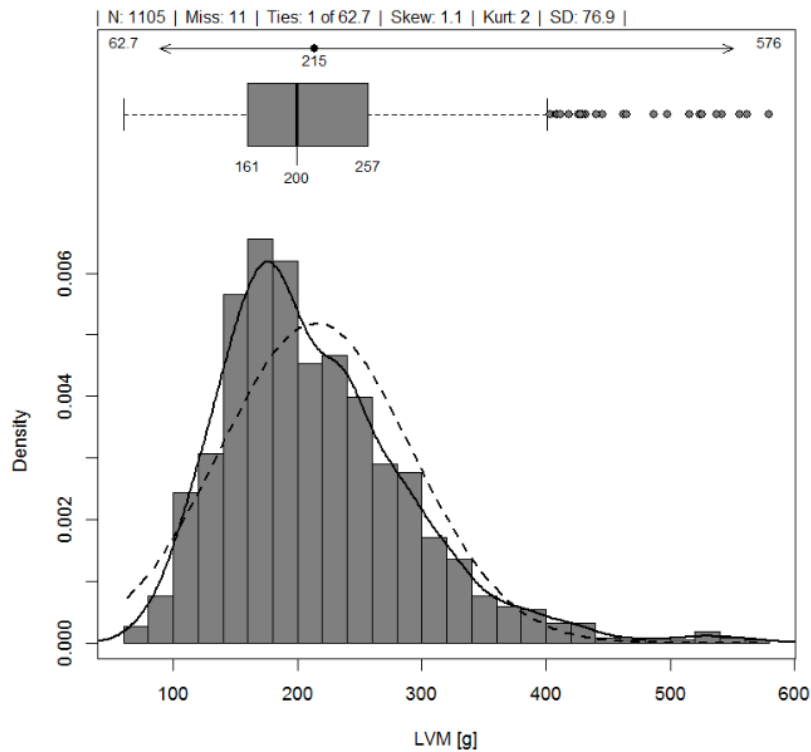


Abbildung 11: Verteilung der LVM [g] in der Studienpopulation

Die durchschnittliche RWT betrug $M = 0,382$ cm ($SD = 0,116$) bei einem Median von $MDN = 0,396$ cm. Der Maximalwert lag bei 0,46 cm und der Minimalwert betrug 0,317 cm.

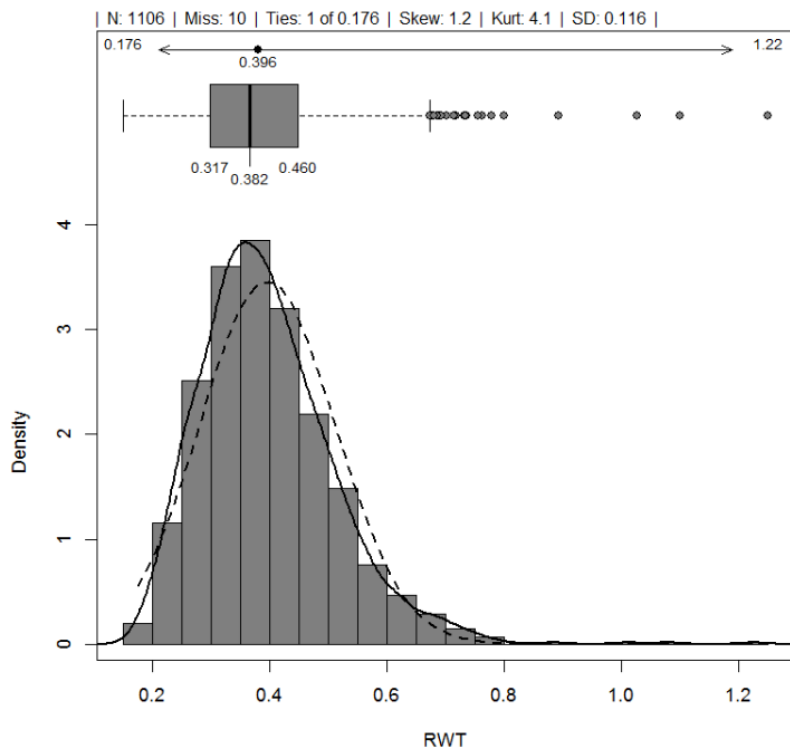


Abbildung 12: Verteilung der RWT [cm] in der Studienpopulation

Der Mittelwert des LVIDd betrug $M = 5,07$ mm ($SD = 0,832$) bei einem Maximalwert von $5,64$ mm, einem Minimalwert von $4,59$ mm und einem Median von $MDN = 5,16$ mm.

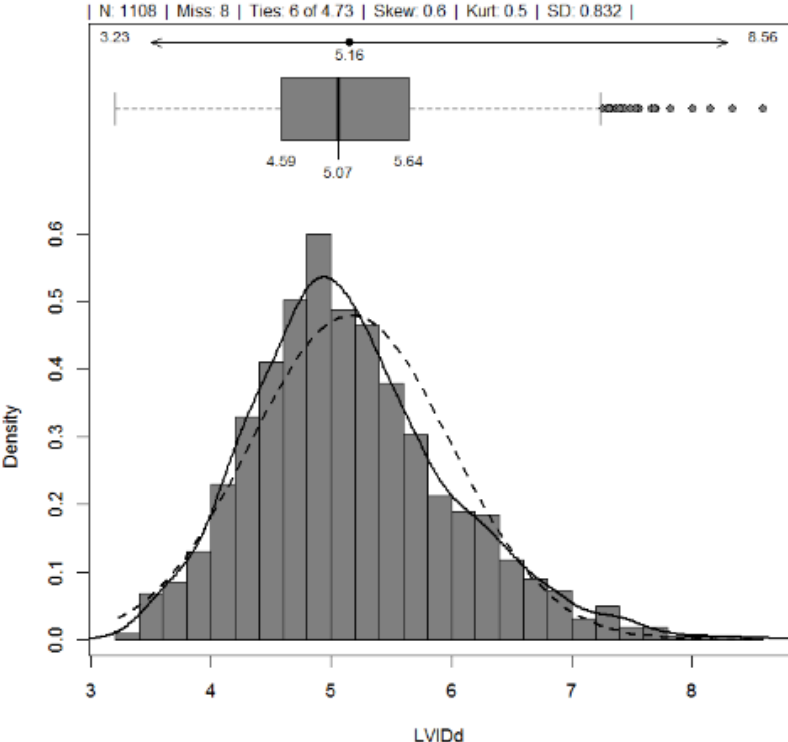


Abbildung 13: Verteilung des LVID [mm] in der Studienpopulation

4.2 Korrelation von Endothelfunktionsparametern und Parametern der linksventrikulären Geometrie mit der Geschlechterverteilung

Im Hinblick auf die Endothelfunktionsparameter, die Parameter der linksventrikulären Geometrie und die Geschlechterverteilung konnten schwache Korrelationen beobachtet werden. Unter Berücksichtigung der gesamten Stichprobe ($N = 1431$) besteht die stärkste positive Korrelation zwischen den Parametern FMC und E/E' ($\rho = 0,058$). Je stärker die FMC ausgeprägt ist, desto höher ist tendenziell auch der E/E'-Wert. Die stärkste Korrelation mit der FMD wurde hingegen bei der LVM ($\rho = -0,059$) nachgewiesen: Je niedriger die FMD ausfällt, desto höher ist die LVM. Bezüglich der FMD-FMC-Werte konnten bei allen Parametern der Herzgeometrie schwache Korrelation beobachtet werden. Der einzige positive Zusammenhang wurde im Zusammenhang mit dem LVIDd ($\rho = 0,0087$) nachgewiesen, während die stärkste negative Korrelation mit der RWT ($\rho = -0,045$) beobachtet wurde. Somit gilt, dass je höher die FMD-FMC-Werte sind, desto kleiner ist die RWT.

Overall:

	EF [%]	E/E'	RWT	LVM [g]	LVMI [g/m ^{2.7}]	LVIDd
FMD [%]	-0.020	0.019	-0.044	-0.059	-0.028	-0.013
FMC [%]	0.033	0.058	0.015	-0.022	0.021	-0.035
FMD-FMC [%]	-0.039	-0.031	-0.045	-0.034	-0.034	0.0087

Abbildung 14: Darstellung nach Spearman für die Gesamtstichprobe: Korrelation zwischen Endothelfunktionsparametern und Parametern der linksventrikulären Herzgeometrie

Auch bei einer Unterteilung der FMD-, FMC- und FMD-FMC-Werte in Bezug auf die Parameter der Herzgeometrie nach Geschlechtern konnten nur schwache Korrelationen festgestellt werden. Bei Männern besteht in Bezug auf die FMD die größte positive Korrelation mit dem LVIDd ($\rho = 0,043$) und die größte negative Korrelation mit der RWT ($\rho = -0,052$). Die ausgeprägteste positive Korrelation der FMC wurde im Hinblick auf die E/E'-Werte ($\rho = 0,035$) beobachtet. Bezüglich der FMD-FMC trat die stärkste positive Korrelation mit dem LVIDd ($\rho = 0,036$) auf, während die stärkste negative Korrelation bei der RWT ($\rho = -0,062$) festgestellt wurde.

Men:

	EF [%]	E/E'	RWT	LVM [g]	LVMI [g/m ^{2.7}]	LVIDd
FMD [%]	-0.039	-0.013	-0.052	0.0088	0.0010	0.043
FMC [%]	0.022	0.035	0.027	0.025	0.049	0.0015
FMD-FMC [%]	-0.059	-0.041	-0.062	-0.0012	-0.027	0.036

Abbildung 15: Darstellung nach Spearman für die männliche Studienpopulation: Korrelation zwischen Endothelfunktionsparametern und Parametern der linksventrikulären Herzgeometrie

Bei den weiblichen Probanden stieg bei höherer FMD die E/E'-Ratio am stärksten ($\rho = 0,037$), während die stärkste negative Korrelation mit der EF festgestellt wurde ($\rho = -0,14$). Bei der FMC wurde ebenfalls eine hohe positive Korrelation mit der E/E'-Ratio ($\rho = 0,10$) beobachtet. Die eher insignifikante, aber am stärksten ausgeprägte negative Korrelation bestand mit dem LVIDd ($\rho = -0,067$). In Bezug auf die FMD-FMC-Werte konnten kaum signifikante Korrelationen nachgewiesen werden – die a. e. positive Korrelation mit LVIDd ($\rho = 0,039$) und a. e. negative Korrelation mit EF ($\rho = -0,088$).

Women:

	EF [%]	E/E'	RWT	LVM [g]	LVMi [g/m ^{2.7}]	LVIDd
FMD [%]	-0.14	0.037	-0.033	0.0047	-0.015	0.0093
FMC [%]	0.0052	0.10	-0.023	-0.063	-0.018	-0.067
FMD-FMC [%]	-0.088	-0.049	-0.00075	0.033	-0.0016	0.039

Abbildung 16: Darstellung nach Spearman für die weibliche Studienpopulation: Korrelation zwischen Endothelfunktionsparametern und Parametern der linksventrikulären Herzgeometrie

4.3 Endothelfunktionsparameter im Zusammenhang mit Parametern der Herzgeometrie, kardiovaskulären Risikofaktoren und sekundären Endpunkten

In Bezug auf die Parameter der Endothelfunktion als abhängige Variable wurde lineare Regressionsmodelle erstellt. Aus den folgenden Tabellen geht hervor, dass schrittweise neue Variablen hinzugefügt wurden. So wurden in Modell 1 die abhängigen Variablen in Prozent in Beziehung zu den Parametern der Herzgeometrie sowie zu Alter und Geschlecht gesetzt, ehe in Modell 2 kardiovaskuläre Risikofaktoren, in Modell 3 kardiovaskuläre Ereignisse und Erkrankungen sowie in Modell 4 medikamentöse Herzinsuffizienztherapien ergänzt wurden. Im Übrigen werden im Folgenden ausschließlich signifikante Werte erwähnt.

4.3.1 Flow-mediated dilation im Zusammenhang mit Parametern der Herzgeometrie, kardiovaskulären Risikofaktoren und sekundären Endpunkten

Je mehr Variablen hinzugefügt wurden, desto größer wurde das R². Somit konnten im vierten Modell 5,4 % der Varianz der abhängigen Variable FMD erklärt werden. Der Zusammenhang zwischen den Variablen kann dementsprechend als schwach eingestuft werden. Beim Regressionskoeffizienten fiel auf, dass die Variable EF in jedem Modell negativ signifikant bei der FMD war. Ferner konnte das Geschlecht als signifikanter Einflussfaktor in Bezug auf die FMD ermittelt werden: So haben Frauen im Gegensatz zu Männern tendenziell eine höhere FMD. Die Dyslipidämie war nur in Modell 2 signifikant bei $\beta = 0,69$, $p < 0,05$. In Modell 4 zeigte sich der Effekt der Betablocker-Therapie als positiv signifikant bei $\beta = 0,074$, $p < 0,01$, während Calcium-Kanal-Blocker einen negativ signifikanten Einfluss auf die FMD bei $\beta = -1$, $p < 0,01$ hatten.

Tabelle 6: Lineare Regressionsanalyse von FMD in Zusammenhang mit Parametern der Herzgeometrie, kardiovaskulären Risikofaktoren und sekundären Endpunkten der Studie

FMD	Modell 1 N = 1397 R² = 0,027	Modell 2 N = 1374 R² = 0,033	Modell 3 N = 1289 R² = 0,039	Modell 4 N = 1289 R² = 0,054
EF	-0,28 (p < 0,05)	-0,31 (p < .05)	-0,29 (p < .05)	-0,2
E/E'	0,05	0,06	-0,0046	-0,031
LVMI	-0,16	0,22	-0,21	-0,16
RWT	-0,11	-0,099	-0,01	-0,082
Geschlecht (Frauen)	1,4 (p < 0,001)	1,5 (p < 0,001)	1,4 (p < 0,001)	1,4 (p < 0,001)
Alter	-0,099	-0,11	-0,081	-0,038
Hypertonie		-0,22	-0,18	-0,012
Diabetes		-0,013	0,037	0,13
Rauchen		-0,2	-0,038	-0,0061
Adipositas		0,44	0,46	0,48
Dyslipidämie		0,44	0,69 (p < 0,05)	0,61
Positive Familienanamnese auf MI/Apoplex		-0,45	-0,35	-0,38
MI			-0,29	0,17
Apoplex			0,049	0,037
KHK			-0,56	0,62
VHF			0,47	0,34
pAVK			-0,4	-0,4
TVT			-0,098	-0,091
Antihypertensiva				-0,054
Diuretika				-0,032
Betablocker				0,74 (p < 0,01)
Calcium-Kanal-Blocker				1 (p < 0,001)
RAAS-Blocker (ACE-Hemmer)				-0,14

Cholesterinsenker0,09

Es wurden weitere Modelle erstellt, in denen einzelne Variablen der Herzgeometrie auf die Kontrollvariablen bezogen wurden, während andere Variablen der Herzgeometrie nicht beachtet wurden, um den Einfluss der Geometrieparameter besser beurteilen zu können. Hierbei zeigten sich dieselben Variablen signifikant – nur bei den Modellen in dem E/E'-Ratio, dann LVMI, dann RWT in Bezug auf FMD gesetzt wurde eine zusätzliche Signifikanz bezüglich VHF dargestellt.

