

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Lehrstuhl für Präventive und Rehabilitative Sportmedizin

Klinikum rechts der Isar

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Halle)

**Leistungsfähigkeit und Endothelfunktion bei Patienten mit
koronarer Herzerkrankung**

Mohammad Ali

**Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.**

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

- 1. Univ.-Prof. Dr. M. Halle**
- 2. apl. Prof. Dr. J. Mehilli**

**Die Dissertation wurde am 10.02.2009 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 24.06.2009
angenommen.**

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	9
1.1	Koronare Herzkrankheit (KHK).....	9
1.1.1	KHK und Sport	11
1.2	Endothel.....	12
1.2.1	Endothelfunktion	13
1.2.2	Endotheldysfunktion.....	15
1.3	Untersuchung der Endothelfunktion	16
1.3.1	Invasive Methoden zur Messung der koronaren Endothelfunktion	16
1.3.2	Nicht-invasive Messung der peripheren Endothelfunktion.....	17
1.3.3	Nicht-invasive Messung der retinalen (cerebralen) Endothelfunktion...	17
1.3.4	Korrelation zwischen peripherer endothelialer Dysfunktion und KHK...	17
1.3.5	Korrelation zwischen körperlicher Aktivität und endothelialer Dysfunktion bei Patienten mit KHK.....	18
1.4	Ziele der Arbeit.....	18
2	Material und Methoden	19
2.1	Studienpopulation.....	19
2.1.1	Probanden	19
2.1.2	Einschlusskriterien.....	19
2.1.3	Ausschlusskriterien	19
2.2	Untersuchungen.....	20
2.2.1	Klinische Untersuchung.....	20
2.2.2	Untersuchung der Endothelfunktion der Arteria brachialis	20
2.2.3	Retinale Gefäßcharakterisierung	23
2.2.3.1	Dynamische Gefäßanalyse.....	23
2.2.3.2	Statische Gefäßanalyse	26
2.2.4	Spiroergometrie	27
2.3	Statistische Auswertung	28
3	Ergebnisse.....	29
3.1	Ergebnisse der klinischen Untersuchungen	29
3.2	Flussvermittelte Dilatation der Arteria brachialis.....	30
3.3	Retinale Gefäßanalyse.....	31

3.4	Spiroergometrie.....	34
3.5	Korrelation von Leistungsfähigkeit und Endothelfunktion.....	35
3.6	Patienten mit 1-, 2- und 3-Gefäßerkrankung.....	39
3.7	Vergleich KHK-Patienten mit Kontrollgruppe.....	40
4	Diskussion	46
4.1	Klinische Untersuchung.....	46
4.2	Endotheldysfunktion	46
4.2.1	Flussinduzierte (endothelabhängige) Vasodilatation (FMD).....	47
4.3	Retinale Gefäßanalyse.....	49
4.3.1	Dynamische Gefäßanalyse.....	49
4.3.2	Statische Gefäßanalyse	51
4.4	Spiroergometrie.....	53
5	Zusammenfassung	55
6	Literaturverzeichnis	56

Danksagung

Für meine Doktorarbeit schulde ich sehr vielen Menschen einen herzlichen Dank. Besonders möchte ich mich bei meinem Doktorvater Uni. Prof. Dr. med. Martin Halle bedanken für die Vergabe des interessanten Promotionsthemas sowie die Betreuung bei der Anfertigung der Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank geht an Herrn Dr. med. Axel Preßler für die vielen hilfreichen Diskussionen und Korrekturen.

Herrn Priv. Dr. med. Arno Schmidt Trückses danke ich für die zahlreichen Hinweise und Ratschläge bei der Bearbeitung des Themas.

Ein großer Dank an Herrn Otto Zelger für die erfreuliche Zusammenarbeit bei der Patientenbestellung.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Katrin Esefeld und Herrn Kostantin Kotilar für die Statistische Auswertung und die graphische Darstellung.

Allen Studienteilnehmern bin ich zu großem Dank verpflichtet, ohne die es nie möglich gewesen wäre, diese Studie überhaupt durchzuführen. Jeder einzelne stand gerne zur Verfügung und hat dazu beigetragen, dass wir eine doch beachtliche Menge an Daten zusammentragen konnten.

Abschließend bedanke ich mich noch bei meiner Frau, ohne Ihrer Antrieb und Unterstützung ich die Doktorarbeit erst gar nicht begonnen hätte.

Liste der Abkürzungen

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AT1	Angiotensin 1
AV	Arteriovenös
AVR	arterio- venöse Ratio
B.-umfang	Bauchumfang
BMI	Body Mass Index
Ca	Calcium
Chol.	Cholesterin
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CRAE	zentrales retinales Arterienäquivalent (engl.: Central retinal artery equivalent)
CRP	C-reaktives Protein
CRVE	zentrales retinales Venenäquivalent (engl.: Central retinal vene equivalent)
Dil.	Dilatation
DVA	Dynamische Gefäßanalyse
EKG	Elektrokardiogramm
eNOS	endotheliale NO-Synthase
FMD	Flussvermittelte Dilatation (engl.: Flow Mediated Dilatation)
GTP	Guanosin-5-triphosphat
HDL	High-Density-Lipoprotein
Hg	Quecksilber (lat. Hydrargyrum)
IAS	individuelle anaerobe Schwelle
IQR	Interquartile range
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
Konst.	Konstriktion
LDL	Low-Density-Lipoprotein
Lj	Lebensjahr
Max	Maximal

m	Männlich
MW	Mittelwert
n	Nummer
NO	Stickstoffmonoxid (engl.: Nitric Oxide)
O ₂	Sauerstoff
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
RR	Blutdruckmessung nach Riva-Rocci
RVA	Retinal-Vessel-Analyzer
SD	Standardabweichung
TUM	Technische Universität München
VD	Gefäßdurchmesser (vessel diameter)
VO ₂	Sauerstoffaufnahme
W	Watt
w	weiblich
Z.n.	Zustand nach