Tabelle 7: Lineare Regressionsanalyse der FMD im Zusammenhang mit der EF, den kardiovaskulären Risikofaktoren und den sekundären Endpunkten der Studie

FMD (%)	Modell 1	Modell 2	Modell 3	Modell 4
	N = 1428	N = 1402	N = 1317	N = 1317
	R² = 0,025	R² = 0,03	R² = 0,036	R² = 0,053
EF	-0,25 (p < 0,05)	-0,26 (p < 0,05)	-0,22	-0,15
Geschlecht (Frauen)	1,5 (p < 0,01)	1,5 (p < 0,01)	1,5 (p < 0,01)	1,4 (p < 0,0001)
Alter	-0,089	-0,1	-0,091	-0,044
Hypertonie		-0,27	-0,25	-0,045
Diabetes		-0,06	-0,049	0,054
Rauchen		-0,19	-0,045	-0,0096
Adipositas		0,31	0,34	0,41
Dyslipidämie		0,41	0,64 (p < 0,05)	0,56
Positive Familienanamnese auf MI/Apoplex		-0,45	-0,37	-0,4
MI			0,22	0,11
Apoplex			0,078	0,077
KHK			-0,49	-0,55
VHF			0,5	0,39
pAVK			-0,38	-0,4
TVT			-0,15	-0,15
Antihypertensiva				-0,045
Diuretika				-0,1
Betablocker				0,7 (p < 0,01)

Calcium-Kanal-Blocker	-1,1 (p < 0,01)
RAAS-Blocker (ACE-Hemmer)	-0,13
Cholesterinsenker	0,088

Tabelle 8: Lineare Regressionsanalyse der FMD im Zusammenhang mit der E/E'-Ratio, den kardiovaskulären Risikofaktoren und den sekundären Endpunkten der Studie

FMD (%)	Modell 1 N = 1415 R²= 0,02188	Modell 2 N = 1389 R² = 0,02709	Modell 3 N= 1303 R² = 0,03387	Modell 4 N = 1303 R² = 0,05216
E/E'	0,062	0,069	-0,01	-0,047
Geschlecht (Frauen)	1,3 (p < 0,001)	1,4 (p < 0,001)	1,4 (p < 0,001)	1,4 (p < 0,001)
Alter	-0,12	-0,14	-0,12	-0,054
Hypertonie		-0,32	-0,28	-0,05
Diabetes		-0,0065	0,035	0,12
Rauchen		-0,16	0,0037	0,017
Adipositas		0,3	0,32	0,38
Dyslipidämie		0,47	0,71 (p < 0,05)	0,63
Positive Familienanamnese auf MI/Apoplex		-0,46	-0,37	-0,4
MI			0,31	0,17
Apoplex			0,046	0,048
KHK			-0,54	-0,59
VHF			0,54	0,37
pAVK			-0,38	-0,39
TVT			-0,074	-0,085
Antihypertensiva				-0,1
Diuretika				0,056
Betablocker				0,74 (p < 0,01)
Calcium-Kanal-Blocker				-1,1 (p < 0,001)

RAAS-Blocker (ACE-Hemmer)	-0,13
Cholesterinsenker	0,064

Tabelle 9: Lineare Regressionsanalyse der FMD im Zusammenhang mit dem LVMI, den kardiovaskulären Risikofaktoren und den sekundären Endpunkten der Studie

FMD (%)	Modell 1 N = 1415 R² = 0,02093	Modell 2 N = 1392 R² = 0,02599	Modell 3 N = 1306 R² = 0,03328	Modell 4 N = 1306 R² = 0,05192
LVMI	-0,041	-0,075	-0,11	-0,12
Geschlecht (Frauen)	1,3 (p < 0,001)	1,4 (p < 0,001)	1,3(p < 0,001)	1,3 (p < 0,001)
Alter	-0,12	-0,11	-0,1	-0,052
Hypertonie		-0,36	-0,33	-0,091
Diabetes		0,013	0,028	0,099
Rauchen		-0,12	0,031	0,022
Adipositas		0,36	0,4	0,46
Dyslipidämie		0,44	0,65	0,56
Positive Familienanamnese auf MI/Apoplex		-0,41	-0,33	-0,37
MI			0,32	0,18
Apoplex			0,083	0,067
KHK			-0,51	-0,56
VHF			0,56 (p < 0,05)	0,38
pAVK			-0,36	-0,38
TVT			-0,15	-0,15
Antihypertensiva				-0,075
Diuretika				0,094
Betablocker				0,74
Calcium-Kanal-Blocker				-1,1
RAAS-Blocker (ACE-Hemmer)				-0,14

Cholesterinsenker	0,072
--------------------------	-------

Tabelle 10: Lineare Regressionsanalyse der FMD im Zusammenhang mit der RWT, den kardiovaskulären Risikofaktoren und den sekundären Endpunkten der Studie

FMD (%)	Modell 1 N = 1419 R² = 0,02332	Modell 2 N = 1393 R² = 0,02825	Modell 3 N = 1307 R² = 0,03526	Modell 4 N = 1307 R² = 0,05307
RWT	-0,19	-0,19	-0,19	-0,14
Geschlecht (Frauen)	1,4 (p < 0,001)	1,4 (p < 0,001)	1,4 (p < 0,001)	1,4 (p < 0,001)
Alter	-0,099	-0,1	-0,096	-0,048
Hypertonie		-0,31	-0,28	-0,058
Diabetes		-0,0095	0,0012	0,081
Rauchen		-0,11	0,044	0,037
Adipositas		0,33	0,35	0,41
Dyslipidämie		0,44	0,67 (p < 0,05)	0,58
Positive Familienanamnese auf MI/Apoplex		-0,42	-0,34	-0,38
MI			0,25	0,12
Apoplex			0,14	0,12
KHK			-0,5	-0,54
VHF			0,56 (p < 0,05)	0,39
pAVK			-0,36	-0,37
TVT			-0,17	-0,17
Antihypertensiva				-0,099
Diuretika				0,024
Betablocker				0,74
Calcium-Kanal-Blocker				-1,1
RAAS-Blocker (ACE-Hemmer)				-0,15
Cholesterinsenker				0,066

4.3.2 Flow-mediated constriction im Zusammenhang mit Parametern der Herzgeometrie, kardiovaskulären Risikofaktoren und sekundären Endpunkten

Dasselbe Prinzip wurde auf die FMC angewendet. Je mehr Variablen hinzugefügt wurden, desto größer war R^2 und dementsprechend konnten – ähnlich wie beim linearen Regressionsmodell zur FMD – in Modell 4 insgesamt 5,3 % der Varianz der abhängigen Variable FMC erklärt werden. So konnte ein schwacher Zusammenhang zwischen den Variablen festgestellt werden. In Bezug auf die FMC konnte bei wenigen Variablen ein signifikanter Effekt beobachtet werden, wobei sich das Alter in jedem Modell positiv signifikant ($p < 0,001$) auswirkte. Eine pAVK als kardiovaskuläres Ereignis hatte einen negativ signifikanten Einfluss auf die FMC mit $p < 0,01$ in Modell 3 und $p < 0,01$ in Modell 4. Calcium-Kanal-Blocker hatten indes einen positiv signifikanten Effekt auf die FMC ($p < 0,05$).

Tabelle 11: Lineare Regressionsanalyse der FMC im Zusammenhang mit den Parametern der Herzgeometrie, den kardiovaskulären Risikofaktoren und den sekundären Endpunkten der Studie

FMC	Modell 1 N = 1397 R² = 0,03111	Modell 2 N = 1374 R² = 0,03656	Modell 3 N = 1289 R² = 0,04628	Modell 4 N = 1289 R² = 0,053
EF	0,13	0,072	0,034	-0,011
E/E'	0,09	0,1	0,12	0,12
LVMI	0,15	0,091	0,024	-0,023
RWT	-0,028	-0,014	-0,00047	0,0013
Geschlecht	0,41	0,42	0,33	0,31
Alter	0,62 ($p < 0,001$)	0,55 ($p < 0,001$)	0,64 ($p < 0,001$)	0,63 ($p < 0,001$)
Hypertonie		0,32	0,38	0,22
Diabetes		0,16	0,21	0,14
Rauchen		-0,64	-0,46	-0,48
Adipositas		0,17	0,33	0,26
Dyslipidämie		0,11	0,17	0,17
Positive Familienanamnese auf MI/Apoplex		-0,15	-0,16	-0,16
MI			0,4	0,43
Apoplex			-0,13	-0,16
KHK			-0,45	-0,47
VHF			-0,27	-0,29

pAVK	-1,2 (p < 0,01)	-1,3 (p < 0,01)
TVT	-0,41	-0,36
Antihypertensiva		0,63
Diuretika		0,012
Betablocker		0,36
Calcium-Kanal-Blocker		0,7 (p < 0,05)
RAAS-Blocker (ACE-Hemmer)		0,087
Cholesterinsenker		-0,082

Weiterhin wurden – wie beim Vergleich mit der FMD – dieselben Modelle mit erstellt, in denen nur eine einzelne Variable der Herzgeometrie einbezogen wurde. Hierbei erwiesen sich dieselben Variablen als signifikant. Nur im Modell mit der Variable E/E' konnte das Rauchen als negativ signifikant ($\beta = -0,68$, $p < 0,05$) ermittelt werden. In dem Modell mit der Variable LVMI wurde überdies das Geschlecht als positiv signifikantes Merkmal ($\beta = 0,48$, $p < 0,05$) identifiziert.

Tabelle 12: Lineare Regressionsanalyse der FMC im Zusammenhang mit der EF, den kardiovaskulären Risikofaktoren und den sekundären Endpunkten der Studie

FMC (%)	Modell 1 N = 1428 R² = 0,03032	Modell 2 N = 1402 R² = 0,03624	Modell 3 N = 1317 R² = 0,04541	Modell 4 N = 1317 R² = 0,05268
EF	0,044	-0,0019	-0,0099	-0,033
Geschlecht (Frauen)	0,41	0,45	0,39	0,37
Alter	0,65 (p < 0,001)	0,58 (p < 0,001)	0,67 (p < 0,001)	0,66 (p < 0,001)
Hypertonie		0,37	0,42	0,24
Diabetes		0,16	0,21	0,15
Rauchen		-0,64	-0,45	-0,47
Adipositas		0,17	0,29	0,2
Dyslipidämie		0,13	0,17	0,22
Positive Familienanamnese auf MI/Apoplex		-0,15	-0,17	-0,17

MI	0,4	0,4
Apoplex	-0,081	-0,1
KHK	-0,39	-0,4
VHF	-0,21	-0,22
pAVK	-1,2 (p < 0,01)	-1,2 (p < 0,01)
TVT	-0,41	-0,35
Antihypertensiva		0,67
Diuretika		-0,031
Betablocker		0,42
Calcium-Kanal-Blocker		0,62 (p < 0,05)
RAAS-Blocker (ACE-Hemmer)		0,18
Cholesterinsenker		-0,17

Tabelle 13: Lineare Regressionsanalyse der FMC im Zusammenhang mit der E/E'-Ratio, den kardiovaskulären Risikofaktoren und den sekundären Endpunkten der Studie

FMC (%)	Modell 1 N = 1415 R² = 0,03098	Modell 2 N = 1389 R² = 0,03738	Modell 3 N = 1303 R² = 0,04655	Modell 4 N = 1303 R² = 0,05365
E/E'	0,1	0,12	0,12	0,12
Geschlecht (Frauen)	0,42	0,42	0,35	0,32
Alter	0,64 (p < 0,001)	0,56 (p < 0,001)	0,65 (p < 0,001)	0,63 (p < 0,001)
Hypertonie		0,38	0,42	0,25
Diabetes		0,13	0,18	0,12
Rauchen		-0,68 (p < 0,05)	-0,49	-0,5
Adipositas		0,17	0,29	0,2
Dyslipidämie		0,11	0,15	0,19
Positive Familienanamnese auf MI/Apoplex		-0,19	-0,21	-0,21

MI	0,37	0,4
Apoplex	-0,11	-0,13
KHK	-0,38	-0,4
VHF	-0,25	-0,26
pAVK	-1,2 (p < 0,01)	-1,3 (p < 0,01)
TVT	-0,37	-0,3
Antihypertensiva		0,66
Diuretika		-0,022
Betablocker		0,4
Calcium-Kanal-Blocker		0,64 (p < 0,05)
RAAS-Blocker (ACE-Hemmer)		-0,12
Cholesterinsenker		-0,14

Tabelle 14: Lineare Regressionsanalyse der FMC im Zusammenhang mit dem LVMI, den kardiovaskulären Risikofaktoren und den sekundären Endpunkten der Studie

FMC (%)	Modell 1 N = 1415 R² = 0,03042	Modell 2 N = 1392 R² = 0,03614	Modell 3 N = 1306 R² = 0,04573	Modell 4 N = 1306 R² = 0,05309
LVMI	0,13	0,1	0,057	0,028
Geschlecht (Frauen)	0,48 (p < 0,05)	0,47	0,38	0,35
Alter	0,64 (p < 0,001)	0,58 (p < 0,001)	0,67 (p < 0,001)	0,66 (p < 0,001)
Hypertonie		0,34	0,38	0,21
Diabetes		0,16	0,22	0,17
Rauchen		-0,63	-0,43	-0,44
Adipositas		0,16	0,32	0,23
Dyslipidämie		0,14	0,19	0,21
Positive Familienanamnese auf MI/Apoplex		-0,13	-0,13	-0,13
MI			0,4	0,43

Apoplex	-0,11	-0,13
KHK	-0,43	-0,45
VHF	-0,25	-0,26
pAVK	-1,2	-1,2 (p < 0,01)
TVT	-0,46	-0,4
Antihypertensiva		0,62
Diuretika		0,00087
Betablocker		0,39
Calcium-Kanal-Blocker		0,67 (p < 0,05)
RAAS-Blocker (ACE-Hemmer)		0,12
Cholesterinsenker		-0,11

Tabelle 15: Lineare Regressionsanalyse der FMC im Zusammenhang mit der RWT, den kardiovaskulären Risikofaktoren und den sekundären Endpunkten der Studie

FMC (%)	Modell 1 N = 1419 R² = 0,02987	Modell 2 N = 1393 R² = 0,03592	Modell 3 N = 1307 R² = 0,04569	Modell 4 N = 1307 R² = 0,05313
RWT	0,0053	-0,0015	0,39	-0,016
Geschlecht (Frauen)	0,44	0,45	0,67	0,37
Alter	0,65 (p < 0,001)	0,58 (p < 0,001)	0,67 (p < 0,001)	0,66 (p < 0,001)
Hypertonie		0,35	0,39	0,22
Diabetes		0,17	0,22	0,16
Rauchen		-0,63	-0,43	-0,44
Adipositas		0,2	0,33	0,23
Dyslipidämie		0,15	0,19	0,22
Positive Familienanamnese auf MI/Apoplex		-0,13	-0,14	-0,14
MI			0,39	0,41
Apoplex			-0,055	-0,078

KHK	-0,4	-0,42
VHF	-0,23	-0,24
pAVK	-1,2 (p < 0,01)	-1,2 (p < 0,01)
TVT	-0,47	-0,41
Antihypertensiva		0,61
Diuretika		0,031
Betablocker		0,39
Calcium-Kanal-Blocker		0,67 (p < 0,05)
RAAS-Blocker (ACE-Hemmer)		0,13
Cholesterinsenker		-0,12

4.3.3 FMD-FMC im Zusammenhang mit Parametern der Herzgeometrie, kardiovaskulären Risikofaktoren und sekundären Endpunkten

Die gleiche Modelleinteilung bezüglich der Variablen wurde für die FMD-FMC-Variable vorgenommen. Je mehr Variablen hinzugefügt wurden, desto größer wurde R^2 und im vierten Modell 4 konnten 7,8 % der Varianz der abhängigen Variable FMD-FMC erklärt werden. Obwohl bei der FMD-FMC-Variable der stärkste Zusammenhang zwischen den Variablen beobachtet wurde, handelt es sich dennoch um eine schwache Verknüpfung. Im Gegensatz zur FMC und zur FMD als abhängige Variablen wurden indes mehr signifikante Effekte von unabhängigen Variablen beobachtet. In allen Modellen hatte die EF einen negativ signifikanten Effekt. Beim LVMI wurde ebenfalls ein negativ signifikanter Effekt festgestellt, wobei dies nur in den Modellen 1 und 2 der Fall war. Das Geschlecht war in allen Modellen ähnlich positiv signifikant, während die höchste negative Signifikanz über alle Modelle hinweg beim Alter beobachtet wurde ($p < 0,001$). Ein positiv signifikanter Effekt konnte in den Modelle 2 und 3 im Zusammenhang mit VHF verzeichnet werden, während ein negativ signifikanter Effekt von Calcium-Kanal-Blockern auf die Variable FMD-FMC ($p < 0,001$) beobachtet wurde.

Tabelle 16: Lineare Regressionsanalyse der Variable FMD-FMC im Zusammenhang mit den Parametern der Herzgeometrie, den kardiovaskulären Risikofaktoren und den sekundären Endpunkten der Studie

FMD-FMC (%)	Modell 1 N = 1397 $R^2 = 0,04077$	Modell 2 N = 1374 $R^2 = 0,04643$	Modell 3 N = 1289 $R^2 = 0,05511$	Modell 4 N = 1289 $R^2 = 0,07804$
EF	-0,41 (p < 0,01)	-0,38 (p < 0,05)	-0,32 (p < 0,05)	-1,9
E/E'	-0,043	-0,044	-0,13	-0,14
LVMI	-0,31 (p < 0,05)	-0,31 (p < 0,05)	-0,24	-0,14
RWT	-0,079	-0,085	-0,1	-0,083

Geschlecht	1,0 (p < 0,001)	1,1 (p < 0,001)	1,1 (p < 0,001)	1,1 (p < 0,001)
Alter	-0,72 (p < 0,001)	-0,66 (p < 0,001)	-0,73 (p < 0,001)	-0,67 (p < 0,001)
Hypertonie		-0,55	-0,56	-0,24
Diabetes		0,15	-0,17	-0,012
Rauchen		0,44	0,42	-0,47
Adipositas		0,26	0,13	0,22
Dyslipidämie		0,33	0,53	0,43
Positive Familienanamnese auf MI/Apoplex		-0,29	-0,19	-0,22
MI			-0,12	-0,26
Apoplex			0,18	0,19
KHK			-0,11	-0,15
VHF			0,74 (p < 0,05)	0,64 (p < 0,05)
pAVK			0,84	0,87
TVT			0,31	0,27
Antihypertensiva				-0,68
Diuretika				-0,044
Betablocker				0,38
Calcium-Kanal-Blocker				-1,7 (p < 0,001)
RAAS-Blocker (ACE-Hemmer)				-0,23
Cholesterinsenker				0,17

Zur Darstellung der linearen Regression in Bezug auf die Variable FMD-FMC wurden die Variablen der Herzgeometrie ebenfalls einzeln gemessen, wobei dieselben Variablen als signifikant identifiziert wurden. Zusätzlich zeigte sich bei der Darstellung von nur EF als Komponente der Herzgeometrie diese als negativ signifikant in Modell 1 ($\beta = -0,29$, $p < 0,05$) und in Modell 2 ($\beta = -0,26$, $p < 0,05$). Weiterhin erwies sich Hypertonie in allen Darstellungen als negativ signifikant in Bezug auf die Variable FMD-FMC in den Modellen 1 und 2. Der LVMI war hingegen nicht signifikant.

Tabelle 17: Lineare Regressionsanalyse der FMD-FMC im Zusammenhang mit der EF, den kardiovaskulären Risikofaktoren und den sekundären Endpunkten der Studie

FMD-FMC (%)	Modell 1 N = 1428 R² = 0,03666	Modell 2 N = 1402 R² = 0,04233	Modell 3 N = 1317 R² = 0,05122	Modell 4 N = 1317 R² = 0,0753
EF	-0,29 (p < 0,05)	-0,26 (p < 0,05)	-0,21	-0,11
Geschlecht (Frauen)	1,1 (p < 0,001)	1,1 (p < 0,001)	1,1 (p < 0,05)	1,1 (p < 0,001)
Alter	-0,74 (p < 0,001)	-0,68 (p < 0,001)	-0,76 (p < 0,001)	-0,7 (p < 0,001)
Hypertonie		-0,64 (p < 0,05)	-0,67 (p < 0,05)	-0,29
Diabetes		-0,22	-0,26	-0,096
Rauchen		0,45	0,41	0,46
Adipositas		0,14	0,048	0,21
Dyslipidämie		0,28	0,47	0,34
Positive Familienanamnese auf MI/Apoplex		-0,3	-0,2	-0,23
MI			-0,17	-0,3
Apoplex			0,16	0,18
KHK			-0,1	-0,15
VHF			0,7 (p < 0,05)	0,61 (p < 0,05)
pAVK			0,82	0,82
TVT			0,26	0,2
Antihypertensiva				-0,72
Diuretika				-0,069
Betablocker				0,28
Calcium-Kanal-Blocker				-1,7 (p < 0,001)

RAAS-Blocker (ACE-Hemmer)	-0,31
Cholesterinsenker	0,26

Tabelle 18: Lineare Regressionsanalyse der FMD-FMC im Zusammenhang mit der E/E'-Ratio, den kardiovaskulären Risikofaktoren und den sekundären Endpunkten der Studie

FMD-FMC (%)	Modell 1 N = 1415 R² = 0,03369	Modell 2 N = 1389 R² = 0,04029	Modell 3 N = 1303 R² = 0,05101	Modell 4 N = 1303 R² = 0,07639
E/E'	-0,038	-0,047	-0,13	-0,17
Geschlecht (Frauen)	0,93 (p < 0,001)	0,98 (p < 0,001)	1 (p < 0,001)	1,1 (p < 0,001)
Alter	-0,76 (p < 0,001)	-0,7 (p < 0,001)	-0,76 (p < 0,001)	-0,69 (p < 0,001)
Hypertonie		-0,7 (p < 0,05)	-0,71 (p < 0,05)	-0,3
Diabetes		-0,14	-0,14	0,00035
Rauchen		0,53	0,5	0,52
Adipositas		0,13	0,032	0,18
Dyslipidämie		0,36	0,56	0,44
Positive Familienanamnese auf MI/Apoplex		-0,27	-0,16	-0,2
MI			-0,061	-0,22
Apoplex			0,15	0,18
KHK			-0,16	-0,19
VHF			0,79 (p < 0,01)	0,63 (p < 0,05)
pAVK			0,86	0,86
TVT			0,29	0,22
Antihypertensiva				-0,76
Diuretika				0,078
Betablocker				0,34
Calcium-Kanal-Blocker				-1,8 (p < 0,001)
RAAS-Blocker (ACE-Hemmer)				-0,25

Cholesterinsenker	0,2
--------------------------	-----

Tabelle 19: Lineare Regressionsanalyse der FMD-FMC im Zusammenhang mit dem LVMI, den kardiovaskulären Risikofaktoren und den sekundären Endpunkten der Studie

FMD-FMC (%)	Modell 1 N = 1415 R² = 0,03375	Modell 2 N = 1392 R² = 0,04033	Modell 3 N = 1306 R² = 0,05055	Modell 4 N = 1306 R² = 0,07665
LVMI	-0,18	-0,18	-0,17	-0,15
Geschlecht (Frauen)	0,84 (p < 0,01)	0,9 (p < 0,01)	0,93 (p < 0,01)	0,97 (p < 0,01)
Alter	-0,76 (p < 0,001)	-0,69 (p < 0,001)	-0,77 (p < 0,001)	-0,71 (p < 0,001)
Hypertonie		-0,07 (p < 0,05)	-0,71 (p < 0,05)	-0,3
Diabetes		-0,15	-0,19	-0,067
Rauchen		0,51	0,46	0,46
Adipositas		0,19	0,088	0,23
Dyslipidämie		0,3	0,46	0,34
Positive Familienanamnese auf MI/Apoplex		-0,28	-0,19	-0,24
MI			-0,078	-0,25
Apoplex			0,19	0,2
KHK			-0,083	-0,1
VHF			0,81 (p < 0,01)	0,63 (p < 0,05)
pAVK			0,85	0,85
TVT			0,31	0,25
Antihypertensiva				-0,7
Diuretika				0,086
Betablocker				0,35
Calcium-Kanal-Blocker				-1,8 (p < 0,001)
RAAS-Blocker (ACE-Hemmer)				-0,26
Cholesterinsenker				0,19

Tabelle 20: Lineare Regressionsanalyse der FMD-FMC im Zusammenhang mit der RWT, den kardiovaskulären Risikofaktoren und den sekundären Endpunkten der Studie

FMD-FMC (%)	Modell 1 N = 1419 R² = 0,03425	Modell 2 N = 1393 R² = 0,04054	Modell 3 N = 1307 R² = 0,05085	Modell 4 N = 1307 R² = 0,07651
RWT	-0,19	-0,19	-0,18	-0,12
Geschlecht (Frauen)	0,91 (p < 0,01)	0,96 (p < 0,001)	0,97 (p < 0,01)	1 (p < 0,01)
Alter	-0,75 (p < 0,001)	-0,68 (p < 0,001)	-0,77 (p < 0,001)	-0,7 (p < 0,001)
Hypertonie		-0,67 (p < 0,05)	-0,68 (p < 0,05)	-0,28
Diabetes		-0,18	-0,22	-0,08
Rauchen		0,52	0,47	0,48
Adipositas		0,13	0,021	0,18
Dyslipidämie		0,29	0,48	0,37
Positive Familienanamnese auf MI/Apoplex		-0,3	-0,2	-0,24
MI			-0,14	-0,29
Apoplex			0,2	0,2
KHK			-0,096	-0,12
VHF			0,78 (p < 0,01)	0,63 (p < 0,05)
pAVK			0,87	0,86
TVT			0,3	0,25
Antihypertensiva				-0,71
Diuretika				-0,0072
Betablocker				0,33
Calcium-Kanal-Blocker				-1,8 (p < 0,001)
RAAS-Blocker (ACE-Hemmer)				-0,28
Cholesterinsenker				-0,18

5 Ergebnisdiskussion

5.1 Merkmale der Studienpopulation

Es wurde der Zusammenhang zwischen der Endothelfunktion und Parametern der linksventrikulären Funktion untersucht. Hierbei wurden Daten von etwa 1400 Probanden im Rahmen der MyoVasc-Studie der Universitätsmedizin Mainz. So konnten im Rahmen der epidemiologischen, prospektiven MyoVasc-Studie 3289 Personen bis Oktober 2019 bezüglich multipler kardialer Faktoren untersucht werden.

In der untersuchten Studienpopulation lag die Altersspanne bei 59 bis 67 Jahren, wobei der Median bei 65,7 Jahren lag. Laut dem Statistischen Bundesamt befanden sich in den letzten Jahren knapp über 20 % der deutschen Bevölkerung in der Altersgruppe der 60- bis 80-Jährigen. (229) Die Altersverteilung in der Studienpopulation ähnelt zudem der Altersverteilung in anderen Studien zur Herzinsuffizienz. (230) (23)

Exponentiell zum Alter steigt das Risiko, an einer Krankheit, die durch Atherosklerose verursacht wird, zu versterben. (3) Ebenso nimmt die linksventrikuläre Wanddicke gemäß Gerstenblith et al. mit steigendem Alter zu. (50,231) Im Rahmen der ‚Framingham Heart‘-Studie konnte ferner gezeigt werden, dass die LVM bei Personen ohne kardiovaskuläre Erkrankungen unverändert blieb, während die RWT umso höher war, je älter die Probanden waren. (232) So konnte im Zuge einer Studie von Benjamin et al. beobachtet werden, dass die Vergrößerung des Gefäßdurchmessers am stärksten mit dem Alter, dem Geschlecht und einem erhöhten BMI zusammenhing. (119) Indes wurden Menschen über 84 Jahre aus der MyoVasc-Studie ausgeschlossen, sodass die Relation zwischen dem Alter und einer Herzinsuffizienz bzw. einer Endotheldysfunktion nur eingeschränkt abgebildet werden kann.

Es wurden deutlich mehr Männer (74,2 %) als Frauen 25,8 % untersucht. Weiterhin wurden die Zusammenhänge zwischen der Endothelfunktion, der Ventrikelgeometrie und den kardiovaskulären Risikofaktoren nicht geschlechtergetrennt analysiert, wengleich das Alter als zusätzliche Variable einbezogen wurde.

Es konnte in Studien nachgewiesen werden, dass die LVM bei Männern höher ist als bei Frauen. (233) Weiterhin ist bei postmenopausalen Frauen die Prävalenz der linksventrikulären Hypertrophie höher als bei gleichaltrigen Männern. (234) Auch die Korrelation von kardiovaskulären Risikofaktoren mit einer Herzinsuffizienz scheint geschlechterspezifisch unterschiedlich zu sein. So ist laut de Simone et al. der Einfluss von Adipositas und aHT auf die LVM bei Frauen deutlich stärker als bei Männern. (235) Ferner verfügen Männer über eine höhere Prävalenz einer aHT. (236) Auch unterscheiden sich die Geschlechter bezüglich der Endothelparameter. Im Rahmen der Gutenberg-Gesundheits-Studie (GHS) wurden bei Frauen im Gegensatz zu Männern im gleichen KHK-Stadium deutlich höhere FMD-Werte beobachtet. Dieser Studiengruppe zufolge ist ein objektiver Vergleich der FMD nur zwischen Patienten mit der gleichen Größe der A. brachialis möglich. (237) Dies wird auf eine stärkere Reaktion des Endothels bei den tendenziell kleineren Gefäßen von Frauen durch eine verstärkte Scherspannung zurückgeführt, wodurch es zu einer erhöhten FMD bei Frauen kommt. (238) Zudem bestehen Zusammenhänge zwischen postmenopausalen hormonellen Veränderungen und der Endothelfunktion im Form einer Reduktion der FMD. (239)

In der Studienpopulation lag ein deutlich erhöhter BMI der Patienten bei einer Verteilung von 25 kg/m² bis 30,9 kg/m² vor und bei 31,3 % der Patienten bestand eine

Adipositas. Laut RKI sind 54,0% der erwachsenen Personen in Deutschland von Übergewicht betroffen (BMI > 25 kg/m²). (240) Eine Erhöhung des BMI über den Normalbereich hat sich laut Pandey et al. als erhöhtes Risiko für jede Art von Herzinsuffizienz herausgestellt. (241) Überdies ist der BMI laut de Simone et al. ein sicherer Prädiktor für eine erhöhte LVM. (235) Im Rahmen weiterer Herzinsuffizienzstudien wurden bei adipösen Patienten – auch ohne Auftreten anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren – eine pathologische LVM, RWT und Ventrikelgröße beobachtet. (242–244) So wurde in einer Studie aus dem Jahr 1992 eine erhöhte LVM bei normotensiven adipösen Probanden im Gegensatz zu normotensiven normalgewichtigen Probanden festgestellt. (245) Bei adipösen Personen konnte gehäuft eine konzentrische Hypertrophie des Herzens nachgewiesen werden, was auf das gehäufte Auftreten von Adipositas in Kombination mit aHT zurückgeführt wurde. (246,247) Als Ursache der Korrelation von Übergewicht und Herzinsuffizienz wird vermutet, dass bei adipösen Personen eine erhöhte kardiale Auswurfmenge vorliegt, was wiederum durch die erhöhte Volumenlast zu einer Dilatation der Ventrikel führt. (248,249) Zudem konnte eine ausgeprägte Assoziation von Adipositas mit aHT nachgewiesen werden. (246,247)

In der Studienpopulation lag bei etwa der Viertel der Probanden eine aHT vor, was der Prävalenz der aHT gemäß der GHS entspricht (250) So wird eine aHT als bedeutsamster kardiovaskulärer Risikofaktor bezeichnet (21,22), die mit weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren wie dem Alter korreliert. (23) Außerdem steigt bei der Kombination einer aHT mit Adipositas das Risiko für eine Herzinsuffizienz (251,252) Laut Devereux et al. ist eine aHT für ein Viertel der Fälle einer erhöhten LVM ursächlich. (253) Die Höhe des systolischen Blutdrucks korreliert mit der endothelialen Dysfunktion. (254)

Weiterhin wurde eine hohe Prävalenz von Dyslipidämie bei 77,4 % der Probanden beobachtet. Eine Dyslipidämie ist ein bedeutsamer kardiovaskulärer Risikofaktor, der vor allem Koronararterien betrifft. (29–32) Dabei ist eine Dyslipidämie ein Bestandteil des metabolischen Syndroms. So konnte gezeigt werden, dass die kardiale Struktur durch das metabolische Syndrom als unabhängige Variable verändert wird. Zudem hängt eine Dyslipidämie mit einer erhöhten LVM und RWT sowie einer gesteigerten Prävalenz einer LVH zusammen. (255)

Knapp ein Viertel der Studienpopulation litt an Diabetes mellitus (24,3 %). Als Bestandteil des metabolischen Syndroms ist die Erkrankung ein kardiovaskulärer Risikofaktor sowie ein Risikofaktor für Veränderungen der kardialen Struktur mit erhöhter Prävalenz einer kardialen Hypertrophie. (256) Studien zufolge stellt Diabetes mellitus ferner einen Risikofaktor für die Prävalenz einer LVH und einer KHK dar. (257,258)

5.2 Korrelation zwischen Endothelfunktionsparametern und Parametern der linksventrikulären Geometrie

Anhand der Darstellung nach Spearman konnten schwache Korrelationen zwischen den Endothelfunktionsparametern und den Parametern der linksventrikulären Geometrie beobachtet werden. In Bezug auf die FMD wurde die stärkste Korrelation mit der LVM ($\rho = -0,059$) beobachtet: je niedriger die FMD, desto höher die LVM. Bei Männern bestand in Bezug auf die FMD die stärkste positive Korrelation mit dem LVIDd ($\rho = 0,043$) und die stärkste negative Korrelation mit der RWT ($\rho = -0,052$). Im Gegensatz dazu stieg bei den weiblichen Probanden der E/E'-Wert bei höherer FMD

am stärksten ($\rho = 0,037$), während der stärkste negative Zusammenhang mit der EF ($\rho = -0,14$) bestand.