Liste der Abbildungen

Abb. 1:	Organspezifische Effekte regelmäßiger körperlicher Aktivität in der Primär- und Sekundärprävention.....	11
Abb. 2:	Wandaufbau der Blutgefäße.....	12
Abb. 3:	Flussabhängige und rezeptorabhängige Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO).....	13
Abb. 4:	Synthese von Stickstoffmonoxid (NO).....	14
Abb. 5:	Die Endotheliale Dysfunktion spielt eine Schlüsselrolle in der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen.....	15
Abb. 6:	Druckmanschette am Unterarm und Ultraschallkopf ungefähr 5 cm über der Ellenbogenfalte longitudinal positioniert.....	20
Abb. 7:	Durchmesser der Arteria brachialis im B-Mode	21
Abb. 8:	der Retinal-Vessel-Analyzer (RVA, Fa. Imedos, Jena).....	23
Abb. 9:	Augenhintergrund und Messfenster.....	23
Abb. 10:	zeigt eine normale Reaktion der Arteria retinalis auf das Flickerlicht.....	24
Abb. 11:	zeigt eine reduzierte Reaktion der Arteria retinalis auf das Flickerlicht.....	24
Abb. 12:	Statische Gefäßanalyse.....	25
Abb. 13:	Fahrrad-Spiroergometrie.....	26
Abb.14:	Verteilung der maximalen Dilatation der retinalen Arterie nach Stimulation mit Flickerlicht.....	32
Abb. 15:	Korrelation zwischen Alter und maximaler Konstriktion der Arteria retinalis.....	32
Abb. 16:	Korrelation zwischen Alter und maximaler Dilatation der Arteria retinalis.....	33
Abb. 17:	Verteilung der VO_2 peak der Patienten mit KHK bei der Spiroergometrie.....	34
Abb. 18:	Korrelation zwischen Leistungsfähigkeit und Endothelfunktion.....	35
Abb. 19:	Korrelation zwischen relativer maximaler Leistungsfähigkeit (W/kg) und maximaler Dilatation der Arteria retinalis.....	36
Abb. 20:	Korrelation zwischen maximaler Dilatation der Arteria retinalis und maximaler Dilatation der Arteria brachialis.....	36

Abb. 21:	Korrelation zwischen retinaler Gefäßreaktion und maximaler Sauerstoffaufnahme.....	37
Abb. 22:	Korrelation zwischen maximaler Dilatation der Arteria brachialis (FMD) und maximaler Sauerstoffaufnahme bei den KHK-Patienten....	37
Abb. 23:	Vergleich der mittleren maximalen Flickerdilatation der Arteria retinalis zwischen KHK-Patienten und Kontrollgruppe.....	41
Abb. 24:	Vergleich des Scheitelwertes der Arteria retinalis zwischen KHK-Patienten und Kontrollgruppe.....	41
Abb. 25:	Vergleich der mittleren maximalen reaktiven Konstriktion der Arteria retinalis zwischen KHK-Patienten und Kontrollgruppe.....	42
Abb. 26:	Vergleich der mittleren maximalen Flickerdilatation der Vena retinalis zwischen KHK-Patienten und Kontrollgruppe.....	42
Abb. 27:	Vergleich des mittleren AV-Faktors zwischen KHK-Patienten und Kontrollgruppe.....	43
Abb. 28:	Vergleich des mittleren zentralen Arterienäquivalents (CRAE) zwischen KHK-Patienten und Kontrollgruppe.....	43
Abb. 29:	Vergleich des mittleren zentralen Venenäquivalents (CRVE) zwischen KHK-Patienten und Kontrollgruppe.....	44

Liste der Tabellen

Tab. 1:	Anthropometrische Parameter der KHK-Patienten.....	28
Tab. 2:	Parameter des Fettstoffwechsels der KHK-Patienten.....	29
Tab. 3:	Kardiovaskulär wirksame Medikation unter Studienteilnahme.....	29
Tab. 4:	Gefäßweite der Arteria brachialis bei der Messung der Flussvermittelten Dilatation.....	30
Tab. 5:	Ergebnisse der retinalen Gefäßanalyse.....	31
Tab. 6:	Ergebnisse der Spiroergometrie bei KHK-Patienten.....	33
Tab. 7:	Subgruppenanalyse zwischen KHK-Patienten mit 1-, 2- und 3-Gefäßerkrankung.....	38
Tab. 8:	Vergleich von 22 KHK-Patienten mit einer altersgematchten Kontrollgruppe.....	39
Tab. 9:	KHK-Patienten vs. Kontrollgruppe (Augenparameter).....	40

1 Einleitung

1.1 Koronare Herzkrankheit (KHK)

Die koronare Herzkrankheit (KHK) zählt zu den weltweit häufigsten Todesursachen. In Deutschland versterben rund 50% der Bevölkerung an kardiovaskulären Erkrankungen und etwa 21% an akuten oder chronischen Folgen einer koronaren Herzerkrankung(82;94). Der akute Myokardinfarkt ist die häufigste Einzeltodesursache(75)

Daten des Gesundheitssurveys zeigen die hohe Prävalenz von Risikofaktoren(86;94) In der Gruppe der 50–59-jährigen weisen beispielsweise weniger als 25% keinen der klassischen Risikofaktoren Hypercholesterinämie, Hypertonie, Rauchen und Adipositas auf.

Unter KHK versteht man jene Krankheitsfolgen, welche durch eine Atherosklerose der Koronararterien entstehen(70). Resultiert daraus eine Durchblutungsstörung, kommt es zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot des gesamten Myokards oder bestimmter Myokardbereiche(3).

Die Entstehung der Atherosklerose stellt einen komplexen Prozess dar. Einer zunächst noch mäßigen, lockeren Fetteinlagerung folgt eine Verdichtung der Fettmassen (sog. Atherombildung) mit möglichem Einriss der Intima. Aus diesem Intima-Einriss kann sich im Verlauf ein ulcusähnlicher Defekt entwickeln, dem sich ein Blutgerinnsel auflagert. Bei noch weitreichenderen Defekten mit breiter Freilegung des Atheroms können sich großräumigere Blutgerinnsel der Gefäßwand anlegen.

Die für die Pathogenese der Atherosklerose bedeutsamsten Hypothesen stammen von Virchow und Ross(74). Virchow beschreibt in seiner Lipidhypothese den Beginn der Atherosklerose als Wechselwirkung zwischen Blutfetten mit Zellen und Gewebe der Arterienwand. Nach der Response-to-injury-Hypothese („verletzungsbedingte Antwort“) von Ross wird eine Verletzung des Gefäßendothels mit dadurch ausgelösten Kaskaden interzellulärer Reaktionen in allen an der Läsion beteiligten Zellen in den Mittelpunkt gestellt(74). Dabei stellt er bereits die Bedeutung der endothelialen Dysfunktion als Frühform der Atherosklerose heraus.

Die Diagnose einer KHK wird gestellt, wenn eine der großen Koronararterien hämodynamisch relevant stenosiert ist. Der Schweregrad einer KHK wird einerseits über ihre anatomische Zuordnung und Ausbreitung in Ein-, Zwei- oder Dreigefäßerkrankungen eingeteilt, andererseits nach dem Ausmaß der jeweiligen Gefäßstenosierungen. Die Bestimmung des Stenosegrads von Koronargefäßen erfolgt in der Regel durch eine Linksherzkatheteruntersuchung.

Ein koronarangiographischer Stenosegrad von $> 50\%$ gilt als hämodynamisch relevant(70). Allerdings besteht keine lineare Beziehung zwischen dem anatomischen Stenosegrad und seiner pathophysiologischen Folge(83).

Risikofaktoren für vorzeitige Arteriosklerose bzw. KHK sind(35):

1) Hochrisiko-Konstellation:

- Bekannte KHK
- Andere Manifestationen der Arteriosklerose (paVK, abdominelles Aortenaneurysma, Stenose der A. carotis $> 50\%$, ischämischer Schlaganfall).
- Diabetes mellitus in Verbindung mit weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren

2) Risikofaktoren:

- Zigarettenrauchen
- Arterielle Hypertonie
- LDL-Cholesterin-Erhöhung (>155 mg/dl)
- HDL-Cholesterin-Erniedrigung ($\text{♂} < 35$ mg/dl, $\text{♀} < 40$ mg/dl)
- Lebensalter (m ≥ 45 J. ; w ≥ 55 J.)
- KHK / Herzinfarkte bei erstgradigen Familienangehörigen vor dem 55 Lj. (m) bzw. 65 Lj. (w)
- Diabetes mellitus

3) Andere Risikofaktoren:

- Adipositas
- Körperliche Inaktivität
- Lipidstoffwechselstörung: z.B. Hypertriglyzeridämie.
- Glukosetoleranzstörung
- Entzündungszustände bei KHK-Patienten (CRP als möglicher Indikator)

1.1.1 KHK und Sport

Epidemiologische Studien zeigen übereinstimmend ein vermindertes kardiovaskuläres Risiko bei regelmäßiger körperlicher Aktivität(6;7;22;39;57;58;65). Am besten untersucht ist der Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und koronarer Herzkrankheit. Demnach haben Aktive gegenüber Inaktiven ein bis zu 50% vermindertes koronares Risiko(2;67).

Bewegungsmangel gilt inzwischen als unabhängiger Risikofaktor und hat eine mindestens eben so große prognostische Bedeutung wie die klassischen Risikofaktoren(58). Frauen profitieren von körperlicher Aktivität ebenso wie Männer(42).

Insgesamt zeigen epidemiologische und klinische Studien, dass die kardiale Mortalität durch regelmäßige sportliche Aktivität und hohe körperliche Fitness verringert wird(5;64). Dies gilt für die Primärprävention (vor Auftreten einer KHK) ebenso wie für die Effekte von körperlicher Aktivität in der sekundären (bei bestehender KHK) und tertiären Prävention (Rehabilitation nach Myokardinfarkt) (Abb. 1). Daher wird in der kardiovaskulären Sekundärprävention von den großen kardiologischen und sportmedizinischen Gesellschaften ein regelmäßiges, gezieltes körperliches Training von 4-5 Einheiten pro Woche á 30-45 Minuten bei mäßiger Intensität mit dynamischer Belastungsform im ischämie- und symptomfreien Herzfrequenzbereich zusätzlich zu einer aktiven alltäglichen Lebensweise empfohlen(1;24;31). Hierdurch können kardiovaskuläre Risikofaktoren, Endothelfunktion, Koronarmorphologie und Myokardperfusion günstig beeinflusst werden(31;49;61;62).

Vier wesentliche Mechanismen tragen zur Reduktion ischämischer Ereignisse bei: Die Verbesserung der koronaren Endothelfunktion, die Verringerung der Progression manifester Läsionen, eine Zunahme der Kollateralisierung und die Reduktion des thrombogenen Risikos. Das therapeutische Potential körperlicher Aktivität bei stabiler KHK zeigte sich auch im direkten Vergleich mit einem interventionellen Vorgehen: Das ereignisfreie Überleben war nach einem Jahr in der Trainingsgruppe deutlich höher als in der Interventionsgruppe(33).