In der Gesamtpopulation konnte die stärkste Korrelation zwischen den Parametern FMC und E/E' ($\rho = 0,058$) beobachtet werden. Darauf folgt, dass je höher die FMC ausgeprägt ist, desto höher ist tendenziell auch der E/E'-Wert. Auch bei Männern lag die ausgeprägteste positive Korrelation mit dem E/E'-Parameter vor ($\rho = 0,035$). Bei der weiblichen Studienpopulation wurde ebenfalls eine – im Gesamtkontext hohe – positive Korrelation mit dem E/E'-Wert ($\rho = 0,10$) deutlich.

Bezüglich der Variable FMD-FMC konnten stets nur schwache Zusammenhänge nachgewiesen werden. Der einzige positive Zusammenhang bestand mit dem LVIDd ($\rho = 0,0087$), während die stärkste negative Korrelation mit der RWT ($\rho = -0,045$) beobachtet wurde. Somit gilt, dass je niedriger die Variable FMD-FMC ausgeprägt ist, desto höher ist die RWT. Gleiches galt für die männlichen Studienteilnehmer (LVIDd $\rho = 0,036$; RWT $\rho = -0,062$), wohingegen bei den weiblichen Studienteilnehmern kaum signifikante Korrelationen. Am ehesten zu nennen sind die positive Korrelation mit dem LVIDd ($\rho = 0,039$) und die negative Korrelation mit der EF ($\rho = -0,088$).

Ferner wurde beobachtet, dass bei Männern die LVM um 19 g bis 25 g höher war als bei Frauen. (233)

Die Studienlage zu Korrelation zwischen der Endothelfunktion und der Herzgeometrie ist unzureichend, weshalb ein Vergleich mit anderen Studienpopulationen nicht möglich ist. Vorliegend wird daher angenommen, dass die Korrelationen zwischen der Endothelfunktion und den Herzgeometrieparametern gering ausgeprägt sind.

5.3 Zusammenhang zwischen Endothelfunktionsparametern und Parametern der Herzgeometrie, kardiovaskulären Risikofaktoren und sekundären Endpunkten

Der Zusammenhang zwischen den Variablen wird angesichts der R^2 -Werte ($R^2 = 5,4$ % (FMD), $R^2 = 5,3$ % (FMC) und $R^2 = 7,8$ % (FMD-FMC) als schwach eingestuft.

FMD

In mehreren Studien wurden FMD-Werte zwischen 5 und 7 % bei gesunden Probanden nachgewiesen, während die FMD unter pathologischen Bedingungen bis auf null sank. (136, 137)

Bei der Betrachtung des Regressionskoeffizienten fiel auf, dass in jedem Modell die Variable EF negativ signifikant in Bezug auf die FMD war. Hasegawa et al. zeigten, dass eine reduzierte FMD mit einer erhöhten LVM assoziiert ist. (259) Dies konnte in unserem linearen Regressionsmodell nicht nachgewiesen werden. Bezüglich des Zusammenhangs zwischen einer Endotheldysfunktion und den Herzgeometrieparametern gibt es nur wenige Studien, weshalb kein Vergleich gezogen werden kann.

Zudem erwies sich das Geschlecht als signifikanter Einflussfaktor auf die FMD. So haben Frauen im Gegensatz zu Männern tendenziell eine höhere FMD. Dies deckt sich mit Untersuchungen der GHS. (250) So wird angenommen, dass in den kleineren Gefäßen der Frauen die Scherspannung durch die postischämische Hyperämie stärker ausgeprägt ist als in den größeren Gefäßen der Männer. (238) Auch der Hormonhaushalt spielt bei Frauen im höheren Alter eine Rolle. So ist die endotheliale

Dysfunktion bei postmenopausalen Frauen erhöht. Ferner konnten Akman et al. nachweisen, dass die FMD als Marker der Endothelfunktion durch die Einnahme von Östrogenrezeptormodulatoren verbessert wird. (239)

Die Dyslipidämie war nur in Modell 2 signifikant ($\beta = 0,69$; $p < 0,05$). Die Dyslipidämie wurde im Zuge mehrerer Studien als relevanter Risikofaktor für KHK sowie für Veränderungen der Ventrikelgeometrie ermittelt. (29–32,255) In einer Untersuchung aus dem Jahr 2016 konnte hingegen an der A. brachialis eine reduzierte FMD gemessen werden. (260) In unserer Studienpopulation konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dyslipidämie und der FMD nachgewiesen werden.

Bezüglich des Effektes von Antihypertensiva auf die Endothelfunktion ist die Studienlage kontrovers.

In unserer Studienpopulation hatten Calcium-Kanal-Blocker einen negativ signifikanten Einfluss auf die FMD ($\beta = -1$; $p < 0,01$). Es wurde vermutet, dass Calcium-Kanal-Blocker zu einer Verbesserung der Endothelfunktion führen. (261) Calcium-Kanal-Blocker reduzieren die Lipidoxidation und vermindern somit die Anreicherung der Lipide an den Arterien. Somit wird der Entstehung von Arteriosklerose bei Patienten mit aHT und KHK entgegengewirkt. (262) Endothelzellen exprimieren keine spannungsgesteuerten Calciumkanäle. Es wird angenommen, dass Calciumkanalantagonisten das Endothel mithilfe ihrer antioxidativen Wirkung auch vor freien Radikalen schützen. In einer Studie von 2003 zeigte sich, dass nicht alle Calcium-Kanal-Blocker die gleichen Effekte auf die Endothelfunktion haben. So erwies sich Nifedipin als wirksamer als Amlodipin, um die Entwicklung einer KHK zu verhindern und kardiovaskuläre Ereignisse zu reduzieren. (263) Eine Studiengruppe konnte in den Jahren 2009 und 2019 aufzeigen, dass bei einer Mono-Therapie mit Calcium-Kanal-Blockern niedrigere FMD-Werte gemessen wurden. (264) Bei einer Kombitherapie mit ACE-Hemmern und Calcium-Kanal-Blockern wurde hingegen ein Anstieg der FMD-Werte beobachtet. (265) In einer anderen Studie stiegen die FMD-Werte bei einer Kombination von AT1-Blockern und Calcium-Kanal-Blockern. (266)

Der Effekt der Betablocker-Therapie erwies sich in Bezug auf die FMD als positiv signifikant bei $\beta = 0,074$ und $p < 0,01$. So konnte die Endothelfunktion, die in Form der FMD gemessen wurde, im Rahmen einer Metaanalyse im Jahr 2015 durch Betablocker verbessert werden, wobei die FMD mit Betablockern der dritten Generation deutlich stärker verbessert werden konnte als mit Betablockern der zweiten Generation. In dieser Analyse zeigte sich ein ähnlicher Effekt auf die FMD bei Betablockern sowie AT1-Blocker, Calcium-Kanal-Blocker und Diuretika. Allerdings wirkten sich Betablocker stärker auf die FMD aus als ACE-Hemmer. (267) In einer weiteren Metaanalyse im Jahr 2020 erwies sich Nebivolol als Betablocker im Vergleich zu anderen Antihypertensiva nicht als endothelschützend. (268)

Die kardiovaskuläre Mortalität wird nachweislich durch ACE-Hemmer reduziert. So wird vermutet, dass sie zu einer Verbesserung der Endothelfunktion führen. (261) Die Arbeitsgruppe Shahin et al. wies ferner nach, dass die Therapie mit ACE-Hemmern zu einer Verbesserung der an der A. brachialis gemessenen FMD führt und somit Calcium-Kanal-Blockern und Betablockern vorzuziehen ist. (269) In einer weiteren Metaanalyse erwies sich die Therapie mit ACE-Hemmern in Bezug auf die FMD im Vergleich zu anderen Antihypertensiva als die ineffektivste Methode. (270) In einer weiteren Metaanalyse führten ACE-Hemmer zu einer Steigerung der FMD. (271) In unserer Studienpopulation konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen ACE-Hemmern und der Endothelfunktion nachgewiesen werden. Ursächlich dafür könnte

sein, dass in unseren Untersuchungen die FMD an der A. radialis gemessen wurde. Dieser Aspekt wird im Abschnitt ‚Limitationen‘ vertieft.

Eine Studiengruppe wies im Jahr 2011 eine Verbesserung der FMD-Werte durch den hypotensiven Effekt von Atorvastatin bei normolipämischen hypertensiven Patienten nach. Vermutet wird ein direkter Zusammenhang zwischen dem Statin und dem oxidativen Stress und der Endothelfunktion. (272) Dies konnte in unserer Studie nicht nachvollzogen werden.

Nicht beachtet in der MyoVasc-Studie wurden SGLT2-Inhibitoren, die besonders bei der HFpEF eine wirksame Therapie darstellen und deshalb als Therapiemöglichkeit der 2021 veröffentlichten Leitlinie der Herzinsuffizienz-Therapie beigefügt wurden. Diese Medikamente, die ursprünglich ausschließlich für Diabetes mellitus eingesetzt wurden, können somit bei Diabetes mellitus und außerdem zur Verbesserung einer Herzinsuffizienz verwendet werden. (273) Die Therapie mit ARNI (Angiotensin-Rezeptor-Nepriysin-Inhibitoren), die gemäß der Herzinsuffizienzleitlinie von 2019 ab NYHA II eingesetzt werden soll, (274) wurde ebenfalls nicht eingeschlossen. Grund dafür ist, dass diese Leitlinien noch nicht veröffentlicht waren zum Zeitpunkt des Einschlusses der Studienteilnehmer die hier untersucht wurden. Der Einfluss beider Wirkstoffgruppen bezüglich der Endotheldysfunktion und im Zusammenhang mit einer Herzinsuffizienz wurde bisher kaum bzw. nicht erforscht.

FMC

Die L-FMC ergibt sich aus der prozentualen Abnahme des Gefäßdurchmessers im Vergleich zum Baseline-Durchmesser und sinkt unter pathologischen Bedingungen. Es existieren nur wenige vergleichbare Studien, in denen L-FMC-Werte von Herzinsuffizienzpatienten untersucht wurden. In Bezug auf die FMC wurde bei weniger Variablen ein signifikanter Effekt beobachtet.

In jedem Modell hatte das Alter eine ausgeprägte positive Signifikanz mit $p < 0,001$. Es wird angenommen, dass dies anhand der beschriebenen Zusammenhänge zwischen dem Alter und der Endothelfunktion begründet werden kann.

Die pAVK als kardiovaskuläres Ereignis hatte einen negativ signifikanten Einfluss auf die FMC mit $p < 0,01$ in Modell 3 und $p < 0,01$ in Modell 4. So wird angenommen, dass durch die an der A. radialis gemessene FMC auch die Endotheldysfunktion an peripheren Gefäßen widerspiegelt wird.

Calcium-Kanal-Blocker hatten einen positiv signifikanten Effekt auf die FMC mit $p < 0,05$. Die Studienlage zur FMC und zu Antihypertensiva ist unzureichend – der vermutete Zusammenhang zwischen Einfluss von Calcium-Kanal-Blockern und Endothelfunktion liegt an der Vasodilatativen Wirkung über die glatte Muskulatur, sowie über den Einfluss der Calcium-Kanal-Blocker auf die Entstehung der Atherosklerose – wie oben beschrieben (262)

FMD-FMC

Da vergleichbare Untersuchungen zu FMD-FMC-Werten von Herzinsuffizienzpatienten kaum vorhanden sind, konnte kein Studienvergleich durchgeführt werden. Bei der FMD-FMC wurden im Gegensatz zur FMC und FMD mehr signifikante Effekte von unabhängigen Variablen beobachtet. In allen Modellen hatte die EF einen negativ signifikanten Einfluss.

Bei dem LVMI wurde eine ähnliche Tendenz bei ebenfalls negativ signifikantem Effekt erkennbar, wenngleich dies nur in den Modellen 1 und 2 auftrat. Das Alter wies die höchste Signifikanz bei negativem Effekt $p < 0,001$ auf. Auch Calcium-Kanal-Blocker hatten einen negativ signifikanten Effekt auf die FMD-FMC ($p < 0,001$). Weiterhin erwies sich in den Modellen 1 und 2 eine Hypertonie als negativ signifikant in Bezug auf die FMD-FMC. Ferner war das Geschlecht positiv signifikant, was auch auf das VHF in den Modellen 2 und 3 zutraf.

5.4 Limitationen

Angesichts der 25,8 % weiblichen und der 74,2 % männlichen Probanden lag ein Mismatch bei der Geschlechterverteilung vor. Zudem wurde das Geschlecht zwar als Variable in der linearen Regression aufgeführt, wenngleich keine geschlechtergetrennten Analysen stattfanden. Indes ist das Geschlecht ein vielseitiger sowie altersabhängiger Faktor in Bezug auf die Endothelfunktion. Daher konnte dieses Element vorliegend nur bedingt analysiert werden.

Durch Ein- und Ausschlusskriterien kommt es zu einer ‚selection bias‘. Das Alter als erheblicher kardiovaskulärer Risikofaktor konnte nur bedingt abgebildet werden. So wurden grundsätzlich nur Patienten bis zum Alter von 84 Jahren eingeschlossen, wobei der älteste Studienteilnehmer 74 Jahre alt war. Weiterhin wurden Hochrisikopatienten ausgeschlossen. Der Probanden-Pool setzte sich aus Personen, die in Mainz und der näheren Umgebung wohnhaft waren, sodass vor allem Kaukasier untersucht wurden. Indes konnte im Rahmen von Studien nachgewiesen werden, dass die regionale Herkunft eines Patienten für dessen kardiovaskuläres System relevant ist. (275)

Störfaktoren können in keiner Studie vollständig ausgeschlossen wurden, wobei versucht wurde, störende Elemente in der MyoVasc-Studie zu minimieren. Dies geschah, indem die Probanden angewiesen wurden, mindestens zwölf Stunden vor der Untersuchung auf fettreiche Mahlzeiten zu vermeiden, mindestens acht Stunden vorher keinen Alkohol zu konsumieren und sportliche Aktivitäten zu vermeiden, mindestens sechs Stunden vor der Untersuchung keinen Koffein oder Tee zu konsumieren und zwei Stunden vor der Untersuchung nicht zu rauchen.