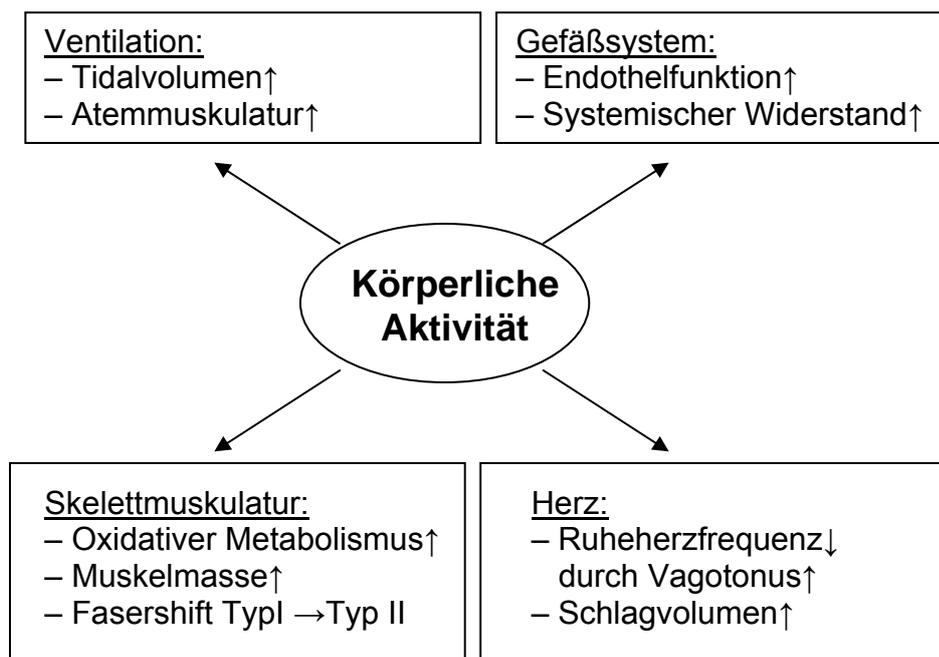


Abb. 1: Organspezifische Effekte regelmäßiger körperlicher Aktivität in der Primär- und Sekundärprävention(33).

1.2 Endothel

Der typische Wandaufbau der Blutgefäße besteht aus 3 Schichten: Adventitia, Media und Intima (Abb. 2). Arterien besitzen aufgrund der stärkeren Druckverhältnisse eine kräftigere Media und dichter gelagerte Muskelfasern als Venen.

Die Intima wird von einer einschichtigen Lage spindelförmiger, flacher Endothelzellen mit ihrer zugehörigen Basalmembran und dem subendothelialen Bindegewebe gebildet. Die Endothelzellen sind bei genügend hohen Scherkräften stromlinienförmig in Richtung des Blutflusses ausgerichtet. Der große Kern sowie die zahlreichen Zellorganellen der 50-150 µm großen Zellen weisen auf eine hohe Stoffwechselaktivität hin(21).

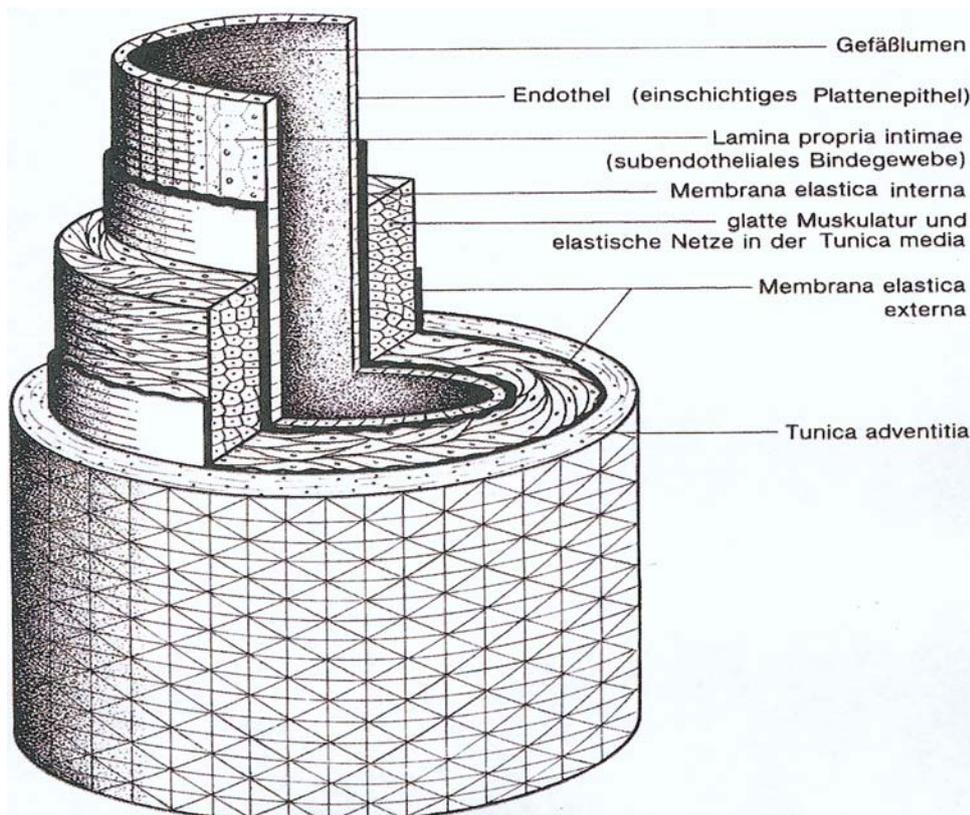


Abb. 2: Wandaufbau der Blutgefäße
 Histologie, 3. Auflage 2000, Deutscher Ärzte Verlag

1.2.1 Endothelfunktion

Das Endothel bildet die Grenze zwischen Gefäßlumen und Gefäßwand. Trotz seiner nur mikroskopischen Dimensionen stellt das Endothel eine lebende Membran und ein multifunktionelles Organ dar. Es vermittelt wichtige Regulationsvorgänge. So steuert es den Vasotonus der Gefäße über Prostacyclin, Endothelin(51;54) und vor allem über den Botenstoff Stickstoffmonoxid (NO). Ein sehr wichtiger Freisetzungsmechanismus wird jedoch über die mechanische Stimulation des Endothels durch das vorbeifließende Blut vermittelt (Abb. 3), d.h. über sogenannte Scherkräfte. Eine solche mechanische Stimulation des Endothels wird bei ansteigendem Blutfluss und damit bei jeder körperlichen Belastung induziert, wodurch die endotheliale NO-Aktivität gesteigert wird(78).

Die endothel-vermittelte Dilatation der Widerstandsgefäße ist zur adäquaten Blutflusssteigerung essentiell. Eine flussabhängige Dilatation findet auch an den Koronargefäßen statt(17).

NO wird bei der Umwandlung von L-Arginin zu Citrullin freigesetzt(56;92) (Abb. 4), ein Vorgang, der von der endothelialen NO-Synthase (eNOS) katalysiert wird. NO,

ein Gas mit einer Halbwertszeit von Sekunden, diffundiert sowohl in Richtung Gefäßlumen, wo es vor allem eine antiadhäsive Wirkung auf Monozyten ausübt und antithrombotische Eigenschaften der Thrombozyten forciert, als auch in Richtung glatter Gefäßmuskelzellen. Hier aktiviert NO die lösliche Guanylat-Zyklase, so dass die Konzentration von zyklischem Guanosin-Monophosphat ansteigt und die intrazelluläre freie Ca-Konzentration sinkt, wodurch die Kontraktion der glatten Gefäßmuskelzellen gehemmt wird, also die Gefäßdilataion überwiegt(66).

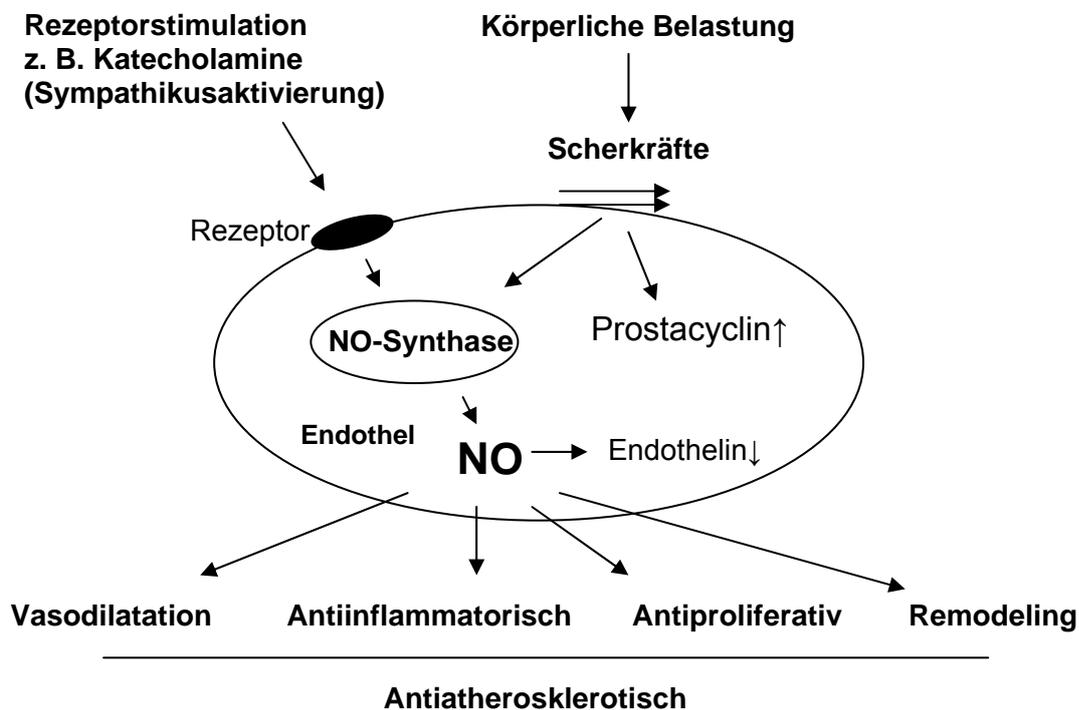


Abb. 3: Flussabhängige und rezeptorabhängige Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO): NO wird im Endothel entweder durch Scherkräfte des vorbeifließenden Blutes oder rezeptorvermittelt (z.B. durch Katecholamine) freigesetzt und ins Lumen sezerniert. Es inhibiert die Freisetzung von Endothelin. Weiterhin wird Prostacyclin durch Scherkräfte freigesetzt. Insgesamt nimmt NO Einfluss auf vielfältige antiatherosklerotischen Vorgänge in der Gefäßwand (s. Text).

L-Arginin-NO-Pathway

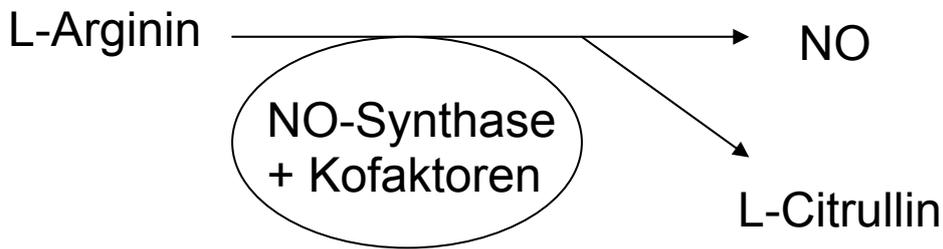


Abb. 4: Synthese von Stickstoffmonoxid (NO)(92).

1.2.2 Endotheldysfunktion

Als Frühstadium und damit quasi „erste Manifestation“ der Atherosklerose wird eine gestörte Gefäßfunktion, die sogenannte Endotheldysfunktion, beschrieben. Sie bildet somit auch das Vorstadium zum atherosklerotischen Plaque und zur Entwicklung von Koronarstenosen(31).

Die Störung der endothelialen Funktion spielt eine Schlüsselrolle in der Pathogenese vieler kardiovaskulärer Erkrankungen. So können sich Atherosklerose, Hypertonie, Thrombosen und Vasospasmen auf der Grundlage einer gestörten Endothelfunktion entwickeln. Die endotheliale Dysfunktion ist aber nicht nur Mitursache kardiovaskulärer Erkrankungen, sondern häufig auch deren Folge, so dass sich differenzierte pathophysiologische Wechselwirkungen ergeben(68) (Abb. 5).