Ferner wurde erwähnt, dass in verschiedenen Studien unterschiedliche Ergebnisse erzielt wurden – je nachdem, ob die Endothelfunktion an der A. brachialis oder A. radialis gemessen wurde. Es wird vermutet, dass an der A. brachialis aufgrund ihres erhöhten Gefäßdurchmessers präzisere FMD-Werte messbar sind als an der A. radialis. (276) So konnte im Zuge einer prospektiven Untersuchung eine Korrelation zwischen der LVM und der FMD an der A. radialis, jedoch nicht an der A. brachialis nachgewiesen werden. (277)

Weiterhin scheinen sich Antihypertensiva unterschiedlich auf das Endothel in großen bzw. kleinen Gefäßen auszuwirken (278) und dementsprechend ist die Korrelation der Antihypertensiva mit der Endothelfunktion abhängig von der Arterie die sonografisch untersucht wird. Folglich können die Resultate nur schwer miteinander verglichen werden, da je nachdem, ob die Endothelfunktion am Ober- oder Unterarm gemessen wurde, unterschiedliche Ergebnisse auftreten können.

6 Zusammenfassung

Die häufigste Todesursache in Deutschland und weltweit stellen Herz-Kreislauf-Erkrankungen dar, die maßgeblich durch KHK und Herzinsuffizienz hervorgerufen werden. Als Parameter für KHK im Sinne der Endothelfunktion wurden die FMD und die FMC etabliert, die per Sonografie messbar sind. Die FMC als Maß für die flussabhängige Konstriktion der Arterie ist bisher in Studien – im Gegensatz zur FMD – noch nicht ausführlich als Marker oder Risikofaktor im Zusammenhang mit Herzinsuffizienz und kardiovaskulären Risikofaktoren bzw. Erkrankungen erforscht wurden. Auch der Zusammenhang zwischen Endothelfunktionsparametern und Parametern der Herzgeometrie wurde bislang noch nicht hinreichend untersucht. Durch das Vorliegen einer pathologischen linksventrikulären Geometrie als Parameter der Herzinsuffizienz kombiniert mit der Endotheldysfunktion wird die Eintrittswahrscheinlichkeit eines kardiovaskulären Ereignisses erhöht. Durch die Identifikation von potenziellen Zusammenhängen zwischen diesen Werten könnte die individuelle Einschätzung des kardiovaskulären Risikos verbessert werden. Daher wurde mit dieser Arbeit das Ziel verfolgt, die Korrelation zwischen der Endothelfunktion – gemessen anhand der FMD und der FMC – und den Parametern der linksventrikulären Funktion zu erforschen. Hierfür wurden im Rahmen der MyoVasc-Studie der Universitätsmedizin Mainz Daten von circa 1400 Probanden zur Endothelfunktion, zu Parametern der linksventrikulären Geometrie und zu kardiovaskulären Risikofaktoren ausgewertet.

Im Zuge der Auswertung nach Spearman konnten stets schwache Korrelationen zwischen Endothelfunktionsparametern und Parametern der linksventrikulären Geometrie beobachtet werden. Auch bei der Auswertung der linearen Regression in Bezug auf einen potenziellen Zusammenhang zwischen Endothelfunktionsparametern und Parametern der Herzgeometrie sowie kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen konnten nur schwache Assoziationen nachgewiesen werden. So erwies sich die EF als signifikant negativ in Bezug auf die FMD, wenngleich kein Zusammenhang zwischen den Variablen der Herzgeometrie und der FMC nachgewiesen werden konnte.

Korrelierend mit anderen Studien wurde das Geschlecht als signifikante Variable in Bezug auf die FMD ermittelt. Dementsprechend konnte bei Frauen eine stärkere FMD als bei Männern festgestellt werden.

Die Studienlage zur Korrelation von Endothelfunktionsparametern mit Antihypertensiva ist kontrovers. In unserer Studienpopulation hatten Calcium-Kanal-Blocker einen signifikant negativen Einfluss auf die FMD und einen signifikant positiven Effekt auf die FMC. Der Effekt der Betablocker-Therapie erwies sich als positiv signifikant in Bezug auf die FMD. Ansonsten konnte kein Zusammenhang zwischen Antihypertensiva und den Endothelparametern ermittelt werden.

In vielen Studien konnten komplexe Korrelationen zwischen kardiovaskulären Risikofaktoren und Effekten von Antihypertensiva auf die kardiale Geometrie sowie das Endothel nachgewiesen werden. Diese Zusammenhänge konnten in unserer Studie nicht abgebildet werden.

Zur besseren Auswertung bedarf es einer Ausweitung der Studienlage, um den Zusammenhang zwischen Endothelfunktionsparametern und Parametern der linksventrikulären Geometrie zu eruieren und Vergleichswerte ziehen zu können. Somit könnte eine verbesserte Datenlage ermöglicht werden, um das Risiko einer KHK

(in Form der Endothelfunktion) sowie einer Herzinsuffizienz (in Form der Parameter der linksventrikulären Geometrie) besser einschätzen zu können.

Tabellarischer Lebenslauf – Tina Baumann

PERSÖNLICHE DATEN

Geburtsdatum 17.07.1994
Geburtsort Puno, Peru
Staatsbürgerschaft deutsch

AKADEMISCHE LAUFBAHN

1999 – 2002 Homeschooling in Puno, Peru
2002 – 2003 Wilhelm-Löhe-Schule in Nürnberg
2003 – 2004 Goethe-Grundschule in Parchim
2004 – 2012 Friedrich-Franz-Gymnasium in Parchim
Mai – Juli 2010 Grindon Hall Christian School in Sunderland, England
2013 - 2019 Medizinstudium Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz

MEDIZINISCHE LAUFBAHN

Praktika und Famulaturen

09 - 11/2012 Hospital Es Salud II in Puno, Peru
02 – 03/2014 French Hospital St. Louis in Jerusalem, Israel
08 – 09/2015 Duncan Hospital in Raxaul, Indien (Intensivmedizin)
08 – 09/2016 Mawenzi Regional Hospital in Moshi, Tansania (Gynäkologie)
09 – 10/2016 Tokoroa Family Health in Tokoroa, Neuseeland (Family Medicine)
08 – 09/2017 Praxis Dres. med. Brinschwitz – Bösner – Pinkowski in Marburg (Allgemeinmedizin)

Praktisches Jahr

05 – 09/2018 Spital Emmental in Langnau i.E., Schweiz (Innere Medizin)
09 – 11/2018 Black Lion Hospital in Addis Abeba, Äthiopien (Chirurgie)
11 – 12/2018 Krankenhaus Martha-Maria in Nürnberg (Chirurgie)
12/2018 -
04/2019 Dr. Horst-Schmidt-Kliniken in Wiesbaden (Dermatologie)

Berufliche Laufbahn

Seit 09/2019 Assistenzärztin der Inneren Medizin im St. Marienwörth in Bad Kreuznach
März – April 2022 Mother of Mercy Hospital in Gidel, Nuba-Berge, Sudan
August 2022 Zusatzqualifikation Notfallmedizin

Quellenverzeichnis

1. Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebs häufigste Todesursachen [Internet]. [cited 2023 May 5]. Available from: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/72563/Herz-Kreislauf-Erkrankungen-und-Krebs-haeufigste-Todesursachen>
2. Noncommunicable diseases fact sheet [Internet]. 2018 [cited 2019 Aug 19]. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
3. Nolan JP, Soar J, Zideman DA, Biarent D, Bossaert LL, Deakin C, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. *Resuscitation*. 2010;81(10):1219–76.
4. WHO | Global status report on noncommunicable diseases 2014. WHO. 2015;
5. Pen A, Yam Y, Chen L, Dennie C, McPherson R, Chow BJW. Discordance between Framingham Risk Score and atherosclerotic plaque burden. *Eur Heart J*. 2013 Apr 7;34(14):1075–82.
6. Okwuosa TM, Greenland P, Burke GL, Eng J, Cushman M, Michos ED, et al. Prediction of coronary artery calcium progression in individuals with low Framingham Risk Score: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012 Feb;5(2):144–53.
7. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2003 Feb 1 [cited 2019 Aug 20];23(2):168–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12588755>
8. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Miller O. 1., Sullivan ID, Lloyd JK, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *The Lancet*. 1992 Nov 7;340(8828):1111–5.
9. Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, Klaar U, Schwarzacher S, Glogar D, et al. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 1997 Feb 28;129(1):111–8.
10. Takase B, Hamabe A, Satomura K, Akima T, Uehata A, Matsui T, et al. Comparable prognostic value of vasodilator response to acetylcholine in brachial and coronary arteries for predicting long-term cardiovascular events in suspected coronary artery disease. *Circulation Journal*. 2006;70(1):49–56.
11. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delagrangé D, Creager MA, et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 1995 Feb 23;75(6 SUPPL. 1):71B-74B.
12. Gori T, Dragoni S, Lisi M, Di Stolfo G, Sonnati S, Fineschi M, et al. Conduit Artery Constriction Mediated by Low Flow. A Novel Noninvasive Method for the Assessment of Vascular Function. *J Am Coll Cardiol*. 2008 May 20;51(20):1953–8.
13. MyoVasc [Internet]. 2014 [cited 2019 Aug 20]. Available from: <http://www.unimedizin-mainz.de/pkmp/studien-mit-biodatenbank/myovasc.html>
14. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006 Nov;3(11):2011–30.

15. The top 10 causes of death [Internet]. [cited 2019 Aug 21]. Available from: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
16. von Eckardstein A. Risk Factors for Atherosclerotic Vascular Disease. In 2005 [cited 2019 Aug 21]. p. 71–105. Available from: http://link.springer.com/10.1007/3-540-27661-0_2
17. Tousoulis D, Kampoli AM, Papageorgiou N, Androulakis E, Antoniadou C, Toutouzas K, et al. Pathophysiology of atherosclerosis: the role of inflammation. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2011 Nov 5 [cited 2021 Nov 17];17(37):4089–110. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22204371/>
18. Soltero-Pérez I. Toward a new definition of atherosclerosis including hypertension: A proposal. *J Hum Hypertens*. 2002;16:S23–5.
19. Holstege A, Pausch J, Rösch W. *Innere Medizin* [Internet]. Reihe D, editor. Duale Reihe Innere Medizin. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018 [cited 2020 Aug 23]. 577–671 p. Available from: <https://eref.thieme.de/10.1055/b-005-145255>
20. Riede U, Werner M. *Allgemeine und Spezielle Pathologie*. Berlin: Springer Verlag; 2017.
21. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* [Internet]. 2019 Feb [cited 2019 Aug 26];72(2):160. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30704723>
22. Escobar E. Hypertension and coronary heart disease. *J Hum Hypertens*. 2002;16:S61–3.
23. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet* [Internet]. 2014 [cited 2021 Nov 17];383(9921):999–1008. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24084292/>
24. Yusuf PS, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11;364(9438):937–52.
25. Tseng C Den, Yen AMF, Chiu SYH, Chen LS, Chen HH, Chang SH. A predictive model for risk of prehypertension and hypertension and expected benefit after population-based life-style modification (KCIS No. 24). *Am J Hypertens*. 2012 Feb;25(2):171–9.
26. Turnbull F. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger people: Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2008 May 17;336(7653):1121–3.
27. Domanski M, Mitchell G, Pfeffer M, Neaton JD, Norman J, Svendsen K, et al. Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality: Follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *J Am Med Assoc*. 2002 May 22;287(20):2677–83.
28. Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *Journal of Clinical Investigation*. 1975;56(1):56–64.
29. Cullen P, von Eckardstein A, Assmann G. Diagnosis and management of new cardiovascular risk factors. *Eur Heart J* [Internet]. 1998 Nov [cited 2019 Aug

- 27];19 Suppl O:O13-9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9857944>
30. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA [Internet]*. 1986 Nov 28 [cited 2019 Aug 27];256(20):2823–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3773199>
 31. MacMahon S, Duffy S, Rodgers A, Tominaga S, Chambless L, De Backer G, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: A meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. *The Lancet*. 2007 Dec 1;370(9602):1829–39.
 32. Castelli WP. Cardiovascular disease and multifactorial risk: Challenge of the 1980s. *Am Heart J*. 1983;106(5 PART 2):1191–200.
 33. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *The Lancet*. 1994 Sep 17;344(8925):793–5.
 34. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham study. *Am J Med*. 1977;62(5):707–14.
 35. Creager MA, Lüscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation [Internet]*. 2003 Sep 23 [cited 2019 Aug 27];108(12):1527–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14504252>
 36. Pieper GM, Meier DA, Hager SR. Endothelial dysfunction in a model of hyperglycemia and hyperinsulinemia. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology [Internet]*. 1995 Sep [cited 2019 Aug 27];269(3):H845–50. Available from: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpheart.1995.269.3.H845>
 37. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: The Framingham study. *Circulation*. 1979;59(1):8–13.
 38. Singer DE, Nathan DM, Anderson KM, Wilson PWF, Evans JC. Association of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham heart study. *Diabetes*. 1992;41(2):202–8.
 39. Zaveroni I, Bonora E, Pagliara M, Dall’aglio E, Luchetti L, Buonanno G, et al. Risk Factors for Coronary Artery Disease in Healthy Persons with Hyperinsulinemia and Normal Glucose Tolerance. *New England Journal of Medicine*. 1989 Mar 16;320(11):702–6.
 40. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation*. 1993;88(5):2149–55.
 41. Njølstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction: A 12-year follow-up of the Finnmark study. *Circulation*. 1996 Feb 1;93(3):450–6.
 42. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ*

- [Internet]. 1998 Apr 4 [cited 2019 Aug 27];316(7137):1043–7. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.316.7137.1043>
43. Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, Manson JAE, Ridker PM. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *American Journal of Cardiology*. 2002 May 1;89(9):1117–9.
 44. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: An update. Vol. 43, *Journal of the American College of Cardiology*. 2004. p. 1731–7.
 45. Winniford MD, Wheelan KR, Kremers MS, Ugolini V, van den Berg E, Niggemann EH, et al. Smoking-induced coronary vasoconstriction in patients with atherosclerotic coronary artery disease: Evidence for adrenergically mediated alterations in coronary artery tone. *Circulation*. 1986;73(4):662–7.
 46. Narkiewicz K, Van De Borne PJH, Hausberg M, Cooley RL, Winniford MD, Davison DE, et al. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. *Circulation*. 1998 Aug 11;98(6):528–34.
 47. Newby DE, Wright RA, Labinjoh C, Ludlam CA, Fox KAA, Boon NA, et al. Endothelial dysfunction, impaired endogenous fibrinolysis, and cigarette smoking: A mechanism for arterial thrombosis and myocardial infarction. *Circulation*. 1999 Mar 23;99(11):1411–5.
 48. Fusegawa Y, Goto S, Handa S, Kawada T, Ando Y. Platelet spontaneous aggregation in platelet-rich plasma is increased in habitual smokers. *Thromb Res*. 1999 Mar 15;93(6):271–8.
 49. Kim YD, Choi HY, Jung YH, Nam CM, Yang JH, Cho HJ, et al. Classic risk factors for atherosclerosis are not major determinants for location of extracranial or intracranial cerebral atherosclerosis. *Neuroepidemiology* [Internet]. 2009 Mar [cited 2021 Nov 17];32(3):201–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19169042/>
 50. Gerstenblith G, Frederiksen J, Yin FCP, Fortuin NJ, Lakatta EG, Weisfeldt ML. Echocardiographic assessment of a normal adult aging population. *Circulation* [Internet]. 1977 [cited 2023 May 5];56(2):273–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/872321/>
 51. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2006 Apr 18 [cited 2019 Aug 21];47(8 Suppl):C7-12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16631513>
 52. Lasch HG. [Principles of drug prevention of thrombosis]. *Langenbecks Arch Chir* [Internet]. 1986 Dec [cited 2021 Nov 17];369(1):451–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3807563/>
 53. Mayerl C, Lukasser M, Sedivy R, Niederegger H, Seiler R, Wick G. Atherosclerosis research from past to present - On the track of two pathologists with opposing views, Carl von Rokitansky and Rudolf Virchow. *Virchows Archiv*. 2006 Jul;449(1):96–103.
 54. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. Vol. 473, *Nature*. 2011. p. 317–25.
 55. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s. Vol. 362, *Nature*. 1993. p. 801–9.