Charakteristisch für eine endotheliale Dysfunktion sind:

- veränderte Vasoreaktivität mit einer Einschränkung der endothelabhängigen Relaxation
- erhöhte Permeabilität der Gefäßwand für Plasmaproteine
- selektive Hyperadhäsivität für Leukozyten und thrombotische Komplikationen, denen ein Mißverhältnis zwischen Hämostase und Fibrinolyse zugrunde liegt(73).

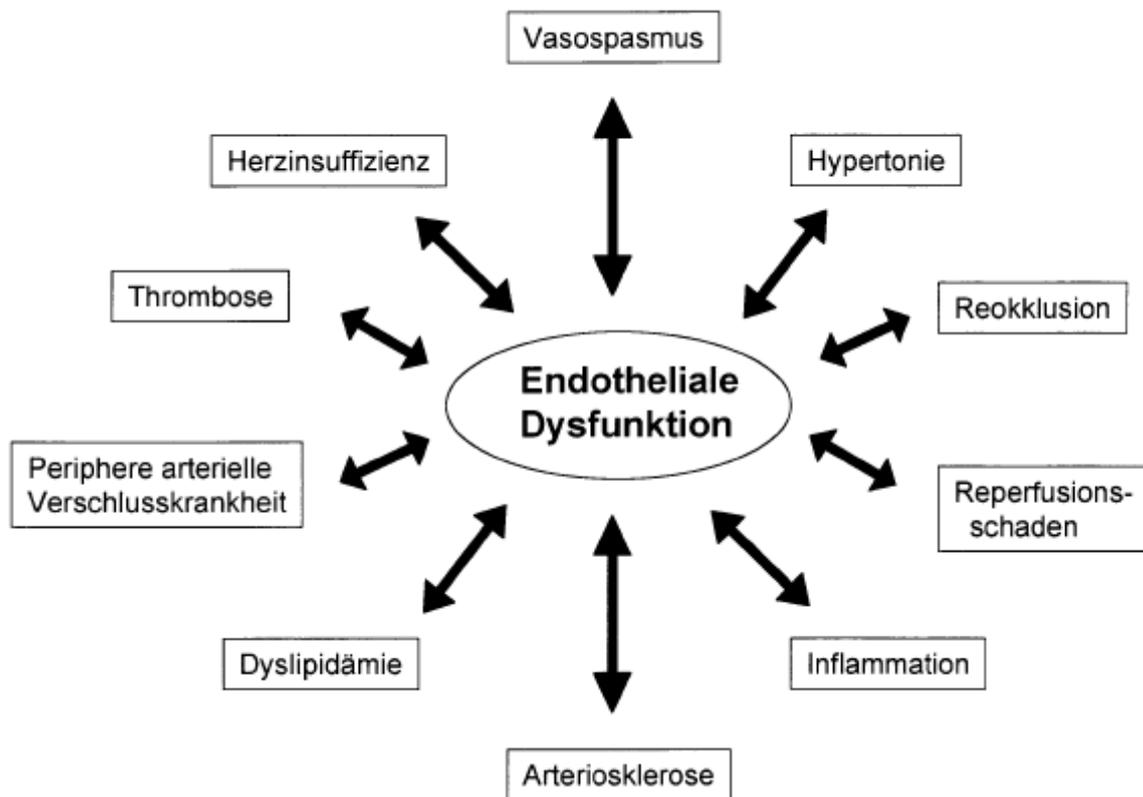


Abb. 5: Die Endotheliale Dysfunktion spielt eine Schlüsselrolle in der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen. Störungen der Endothelfunktion können entweder primär oder sekundär auftreten, so dass sich komplexe Wechselwirkungen mit den endothelialen Regulationsvorgängen ergeben.

1.3 Untersuchung der Endothelfunktion

1.3.1 Invasive Methoden zur Messung der koronaren Endothelfunktion

Furchgott erkannte 1980 die entscheidende Bedeutung des Endothels bei der Vasodilatation auf Acetylcholin an isolierten Kaninchenarterien(27). Im Anschluss an diese Entdeckung wurden Methoden zur Beurteilung der endothelialen Funktionen entwickelt. Durch invasive Studien wurde in den nächsten Jahren bei Patienten mit atherosklerotisch veränderten Koronararterien eine paradoxe Vasokonstriktion auf intrakoronare Acetylcholingabe beschrieben(50). In der aktuellen Atheroskleroseforschung konzentriert man sich daher immer stärker auf frühfunktionelle Veränderungen wie Gefäßtonus und Vasomotorik .

1.3.2 Nicht-invasive Messung der peripheren Endothelfunktion

Anfang der 90er Jahre wurden nicht-invasive Methoden zur Messung der peripheren endothelialen Dysfunktion vorgestellt(15). Die flussabhängige Vasodilatation (FMD) von oberflächlichen Arterien mittlerer Größe (Arteria brachialis, Arteria radialis, Arteria femoralis) kann mit Hilfe von hochauflösendem Ultraschall als Maß für die endotheliale Funktion dienen(93). In einer Studie 2008 haben Juonala et al. gezeigt, dass die FMD bei 932 gesunden Männer bei $6,95 \pm 4,00$ und bei 1177 gesunden Frauen bei $8,83 \pm 4,56$ liegt(37).

1.3.3 Nicht-invasive Messung der retinalen (cerebralen)

Endothelfunktion

Seit einigen Jahren steht mit dem Retinal-Vessel-Analyzer (RVA) (Fa. Imedos, Jena) erstmals eine Technologie zur nicht-invasiven Messung menschlicher, retinaler Gefäßdurchmesser zur Verfügung(87). Die Einsetzbarkeit des Gerätes im Rahmen der klinischen Routine einer Poliklinik wurde überprüft(8).

Die Suche nach Provokationsmethoden, zum Beispiel Sauerstoffatmung oder Flickerlicht, um Veränderungen retinaler Gefäßdurchmesser auszulösen, war ebenfalls erfolgreich(10). Etabliert hat sich inzwischen die Provokation mit Flickerlicht, die im Methodenteil beschrieben wird.

1.3.4 Korrelation zwischen peripherer endothelialer Dysfunktion und KHK

Die endotheliale Dysfunktion ist kein lokal begrenzter Prozess, sondern tritt als Teil der systemischen Erkrankung Atherosklerose generalisiert auf. Es konnte bereits eine positive Korrelation zwischen der peripheren endothelialen Dysfunktion der Arteria brachialis und dem Vorliegen einer Koronaren Herzkrankheit (KHK) gezeigt werden(84).

Widersprüchliche Aussagen waren in den neuesten Arbeiten über den Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der KHK und dem Ausmaß der endothelialen Dysfunktion zu erkennen. Kaku et al.(38) 1998 können eine Korrelation erkennen, wohingegen die Ergebnisse von Biegelsen et al(4). dem widersprechen. Bei Patienten mit Verdacht auf KHK wird in bezug auf die Vorhersage einer KHK die

Sensitivität und Spezifität der peripheren endothelialen Dysfunktion (gemessen anhand der FMD%) nicht hinreichend untersucht.

1.3.5 Korrelation zwischen körperlicher Aktivität und endothelialer Dysfunktion bei Patienten mit KHK

Bei stabiler KHK wird seit langem körperliche Bewegung im Rahmen der Rehabilitation nach Myokardinfarkt eingesetzt(33). Körperliches Training führt bei Patienten mit manifester KHK zu einer Verbesserung der koronaren endothelabhängigen Vasodilatation(34). So führt ein 4-wöchiges Training auf dem Fahrradergometer von 60 Minuten täglich, welches in 6 Einheiten zu 10 Minuten unterteilt wurde, bei 80% der symptomlimitierten maximalen Herzfrequenz zu einer Normalisierung der Endotheldysfunktion bei Patienten mit KHK, während dieser Effekt für die Kontrollgruppe ausbleibt(34). Ob ein solcher Effekt auch an retinalen Gefäßen zu erkennen ist und damit Rückschlüsse auf die Endothelfunktion des cerebralen Kreislaufs möglich sind, ist bisher aber nicht untersucht worden.

Es ist weiterhin bekannt, dass regelmäßiges körperliches Training zu einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit von KHK-Patienten führt, gemessen anhand der maximalen Sauerstoffaufnahme(72). Dagegen ist nicht bekannt, ob es zwischen dem Ausmass der Endotheldysfunktion und dem Trainingszustand einen Zusammenhang gibt.

1.4 Ziele der Arbeit

Primäres Studienziel war die Bestimmung der zentralen und peripheren Endothelfunktion in Abhängigkeit vom Trainingszustand bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung.

Sekundäres Studienziel war die Untersuchung des Einflusses der kardiovaskulären Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Cholesterin, Rauchen und Alter auf die retinale und periphere Endothelfunktion.

2 Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

2.1.1 Probanden

Männer und Frauen mit Koronarer Herzkrankheit (KHK), die in der Ambulanz der Sportmedizin der TUM behandelt werden und am dort ansässigen Herzsport teilnehmen, unabhängig von Alter, Erkrankungsdauer und Ausmaß der KHK, wurden angesprochen und auf die erforderlichen Kriterien (s.u.) zur Teilnahme an der Studie überprüft. Diejenigen, bei denen keine Ausschlusskriterien vorlagen, wurden über die Studie ausführlich aufgeklärt. Anschließend wurde das schriftliche Einverständnis zur Teilnahme eingeholt. Die Studie war zuvor von der Ethikkommission der TUM begutachtet und genehmigt worden.

2.1.2 Einschlusskriterien

Männer und Frauen mit Koronarer Herzkrankheit, unabhängig von Alter, Krankheitsdauer und Ausmaß der KHK.

2.1.3 Ausschlusskriterien

- Akutes Koronarsyndrom
- Symptomatische höhergradige Herzrhythmusstörungen
- Höhergradige Aortenstenose
- Dekompensierte Herzinsuffizienz
- Akute Lungenembolie
- Akute Myokarditis
- Akute Perikarditis
- Bekannte Elektrolytstörungen
- Entgleiste Arterielle Hypertonie (RR >200 mmHg syst, >110 mmHg diast)
- Tachyarrhythmie oder Bradyarrhythmie
- Hypertrophe Kardiomyopathie und andere Formen der Ausflussbahn-obstruktion
- Höhergradige AV-Blockierungen

- Physische und/oder psychische Beeinträchtigungen, die eine verwertbare Untersuchung unmöglich machen
- Engwinkelglaukom
- Blasenentleerungsstörung (z. B. Prostataadenom)

2.2 Untersuchungen

2.2.1 Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung bestand aus Anamnese, körperlicher Untersuchung, Routinelabor (Blutbild, Zucker, Nieren-, Lipid- und Entzündungsparameter), Anthropometrie (Größe, Gewicht, Hautfaltendickenmessung, Bauchumfang), Ruhe-EKG und Echokardiographie. Alle Untersuchungen wurden von den ärztlichen und technischen Mitarbeitern des Lehrstuhls für Sportmedizin in üblicher Weise durchgeführt.

2.2.2 Untersuchung der Endothelfunktion der Arteria brachialis

Die nicht-invasive Messung der endothelialen Dysfunktion wurde erstmals von Celermajer(15) et al. 1992 beschrieben und durch Wendelhag(93) et al. 1995 weiterentwickelt. Es wurde die Endothelfunktion nach diesem Prinzip durch die sonographische Messung der flussvermittelten Dilatation der Arteria brachialis dextra bestimmt.