56. Robbins Basic Pathology - 9th Edition [Internet]. [cited 2020 Aug 23]. Available from: <https://www.elsevier.com/books/robbins-basic-pathology/kumar/978-1-4377-1781-5>
57. Schwartz SM, DeBlois D, O'Brien ERM. The intima: Soil for atherosclerosis and restenosis. Vol. 77, Circulation Research. Lippincott Williams and Wilkins; 1995. p. 445–65.
58. Morel DW, Hessler JR, Chisolm GM. Low density lipoprotein cytotoxicity induced by free radical peroxidation of lipid. J Lipid Res [Internet]. 1983 Aug [cited 2019 Aug 26];24(8):1070–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6415194>
59. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. New England Journal of Medicine. 1997;336(18):1276–82.
60. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. [N Engl J Med. 1999] - PubMed result. N Engl J Med [Internet]. 1999 Jan 14 [cited 2019 Aug 26];340(2):115–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9887164>
61. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). N Engl J Med [Internet]. 1992 Jan 23 [cited 2019 Aug 26];326(4):242–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1727977>
62. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring--the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. Heart [Internet]. 1985 Apr 1 [cited 2019 Aug 26];53(4):363–73. Available from: <http://heart.bmj.com/cgi/doi/10.1136/hrt.53.4.363>
63. Gryglewski RJ, Botting RM, Vane JR. Mediators produced by the endothelial cell. Hypertension [Internet]. 1988 Dec [cited 2019 Aug 30];12(6):530–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3060428>
64. Moncada S, Herman AG, Higgs EA, Vane JR. Differential formation of prostacyclin (PGX or PGI₂) by layers of the arterial wall. An explanation for the anti-thrombotic properties of vascular endothelium. Thromb Res. 1977;11(3):323–44.
65. Machovich R. Choices among the possible reaction routes catalyzed by thrombin. Ann N Y Acad Sci [Internet]. 1986 [cited 2019 Aug 30];485:170–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2436523>
66. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, Blann A, Boulanger CM, Cockcroft J, et al. Methods for evaluating endothelial function: A position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. Vol. 18, European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. 2011. p. 775–89.
67. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ. Endothelial Function Testing as a Biomarker of Vascular Disease. Vol. 108, Circulation. 2003. p. 2054–9.
68. Marui N, Offermann MK, Swerlick R, Kunsch C, Rosen CA, Ahmad M, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) gene transcription and expression are regulated through an antioxidant-sensitive mechanism in human vascular endothelial cells. Journal of Clinical Investigation. 1993;92(4):1866–74.

69. Furchgott RF, Zawadzki J V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288(5789):373–6.
70. Goodwin AT, Amrani M, Gray CC, Jayakumar J, Yacoub MH. Role of endogenous endothelin in the regulation of basal coronary tone in the rat. *Journal of Physiology*. 1998 Sep 1;511(2):549–57.
71. Muxel S, Fasola F, Radmacher MC, Jabs A, Münzel T, Gori T. Endothelial functions: Translating theory into clinical application. Vol. 45, *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2010. p. 109–15.
72. Suwaidi J Al, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2000 Mar 7;101(9):948–54.
73. Papaioannou TG, Stefanadis C. Vascular wall shear stress: basic principles and methods. *Hellenic J Cardiol [Internet]*. [cited 2019 Aug 27];46(1):9–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15807389>
74. Lu D, Kassab GS. Role of shear stress and stretch in vascular mechanobiology. Vol. 8, *Journal of the Royal Society Interface*. Royal Society; 2011. p. 1379–85.
75. Gori T, Grotti S, Dragoni S, Lisi M, Di Stolfo G, Sonnati S, et al. Assessment of vascular function: Flow-mediated constriction complements the information of flow-mediated dilatation. *Heart*. 2010 Jan;96(2):141–7.
76. Silber H, Ouyang P, Bluemke D, Gupta S, Foo T, Lima J. A Novel Method for Assessing Arterial Endothelial Function Using Phase Contrast Magnetic Resonance Imaging: Vasoconstriction During Reduced Shear. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance [Internet]*. 2005 Jul 1 [cited 2019 Aug 28];7(4):615–21. Available from: <http://taylorandfrancis.metapress.com/Index/10.1081/JCMR-65578>
77. Anderson EA, Mark AL. Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans. *Circulation*. 1989;79(1):93–100.
78. Li YSJ, Haga JH, Chien S. Molecular basis of the effects of shear stress on vascular endothelial cells. *J Biomech [Internet]*. 2005 Oct [cited 2019 Aug 29];38(10):1949–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16084198>
79. Pohl U, Holtz J, Busse R, Bassenge E. Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increased flow in vivo. *Hypertension*. 1986;8(1):37–44.
80. Papaioannou TG, Karatzis EN, Vavuranakis M, Lekakis JP, Stefanadis C. Assessment of vascular wall shear stress and implications for atherosclerotic disease. Vol. 113, *International Journal of Cardiology*. 2006. p. 12–8.
81. Masuda H, Kawamura K, Nanjo H, Sho E, Komatsu M, Sugiyama T, et al. Ultrastructure of endothelial cells under flow alteration. Vol. 60, *Microscopy Research and Technique*. 2003. p. 2–12.
82. Rubanyi GM, Romero JC, Vanhoutte PM. Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology [Internet]*. 1986 Jun [cited 2019 Aug 27];250(6):H1145–9. Available from: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpheart.1986.250.6.H1145>

83. Muller JM, Davis MJ, Chilian WM. Coronary arteriolar flow-induced vasodilation signals through tyrosine kinase. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* [Internet]. 1996 Jun [cited 2019 Aug 27];270(6):H1878–84. Available from: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpheart.1996.270.6.H1878>
84. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation*. 1995 Mar 1;91(5):1314–9.
85. Duffy SJ, Castle SF, Harper RW, Meredith IT. Contribution of vasodilator prostanoids and nitric oxide to resting flow, metabolic vasodilation, and flow-mediated dilation in human coronary circulation. *Circulation* [Internet]. 1999 Nov 9 [cited 2019 Aug 27];100(19):1951–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10556220>
86. Félétou M, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent hyperpolarizations: Past beliefs and present facts. Vol. 39, *Annals of Medicine*. 2007. p. 495–516.
87. Resnick N, Yahav H, Shay-Salit A, Shushy M, Schubert S, Zilberman LCM, et al. Fluid shear stress and the vascular endothelium: for better and for worse. *Prog Biophys Mol Biol* [Internet]. 2003 Apr [cited 2019 Aug 29];81(3):177–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12732261>
88. Lange DBA, Saale HAD. Die NO/cGMP-vermittelte Signaltransduktion in der glatten Muskulatur. 2006.
89. Uematsu M, Ohara Y, Navas JP, Nishida K, Murphy TJ, Alexander RW, et al. Regulation of endothelial cell nitric oxide synthase mRNA expression by shear stress. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* [Internet]. 1995 Dec [cited 2019 Aug 29];269(6):C1371–8. Available from: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpcell.1995.269.6.C1371>
90. Schmidt RF, Lang F, Heckmann M. *Physiologie des Menschen* Vol. 31. 2010.
91. Vujanac A, Jakovljevic V, Djordjevic D, Zivkovic V, Stojkovic M, Celikovic D, et al. Nitroglycerine effects on portal vein mechanics and oxidative stress in portal hypertension. *World J Gastroenterol*. 2012 Jan 28;18(4):331–9.
92. Tuttle JL, Nachreiner RD, Bhuller AS, Condict KW, Connors BA, Herring BP, et al. Shear level influences resistance artery remodeling: wall dimensions, cell density, and eNOS expression. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* [Internet]. 2001 Sep [cited 2019 Aug 29];281(3):H1380–9. Available from: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpheart.2001.281.3.H1380>
93. Nabel EG, Selwyn AP, Ganz P. Large coronary arteries in humans are responsive to changing blood flow: An endothelium-dependent mechanism that fails in patients with atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16(2):349–56.
94. Drexler H. Endothelial dysfunction: clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 1997 [cited 2021 Nov 17];39(4):287–324. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9050817/>
95. Onkelinx S, Cornelissen V, Goetschalckx K, Thomaes T, Verhamme P, Vanhees L. Reproducibility of different methods to measure the endothelial function. *Vascular Medicine (United Kingdom)*. 2012 Apr;17(2):79–84.

96. Harrison DG, Freiman PC, Armstrong ML, Marcus ML, Heistad DD. Alterations of vascular reactivity in atherosclerosis. *Circ Res* [Internet]. 1987 Nov [cited 2019 Aug 30];61(5 Pt 2):1174-80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2822287>
97. Lamping KG, Dole WP. Acute hypertension selectively potentiates constrictor responses of large coronary arteries to serotonin by altering endothelial function in vivo. *Circ Res*. 1987;61(6):904–13.
98. Cohen RA, Shepher JT, Vanhoutte PM. 5-Hydroxytryptamine can mediate endothelium-dependent relaxation of coronary arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1983;245(6).
99. Vanhoutte PM, Cohen RA, Van Nueten JM. Serotonin and arterial vessels. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1984;6:S421–8.
100. Fukagawa NK. Aging: Is oxidative stress a marker or is it causal? In: *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. Blackwell Publishing Inc.; 1999. p. 293–8.
101. Münzel T, Daiber A, Ullrich V, Mülsch A. Vascular consequences of endothelial nitric oxide synthase uncoupling for the activity and expression of the soluble guanylyl cyclase and the cGMP-dependent protein kinase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2005 Aug [cited 2019 Aug 30];25(8):1551–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879305>
102. Beckman JS. Oxidative damage and tyrosine nitration from peroxynitrite. *Chem Res Toxicol*. 1996;9(5):836–44.
103. Gryglewski RJ, Moncada S, Palmer RMJ. Bioassay of prostacyclin and endothelium-derived relaxing factor (EDRF) from porcine aortic endothelial cells. *Br J Pharmacol*. 1986;87(4):685–94.
104. Djuric D, Popovic Z, Petrovic J, Bojic M. Age-related progressive brachial artery endothelial dysfunction precedes the changed carotid and left ventricular geometry in healthy humans. *Angiology*. 1999;50(7):555–61.
105. Thijssen DHJ, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: A methodological and physiological guideline. Vol. 300, *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 2011.
106. Dai DF, Rabinovitch PS, Ungvari Z. Mitochondria and cardiovascular aging. Vol. 110, *Circulation Research*. 2012. p. 1109–24.
107. Phaneuf S, Leeuwenburgh C. Cytochrome c release from mitochondria in the aging heart: a possible mechanism for apoptosis with age. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2002 Feb [cited 2019 Aug 30];282(2):R423-30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792651>
108. Lassègue B, Griendling KK. Reactive oxygen species in hypertension: An update. Vol. 17, *American Journal of Hypertension*. 2004. p. 852–60.
109. Griendling KK, Ushio-Fukai M. Reactive oxygen species as mediators of angiotensin II signaling. *Regul Pept* [Internet]. 2000 Jul 28 [cited 2019 Aug 30];91(1–3):21–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10967199>

110. Lundberg JO, Weitzberg E. NO generation from nitrite and its role in vascular control. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2005 May [cited 2021 Nov 17];25(5):915–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15746440/>
111. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* [Internet]. 1987 [cited 2021 Nov 17];327(6122):524–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3495737/>
112. Drexler H, Hayoz D, Münzel T, Hornig B, Just H, Brunner HR, et al. Endothelial function in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* [Internet]. 1992 Jun 15 [cited 2021 Nov 17];69(19):1596–601. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1598876/>
113. Halcox JPJ, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* [Internet]. 2002 Aug 6 [cited 2019 Aug 27];106(6):653–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12163423>
114. Boulanger C, Luscher TF. Release of endothelin from the porcine aorta. Inhibition of endothelium-derived nitric oxide. *Journal of Clinical Investigation*. 1990;85(2):587–90.
115. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory Enlargement of Human Atherosclerotic Coronary Arteries. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 1987 May 28 [cited 2019 Aug 29];316(22):1371–5. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198705283162204>
116. Gori T, Muxel S, Damaske A, Radmacher MC, Fasola F, Schaefer S, et al. Endothelial function assessment: Flow-mediated dilation and constriction provide different and complementary information on the presence of coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2012 Feb;33(3):363–71.
117. Hamburg NM, Larson MG, Vita JA, Vasan RS, Keyes MJ, Widlansky ME, et al. Metabolic Syndrome, Insulin Resistance, and Brachial Artery Vasodilator Function in Framingham Offspring Participants Without Clinical Evidence of Cardiovascular Disease. *American Journal of Cardiology*. 2008 Jan 1;101(1):82–8.
118. Reidy MA, Schwartz SM. A technique to investigate surface morphology and endothelial cell replication of small arteries: a study in acute angiotensin-induced hypertensive rats. *Microvasc Res* [Internet]. 1982 Sep [cited 2019 Aug 31];24(2):158–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7176936>
119. Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Mitchell GF, Vasan RS, Keaney JF, et al. Clinical Correlates and Heritability of Flow-Mediated Dilation in the Community: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004 Feb 10;109(5):613–9.
120. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: A meta-analysis. *International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2010 Aug;26(6):631–40.
121. Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher AM. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: Further evidence for the existence of the “vulnerable” patient. *Circulation*. 2004 Oct 5;110(14):1926–32.

122. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, Johnson C, Polak JF, Post W, et al. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation*. 2009 Aug 11;120(6):502–9.
123. Modena MG, Bonetti L, Coppi F, Bursi F, Rossi R. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Aug 7;40(3):505–10.
124. Selwyn AP, Kinlay S, Creager M, Libby P, Ganz P. Cell dysfunction in atherosclerosis and the ischemic manifestations of coronary artery disease. In: *American Journal of Cardiology*. Elsevier Inc.; 1997. p. 17–23.
125. Cox DA, Vita JA, Treasure CB, Fish RD, Alexander RW, Ganz P, et al. Atherosclerosis impairs flow-mediated dilation of coronary arteries in humans. *Circulation*. 1989;80(3):458–65.
126. Sorensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos D, Hatcher G, Betteridge DJ, Deanfield JE. Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein(a) level. *Journal of Clinical Investigation*. 1994;93(1):50–5.
127. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction: Implications for the syndrome of insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*. 1996 Jun 1;97(11):2601–10.
128. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000 Aug 29;102(9):1000–6.
129. Prasad A, Zhu J, Halcox JPJ, Waclawiw MA, Epstein SE, Quyyumi AA. Predisposition to atherosclerosis by infections: Role of endothelial dysfunction. *Circulation*. 2002 Jul 9;106(2):184–90.
130. Halcox JPJ, Deanfield JE. Endothelial cell function testing: how does the method help us in evaluating vascular status? *Acta Paediatr Suppl [Internet]*. 2004 Dec [cited 2019 Aug 27];93(446):48–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15702670>
131. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangé D, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Nov 1;26(5):1235–41.
132. Tousoulis D, Simopoulou C, Papageorgiou N, Oikonomou E, Hatzis G, Siasos G, et al. Endothelial dysfunction in conduit arteries and in microcirculation. Novel therapeutic approaches. Vol. 144, *Pharmacology and Therapeutics*. Elsevier Inc.; 2014. p. 253–67.
133. Faulx MD, Wright AT, Hoit BD. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. Vol. 145, *American Heart Journal*. Mosby Inc.; 2003. p. 943–51.
134. Tousoulis D, Davies G. Acetylcholine and endothelial function. *Circulation [Internet]*. 1998 Oct 13 [cited 2019 Aug 29];98(15):1588–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9841133>

135. Teragawa H, Ueda K, Matsuda K, Kimura M, Higashi Y, Oshima T, et al. Relationship between endothelial function in the coronary and brachial arteries. *Clin Cardiol.* 2005;28(10):460–6.
136. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: A report of the international brachial artery reactivity task force. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jan 16;39(2):257–65.
137. Langham MC, Zhou Y, Chirico EN, Magland JF, Sehgal CM, Englund EK, et al. Effects of age and smoking on endothelial function assessed by quantitative cardiovascular magnetic resonance in the peripheral and central vasculature. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance.* 2015 Feb 3;17(1).
138. Ghiadoni L, Donald AE, Cropley M, Mullen MJ, Oakley G, Taylor M, et al. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation.* 2000 Nov 14;102(20):2473–8.
139. Papamichael CM, Aznaouridis KA, Karatzis EN, Karatzi KN, Stamatelopoulos KS, Vamvakou G, et al. Effect of coffee on endothelial function in healthy subjects: The role of caffeine. *Clin Sci.* 2005 Jul;109(1):55–60.
140. Gori T, Parker JD, Mnzal T. Flow-mediated constriction: Further insight into a new measure of vascular function. *European Heart Journal.* 2011 Apr;32(7):784–7.
141. Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S, editors. *Physiologie.* 2019 [cited 2021 Nov 19]; Available from: <https://eref.thieme.de/10.1055/b-006-163285>
142. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker KH. *PROMETHEUS Innere Organe.* PROMETHEUS Innere Organe. 2018 Oct 11;
143. Fuster V, Wayne Alexander R, O'Rourke RA. *Hurst's the heart 11th ed.tle.* 2004.
144. MacLellan WR, Schneider MD. Genetic dissection of cardiac growth control pathways. *Annu Rev Physiol [Internet].* 2000 [cited 2020 Jan 9];62:289–319. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10845093>
145. Burrell JH, Boyn AM, Kumarasamy V, Hsieh A, Head SI, Lumbers ER. Growth and maturation of cardiac myocytes in fetal sheep in the second half of gestation. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol [Internet].* 2003 Oct [cited 2020 Jan 9];274(2):952–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12973719>
146. Weiner RB, Baggish AL. Exercise-induced cardiac remodeling. *Prog Cardiovasc Dis [Internet].* [cited 2020 Jan 9];54(5):380–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22386288>
147. Sharma S, Maron BJ, Whyte G, Firoozi S, Elliott PM, McKenna WJ. Physiologic limits of left ventricular hypertrophy in elite junior athletes: Relevance to differential diagnosis of athlete's heart and hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Oct 16;40(8):1431–6.
148. Ford LE. Heart size. *Circ Res [Internet].* 1976 Sep [cited 2020 Jan 9];39(3):297–303. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/133772>
149. Schannwell CM, Marx R, Plehn G, Perings C, Leschke M, Strauer BE. [Can pathological left ventricular hypertrophy in arterial hypertension be distinguished

- from physiological hypertrophy caused by sports?]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2001/04/05. 2001;126(10):263–7.
150. Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J. *Basislehrbuch Innere Medizin Vol. 4.* 2011.
 151. Erdmann E. *Klinische Kardiologie Vol. 7.* 2009.
 152. Spirito P, Pelliccia A, Proschan MA, Granata M, Spataro A, Bellone P, et al. Morphology of the “athlete’s heart” assessed by echocardiography in 947 elite athletes representing 27 sports. *Am J Cardiol.* 1994 Oct 15;74(8):802–6.
 153. Hennersdorf MG, Strauer BE. [The heart in hypertension]. *Internist (Berl)* [Internet]. 2007 Mar [cited 2020 Jan 9];48(3):236–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17260148>
 154. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the framingham heart study. *New England Journal of Medicine.* 1990 May 31;322(22):1561–6.
 155. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. American Society of Echocardiography’s Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography; European So. *Eur J Echocardiogr* [Internet]. 2006 [cited 2020 Jan 9];7(2):79–108. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16458610
 156. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *The Lancet.* 2005 Jan;365(9455):217–23.
 157. Zierhut W, Zimmer HG. Significance of myocardial α - and β -adrenoceptors in catecholamine-induced cardiac hypertrophy. *Circ Res.* 1989;65(5):1417–25.
 158. Aoki H, Izumo S, Sadoshima J. Angiotensin II activates RhoA in cardiac myocytes: A critical role of RhoA in angiotensin II-induced premyofibril formation. *Circ Res.* 1998 Apr 6;82(6):666–76.
 159. Ito H, Hiroe M, Hirata Y, Tsujino M, Adachi S, Shichiri M, et al. Insulin-like growth factor-I induces hypertrophy with enhanced expression of muscle specific genes in cultured rat cardiomyocytes. *Circulation* [Internet]. 1993 May [cited 2020 Jan 9];87(5):1715–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7683979>
 160. Smith VE, Schulman P, Karimeddini MK, White WB, Meeran MK, Katz AM. Rapid ventricular filling in left ventricular hypertrophy: II. Pathologic hypertrophy. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5(4):869–74.
 161. Sigurdson W, Ruknudin A, Sachs F. Calcium imaging of mechanically induced fluxes in tissue-cultured chick heart: Role of stretch-activated ion channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1992;262(4 31-4).
 162. Dorn GW, Brown JH. Gq signaling in cardiac adaptation and maladaptation. *Trends Cardiovasc Med.* 1999;9(1–2):26–34.
 163. Takewaki S, Kuro-o M, Hiroi Y, Yamazaki T, Noguchi T, Miyagishi A, et al. Activation of Na(+)-H+ antiporter (NHE-1) gene expression during growth, hypertrophy and proliferation of the rabbit cardiovascular system. *J Mol Cell*

- Cardiol [Internet]. 1995 Jan [cited 2020 Jan 9];27(1):729–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7760389>
164. Watson PA. Mechanical activation of signaling pathways in the cardiovascular system. Vol. 6, Trends in Cardiovascular Medicine. Elsevier Inc.; 1996. p. 73–9.
 165. Cacciapuoti F. Molecular mechanisms of left ventricular hypertrophy (LVH) in systemic hypertension (SH)-possible therapeutic perspectives. J Am Soc Hypertens [Internet]. [cited 2020 Jan 9];5(6):449–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22015318>
 166. Yamazaki T, Komuro I, Kudoh S, Zou Y, Shiojima I, Mizuno T, et al. Angiotensin II partly mediates mechanical stress-induced cardiac hypertrophy. Circ Res. 1995;77(2):258–65.
 167. Harada M, Itoh H, Nakagawa O, Ogawa Y, Miyamoto Y, Kuwahara K, et al. Significance of ventricular myocytes and nonmyocytes interaction during cardiocyte hypertrophy: Evidence for endothelin-1 as a paracrine hypertrophic factor from cardiac nonmyocytes. Circulation. 1997 Nov 18;96(10):3737–44.
 168. Clerk A, Sugden PH. Small guanine nucleotide-binding proteins and myocardial hypertrophy. Circ Res [Internet]. 2000 May 26 [cited 2020 Jan 9];86(10):1019–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10827130>
 169. Molkenkin JD, Lu JR, Antos CL, Markham B, Richardson J, Robbins J, et al. A calcineurin-dependent transcriptional pathway for cardiac hypertrophy. Cell. 1998 Apr 17;93(2):215–28.
 170. Schwinger RHG, Böhm M, Schmidt U, Karczewski P, Bavendiek U, Flesch M, et al. Unchanged protein levels of SERCA II and phospholamban but reduced Ca²⁺ uptake and Ca²⁺-ATPase activity of cardiac sarcoplasmic reticulum from dilated cardiomyopathy patients compared with patients with nonfailing hearts. Circulation. 1995 Dec 1;92(11):3220–8.
 171. Bowling N, Walsh RA, Song G, Estridge T, Sandusky GE, Fouts RL, et al. Increased protein kinase C activity and expression of Ca²⁺-sensitive isoforms in the failing human heart. Circulation. 1999 Jan 26;99(3):384–91.
 172. Casale PN, Devereux RB, Milner M, Zullo G, Harshfield GA, Pickering TG, et al. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. Ann Intern Med. 1986;105(2):173–8.
 173. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. Ann Intern Med. 1991;114(5):345–52.
 174. Pavlopoulos H, Nihoyannopoulos P. The constellation of hypertensive heart disease. Hellenic J Cardiol [Internet]. [cited 2020 Jan 10];49(2):92–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18459466>
 175. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Castellano M, Donato F, Agabiti-Rosei E. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. J Hypertens [Internet]. 1995 Oct [cited 2020 Jan 10];13(10):1091–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8586800>

176. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation*. 1998;97(1):48–54.
177. Messerli FH, Mancina G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, et al. Dogma disputed: Can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med*. 2006 Jun 20;144(12):884–93.
178. Heidland UE, Strauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* [Internet]. 2001 Sep 25 [cited 2020 Jan 11];104(13):1477–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11571239>
179. Hoit BD, Shao Y, Gabel M, Walsh RA. Disparate effects of early pressure overload hypertrophy on velocity-dependent and force-dependent indices of ventricular performance in the conscious baboon. *Circulation*. 1995 Feb 15;91(4):1213–20.
180. Bache RJ. Effects of hypertrophy on the coronary circulation. *Prog Cardiovasc Dis*. 1988;30(6):403–40.
181. Hennersdorf MG, Strauer BE. Arterial hypertension and cardiac arrhythmias. *J Hypertens* [Internet]. 2001 Feb [cited 2020 Jan 11];19(2):167–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11212958>
182. Hart G. Cellular electrophysiology in cardiac hypertrophy and failure. *Cardiovasc Res* [Internet]. 1994 Jul [cited 2020 Jan 11];28(7):933–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7954604>
183. Jauch W, Hicks MN, Cobbe SM. Effects of contraction-excitation feedback on electrophysiology and arrhythmogenesis in rabbits with experimental left ventricular hypertrophy. *Cardiovasc Res* [Internet]. 1994 Sep [cited 2020 Jan 11];28(9):1390–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7954651>
184. Shipsey SJ, Bryant SM, Hart G. Effects of hypertrophy on regional action potential characteristics in the rat left ventricle: A cellular basis for T-wave inversion? *Circulation*. 1997 Sep 16;96(6):2061–8.
185. Verdecchia P, Reboldi GP, Gattobigio R, Bentivoglio M, Borgioni C, Angeli F, et al. Atrial fibrillation in hypertension: Predictors and outcome. *Hypertension*. 2003 Feb 1;41(2):218–23.
186. Hennersdorf MG, Hafke GJ, Steiner S, Dierkes S, Jansen A, Perings C, et al. [Determinants of paroxysmal atrial fibrillation in patients with arterial hypertension]. *Z Kardiol* [Internet]. 2003 May [cited 2020 Jan 11];92(5):370–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12966828>
187. Galinier M, Balanescu S, Fourcade J, Dorobantu M, Albenque JP, Massabuau P, et al. Prognostic value of arrhythmogenic markers in systemic hypertension. *Eur Heart J*. 1997;18(9):1484–91.
188. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Sardone M, Porcellati C. Asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in essential hypertension: prevalence, determinants, and prognostic value. *Hypertension* [Internet]. 2005 Mar [cited 2020 Jan 11];45(3):412–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15655115>

189. SOKOLOW M, LYON TP. American Heart Journal. Annals of Noninvasive Electrocardiology. 2001 Oct;6(4):343–68.
190. Carr AA, Prisant LM, Watkins LO. Detection of hypertensive left ventricular hypertrophy. Hypertension [Internet]. [cited 2020 Jan 14];7(6 Pt 1):948–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2934327>
191. Colombo PC, Municino A, Brofferio A, Kholdarova L, Nanna M, Ilercil A, et al. Cross-sectional multiplane transesophageal echocardiographic measurements: comparison with standard transthoracic values obtained in the same setting. Echocardiography [Internet]. 2002 Jul [cited 2020 Jan 14];19(5):383–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12174201>
192. Hozumi T, Shakudo M, Shah PM. Quantitation of left ventricular volumes and ejection fraction by biplane transesophageal echocardiography. Am J Cardiol [Internet]. 1993 Aug 1 [cited 2020 Jan 14];72(3):356–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8342520>
193. Gottdiener JS. Left ventricular mass, diastolic dysfunction, and hypertension. Adv Intern Med [Internet]. 1993 [cited 2020 Jan 14];38:31–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8438643>
194. Wallerson DC, Devereux RB. Reproducibility of echocardiographic left ventricular measurements. Hypertension [Internet]. 1987 Feb [cited 2020 Jan 14];9(2 Pt 2):116-18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3542819>
195. Florentine MS, Grosskreutz CL, Chang W, Hartnett JA, Dunn VD, Ehrhardt JC, et al. Measurement of left ventricular mass in vivo using gated nuclear magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol. 1986;8(1):107–12.
196. Steiner G, Eichstädt H, Langer M, Schultz E, Felix R. [A simple method for imaging disorders of cardiac wall contraction using MRT]. Rofo [Internet]. 1985 Aug [cited 2020 Jan 14];143(2):186–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2992034>
197. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. doi:10.1016/j.echo.2005.10.005. 2005;
198. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. Eur J Echocardiogr [Internet]. 2006 Mar [cited 2021 Nov 19];7(2):79–108. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16458610/>
199. ten Freyhaus H. Aktuelle Kardiologie 01/2020. Linksventrikuläre Funktionsdiagnostik. 2020;28–33.
200. Flachskampf F. Kursbuch Echokardiografie. Stuttgart; 2021.
201. Herzinsuffizienz, <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/3-auflage>. <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/3-auflage>. 2023.
202. Hagendorff A et al. Echokardiografische Parameter bei der diastolischen Herzinsuffizienz . Kardiologie Up2date. 2015;133–8.
203. Lang R BLMAVAJAAELFFFEKSKTLPMRERLSKTW and VJU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Journal of the American

- Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography 1. 2015;1–39.
204. <https://www.pschyrembel.de/Herzdilatation/K09PV> . 2023.
 205. Perticone F, Maio R, Ceravolo R, Cosco C, Cloro C, Mattioli PL. Relationship between left ventricular mass and endothelium-dependent vasodilation in never-treated hypertensive patients. *Circulation*. 1999 Apr 20;99(15):1991–6.
 206. Sung J, Ouyang P, Bacher AC, Turner KL, DeRegis JR, Hees PS, et al. Peripheral endothelium-dependent flow-mediated vasodilatation is associated with left ventricular mass in older persons with hypertension. *Am Heart J* [Internet]. 2002 Jul [cited 2020 Jan 15];144(1):39–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12094186>
 207. Millgård J, Hägg A, Kahan T, Landelius J, Malmqvist K, Sarabi M, et al. Left ventricular hypertrophy is associated with an attenuated endothelium-dependent vasodilation in hypertensive men. *Blood Press* [Internet]. 2000 [cited 2020 Jan 15];9(6):309–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11212058>
 208. Ercan E, Tengiz I, Ercan HE, Nalbantgil I. Left ventricular hypertrophy and endothelial functions in patients with essential hypertension. *Coron Artery Dis*. 2003 Dec;14(8):541–4.
 209. Dahlöf B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients a metaanalysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens*. 1992;5(2):95–110.
 210. Perticone F, Ceravolo R, Maio R, Ventura G, Iacopino S, Cuda G, et al. Calcium antagonist isradipine improves abnormal endothelium-dependent vasodilation in never treated hypertensive patients. *Cardiovasc Res*. 1999 Jan 1;41(1):299–306.
 211. Adachi Y, Saito Y, Kishimoto I, Harada M, Kuwahara K, Takahashi N, et al. Angiotensin II type 2 receptor deficiency exacerbates heart failure and reduces survival after acute myocardial infarction in mice. *Circulation* [Internet]. 2003 May 20 [cited 2020 Jan 15];107(19):2406–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12732609>
 212. Shibata K, Yatera Y, Furuno Y, Sabanai K, Morisada N, Nakata S, et al. Spontaneous development of left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in mice lacking all nitric oxide synthases. *Circulation Journal*. 2010;74(12):2681–92.
 213. Oishi Y, Ozono R, Yano Y, Teranishi Y, Akishita M, Horiuchi M, et al. Cardioprotective role of AT2 receptor in postinfarction left ventricular remodeling. *Hypertension* [Internet]. 2003 Mar 1 [cited 2021 Nov 23];41(3 Pt 2):814–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12624001/>
 214. Brede M, Roell W, Ritter O, Wiesmann F, Jahns R, Haase A, et al. Cardiac hypertrophy is associated with decreased eNOS expression in angiotensin AT2 receptor-deficient mice. *Hypertension* [Internet]. 2003 Dec [cited 2020 Jan 15];42(6):1177–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581297>
 215. Takemoto M, Egashira K, Usui M, Numaguchi K, Tomita H, Tsutsui H, et al. Important role of tissue angiotensin-converting enzyme activity in the pathogenesis of coronary vascular and myocardial structural changes induced

- by long-term blockade of nitric oxide synthesis in rats. *J Clin Invest* [Internet]. 1997 Jan 15 [cited 2020 Jan 15];99(2):278–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9005996>
216. Kourembanas S, McQuillan LP, Leung GK, Faller D V. Nitric oxide regulates the expression of vasoconstrictors and growth factors by vascular endothelium under both normoxia and hypoxia. *J Clin Invest* [Internet]. 1993 Jul [cited 2020 Jan 15];92(1):99–104. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8326022>
 217. Saba PS, Roman MJ, Pini R, Spitzer M, Ganau A, Devereux RB. Relation of arterial pressure waveform to left ventricular and carotid anatomy in normotensive subjects. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(7):1873–80.
 218. Conen D, Zeller A, Pfisterer M, Martina B. Usefulness of B-type natriuretic peptide and C-reactive protein in predicting the presence or absence of left ventricular hypertrophy in patients with systemic hypertension. *American Journal of Cardiology*. 2006 Jan 15;97(2):249–52.
 219. Palmieri V, Tracy RP, Roman MJ, Liu JE, Best LG, Bella JN, et al. Relation of left ventricular hypertrophy to inflammation and albuminuria in adults with type 2 diabetes: The strong heart study. *Diabetes Care*. 2003 Oct 1;26(10):2764–9.
 220. Pieretti J, Roman MJ, Devereux RB, Lockshin MD, Crow MK, Paget SA, et al. Systemic lupus erythematosus predicts increased left ventricular mass. *Circulation* [Internet]. 2007 Jul 24 [cited 2020 Jan 15];116(4):419–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17620509>
 221. Salmon JE, Roman MJ. Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Am J Med* [Internet]. 2008 Oct [cited 2020 Jan 15];121(10 Suppl 1):S3-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18926167>
 222. Schnabel RB, Schulz A, Wild PS, Sinning CR, Wilde S, Eleftheriadis M, et al. Noninvasive vascular function measurement in the community: cross-sectional relations and comparison of methods. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2011 Jul [cited 2021 Nov 23];4(4):371–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21551420/>
 223. Light KC, Hinderliter AL, West SG, Grewen KM, Steege JF, Sherwood A, et al. Hormone replacement improves hemodynamic profile and left ventricular geometry in hypertensive and normotensive postmenopausal women. *J Hypertens* [Internet]. 2001 Feb [cited 2020 Jan 15];19(2):269–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11212970>
 224. Miya Y, Sumino H, Ichikawa S, Nakamura T, Kanda T, Kumakura H, et al. Effects of hormone replacement therapy on left ventricular hypertrophy and growth-promoting factors in hypertensive postmenopausal women. *Hypertens Res* [Internet]. 2002 [cited 2021 Nov 23];25(2):153–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12047028/>
 225. Wen Kwang Lim, Wren B, Jepson N, Roy S, Caplan G. Effect of hormone replacement therapy on left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* [Internet]. 1999 [cited 2021 Nov 23];83(7):1132–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10190535/>

226. Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A, Walsh BW, Selwyn AP, Ganz P, et al. Estrogen improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation in postmenopausal women. *Ann Intern Med.* 1994 Dec 15;121(12):936–41.
227. MyoVasc. <https://www.unimedizin-mainz.de/pkmp/forschungsschwerpunkte/studienbiodatenbanken/myovasc.html> . 2021.
228. Bevölkerung nach Altersgruppen - Statistisches Bundesamt [Internet]. [cited 2023 May 2]. Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/bevoelkerung-altersgruppen-deutschland.html>
229. Bozkurt B, Khalaf S. Heart Failure in Women. *Methodist Debaque Cardiovasc J* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2023 May 5];13(4):216–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29744014/>
230. Henry WL, Gardin JM, Ware JH. Echocardiographic measurements in normal subjects from infancy to old age. *Circulation* [Internet]. 1980 [cited 2023 May 5];62(5):1054–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7418156/>
231. Dannenberg AL, Levy D, Garrison RJ. Impact of age on echocardiographic left ventricular mass in a healthy population (the Framingham Study). *Am J Cardiol* [Internet]. 1989 Nov 1 [cited 2023 May 5];64(16):1066–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2530879/>
232. Gardin JM, Wagenknecht LE, Anton-Culver H, Flack J, Gidding S, Kurosaki T, et al. Relationship of cardiovascular risk factors to echocardiographic left ventricular mass in healthy young black and white adult men and women. The CARDIA study. *Coronary Artery Risk Development in Young Adults. Circulation* [Internet]. 1995 Aug 1 [cited 2023 May 5];92(3):380–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7634452/>
233. Agabiti-Rosei E, Muiesan ML. Left ventricular hypertrophy and heart failure in women. *J Hypertens Suppl* [Internet]. 2002 [cited 2023 May 5];20(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12183849/>
234. De Simone G, Devereux RB, Roman MJ, Alderman MH, Laragh JH. Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. *Hypertension* [Internet]. 1994 [cited 2023 May 5];23(5):600–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8175168/>
235. Neuhauser H, Thamm M, Ellert U. [Blood pressure in Germany 2008-2011: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* [Internet]. 2013 May [cited 2023 May 5];56(5–6):795–801. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23703500/>
236. Mizia-Stec K, Gąsior Z, Mizia M, Haberka M, Holecki M, Zwolińska W, et al. Flow-mediated dilation and gender in patients with coronary artery disease: arterial size influences gender differences in flow-mediated dilation. *Echocardiography* [Internet]. 2007 Nov [cited 2023 May 5];24(10):1051–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18001358/>
237. Silber HA, Ouyang P, Bluemke DA, Gupta SN, Foo TK, Lima JAC. Why is flow-mediated dilation dependent on arterial size? Assessment of the shear stimulus using phase-contrast magnetic resonance imaging. *Am J Physiol Heart Circ*

- Physiol [Internet]. 2005 Feb [cited 2023 May 5];288(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15345491/>
238. Akman L, Duygu H, Akercan F, Ulukus M, Ozerkan F, Akin M. The effects of different hormone treatment on endothelial function in healthy postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2013 Sep [cited 2023 May 5];29(9):867–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23875965/>
 239. Rki. *Journal of Health Monitoring* | 2017/2 | Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen. [cited 2023 May 2]; Available from: www.geda-studie.de
 240. Pandey A, LaMonte M, Klein L, Ayers C, Psaty BM, Eaton CB, et al. Relationship Between Physical Activity, Body Mass Index, and Risk of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2017 Mar 7 [cited 2023 May 5];69(9):1129–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28254175/>
 241. Okin PM, Jern S, Devereux RB, Kjeldsen SE, Dahlöf B. Effect of obesity on electrocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: the losartan intervention for endpoint (LIFE) reduction in hypertension study. *Hypertension* [Internet]. 2000 [cited 2023 May 5];35(1 Pt 1):13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10642268/>
 242. Karason K, Sjöström L, Wallentin I, Peltonen M. Impact of blood pressure and insulin on the relationship between body fat and left ventricular structure. *Eur Heart J* [Internet]. 2003 Aug [cited 2023 May 5];24(16):1500–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12919774/>
 243. Lauer MS, Anderson KM, Levy D. Separate and joint influences of obesity and mild hypertension on left ventricular mass and geometry: the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1992 [cited 2023 May 5];19(1):130–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1729324/>
 244. de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O, et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1992 Nov 1 [cited 2023 May 5];20(5):1251–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1401629/>
 245. Kannel WB, Brand N, Skinner JJ, Dawber TR, McNamara PM. The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension. The Framingham study. *Ann Intern Med* [Internet]. 1967 [cited 2023 May 5];67(1):48–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6028658/>
 246. Chiang BN, Perlman L V., Epstein FH. Overweight and hypertension. A review. *Circulation* [Internet]. 1969 [cited 2023 May 5];39(3):403–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4885946/>
 247. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1992 [cited 2023 May 5];19(7):1550–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1534335/>
 248. FH M, K SR, ED R, GR D, HO V, W O, et al. Dimorphic cardiac adaptation to obesity and arterial hypertension. *Ann Intern Med* [Internet]. 1983 [cited 2023 May 5];99(6):757–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6651022/>

249. Schäfer F. Zusammenhang zwischen Phänotypen der kardialen linksventrikulären Geometrie und der vaskulären Struktur und Funktion. [Bonn]; 2018.
250. Garavaglia GE, Messerli FH, Nunez BD, Schmieder RE, Grossman E. Myocardial contractility and left ventricular function in obese patients with essential hypertension. *Am J Cardiol* [Internet]. 1988 Sep 15 [cited 2023 May 5];62(9):594–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3414551/>
251. Pfeffer MA. Heart Failure and Hypertension: Importance of Prevention. *Med Clin North Am* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 May 5];101(1):19–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27884228/>
252. Devereux RB, Pickering TG, Harshfield GA, Kleinert HD, Denby L, Clark L, et al. Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regularly recurring stress. *Circulation* [Internet]. 1983 [cited 2023 May 5];68(3):470–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6223721/>
253. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2017 Dec 30 [cited 2023 May 5];956:511–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28035582/>
254. Chinali M, Devereux RB, Howard B V., Roman MJ, Bella JN, Liu JE, et al. Comparison of cardiac structure and function in American Indians with and without the metabolic syndrome (the Strong Heart Study). *American Journal of Cardiology* [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2023 May 5];93(1):40–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14697463/>
255. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Gemelli F, Marchesi S, Porcellati C, et al. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2004 May 19 [cited 2023 May 5];43(10):1817–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15145106/>
256. Dawson A, Morris AD, Struthers AD. The epidemiology of left ventricular hypertrophy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* [Internet]. 2005 Oct [cited 2023 May 5];48(10):1971–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16094529/>
257. Liao Y, Cooper RS, Mcgee DL, Mensah GA, Ghali JK. The relative effects of left ventricular hypertrophy, coronary artery disease, and ventricular dysfunction on survival among black adults. *JAMA* [Internet]. 1995 May 24 [cited 2023 May 5];273(20):1592–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7745772/>
258. Hasegawa T, Boden-Albala B, Eguchi K, Jin Z, Sacco RL, Homma S, et al. Impaired flow-mediated vasodilatation is associated with increased left ventricular mass in a multiethnic population. The Northern Manhattan Study. *Am J Hypertens* [Internet]. 2010 Apr [cited 2020 Jan 15];23(4):413–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20057361>
259. Khandelwal P, Murugan V, Hari S, Lakshmy R, Sinha A, Hari P, et al. Dyslipidemia, carotid intima-media thickness and endothelial dysfunction in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2023 May 5];31(8):1313–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26921213/>

260. López-Jaramillo P, Casas JP. Endothelial dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. *J Hum Hypertens* [Internet]. 2002 [cited 2023 May 4];16 Suppl 1(SUPPL. 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11986891/>
261. Hernández RH, Armas-Hernández MJ, Velasco M, Israili ZH, Armas-Padilla MC. Calcium antagonists and atherosclerosis protection in hypertension. *Am J Ther* [Internet]. 2003 [cited 2023 May 4];10(6):409–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14624278/>
262. Biswas TK. Endothelium, atherosclerosis and calcium channel blockers. *Indian Med Assoc*. 2003 Jul;101(7):428–31.
263. Maruhashi T, Kajikawa M, Kishimoto S, Matsui S, Hashimoto H, Takaeko Y, et al. Relationships Between Calcium Channel Blockers and Vascular Function Tests. *Am J Hypertens* [Internet]. 2019 Jun 11 [cited 2023 May 5];32(7):640–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31089726/>
264. Kim KH, Jeong MH, Cho SH, Moon JY, Hong YJ, Park HW, et al. Clinical effects of calcium channel blocker and Angiotensin converting enzyme inhibitor on endothelial function and arterial stiffness in patients with angina pectoris. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2009 Apr [cited 2023 May 5];24(2):223–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19399262/>
265. Zhou T, Huang X, Cai X, Xie L. Combined treatment of irbesartan and diltiazem ameliorates endothelium dependent vasodilatation in hypertensives. *Clin Exp Hypertens* [Internet]. 2017 Oct 3 [cited 2023 May 5];39(7):612–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28613098/>
266. Peller M, Ozierański K, Balsam P, Grabowski M, Filipiak KJ, Opolski G. Influence of beta-blockers on endothelial function: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiol J* [Internet]. 2015 [cited 2023 May 5];22(6):708–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26202651/>
267. Li B, Zhang Q, Zhang H, Wang C, Xiu R. Effects of nebivolol versus other antihypertensive drugs on the endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. *Biosci Rep* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2023 May 5];40(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32342981/>
268. Shahin Y, Khan JA, Samuel N, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on endothelial dysfunction: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Atherosclerosis* [Internet]. 2011 May [cited 2023 May 5];216(1):7–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21411098/>
269. Ding H, Liu S, Zhao KX, Pu J, Xie YF, Zhang XW. Comparative Efficacy of Antihypertensive Agents in Flow-Mediated Vasodilation of Patients with Hypertension: Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial. *Int J Hypertens* [Internet]. 2022 [cited 2023 May 5];2022. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35535214/>
270. Radenković M, Stojanović M, Prostran M. Calcium Channel Blockers in Restoration of Endothelial Function: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Med Chem* [Internet]. 2019 Oct 26 [cited 2023 May 5];26(29):5579–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30009701/>

271. Tycinska AM, Janica J, Mroczko B, Musial WJ, Sawicki R, Sobkowicz B, et al. Hypotensive effect of atorvastatin in hypertensive patients: the association among flow-mediated dilation, oxidative stress and endothelial dysfunction. *Arch Med Sci* [Internet]. 2011 Dec [cited 2023 May 5];7(6):955–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22328877/>
272. DGK-Jahrestagung 2023 | Herzinsuffizienz: Potenzielle Leitlinien-Updates 2023 | [springermedizin.de](https://www.springermedizin.de) [Internet]. [cited 2023 May 5]. Available from: <https://www.springermedizin.de/dgk-jahrestagung-2023/herzinsuffizienz/herzinsuffizienz--potenzielle-leitlinien-updates-2023/25258786?searchResult=1.dirk%20einecke%20betablocker&searchBackButton=true>m=registration>
273. 6 Medikamentöse Therapie — Leitlinien.de [Internet]. [cited 2023 May 5]. Available from: <https://www.leitlinien.de/themen/herzinsuffizienz/kurzfassung/kurzfassung-6>
274. Rodriguez CJ, Diez-Roux A V., Moran A, Jin Z, Kronmal RA, Lima J, et al. Left ventricular mass and ventricular remodeling among Hispanic subgroups compared with non-Hispanic blacks and whites: MESA (Multi-ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2010 Jan 19 [cited 2023 May 5];55(3):234–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20117402/>
275. Raitakari OT, Celermajer DS. Flow-mediated dilatation. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2000 [cited 2023 May 5];50(5):397–404. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11069434/>
276. Lind L. Left ventricular mass is related to endothelium-dependent vasodilation in the forearm, but not in the brachial artery, in elderly subjects: the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors study. *J Hum Hypertens* [Internet]. 2008 [cited 2023 May 5];22(11):767–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18548090/>
277. Buus NH, Jørgensen CG, Mulvany MJ, Sørensen KE. Large and small artery endothelial function in patients with essential hypertension--effect of ACE inhibition and beta-blockade. *Blood Press* [Internet]. 2007 [cited 2023 May 5];16(2):106–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17612909/>

Danksagungen

Ich möchte mich von Herzen bedanken bei meinen Eltern, dass sie mich in jedem Schritt meiner medizinischen Laufbahn begleitet und unterstützt haben. Ich liebe euch.

Und ich danke Gott.