Prinzip der flussabhängigen Dilatation

Das Prinzip der flussvermittelten Dilatation (FMD) beruht auf der Stimulation des Endothels durch Scherkräfte(92). Durch eine fünfminütige Okklusion der Arteria brachialis oder alternativ der Arteria radialis wird eine Ischämie im Unterarm erzeugt, die zu einer Reduktion des peripheren Widerstandes durch Weitstellung der Widerstandsgefäße führt. Nach Ablassen der Okklusion entsteht eine reaktive Hyperämie, die durch eine Änderung der Wandschubspannung die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) und von Prostazyklin aus dem Endothel stimuliert. Nach 60 Sekunden lässt sich diese Freisetzung als Vasodilatation messen.

Untersuchungsablauf

Um den Einfluss externer Störfaktoren zu minimieren, erfolgten die Untersuchungen in einem ruhigen, abgedunkelten Raum. Die gesamte Ultraschalluntersuchung erfolgte in Rückenlage. Die Messungen wurden mit einem 10 MHz Linearschallkopf auf einem ATL HDI3000 Ultraschallsystem (Fa. Philips, Eindhoven, Holland) durchgeführt. Nach einer mindestens 10 Minuten dauernden Ruhephase erfolgte die Messung des Ausgangsdiameters 3 Mal im zweidimensionalen B-Bild. Hierzu wurde der Ultraschallkopf ungefähr 5 cm über der Ellenbogenfalte longitudinal positioniert. Ziel der Schallkopfpositionierung war es, einen longitudinalen Schnitt im Zentrum der Arteria brachialis über die gesamte Bildbreite in gleicher Eindringtiefe abzubilden. Zur Erzeugung der Hyperämie wurde eine 13 cm breite Blutdruckmanschette am Unterarm(15;29;44) 50 mmHg über den systolischen Blutdruck aufgepumpt (Abb. 6). Die arterielle Okklusion wurde für 5 Minuten beibehalten, danach wurde der Manschettendruck zügig abgelassen. Genau 60 Sekunden nach Ende der Okklusion wurde der Gefäßdurchmesser erneut 3 Mal gemessen (Abb. 7). Die Messungen erfolgten enddiastolisch EKG-getriggert (kontinuierliche EKG-Registrierung)(15).

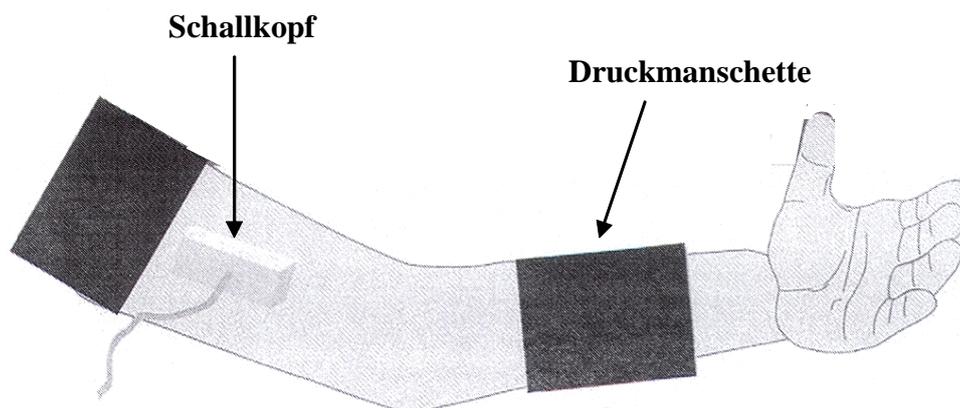


Abb. 6: Druckmanschette am Unterarm und Ultraschallkopf ungefähr 5 cm über der Ellenbogenfalte longitudinal positioniert(19).

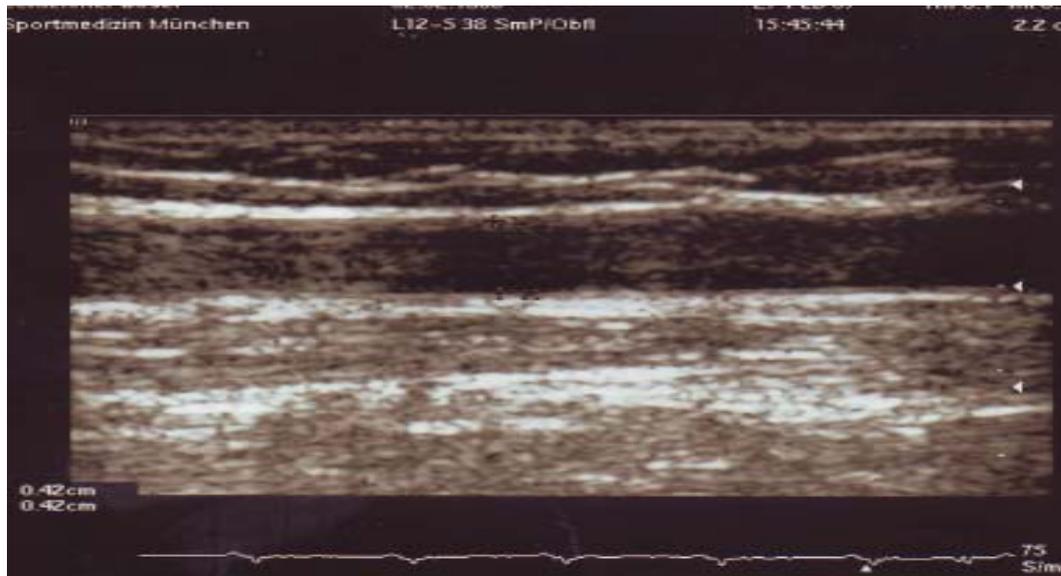


Abb. 7: Durchmesser der Arteria brachialis im B-Mode

Die flussvermittelte Vasodilatation (FMD) wird als Gefäßdurchmesserzunahme in % bezogen auf den Ruhewert berechnet(26):

$$\text{FMD \%} = \frac{(\text{VD Reaktive Hyperämie} - \text{VD Ruhe}) * 100}{\text{VD Ruhe}}$$

(VD: Gefäßdurchmesser (vessel diameter) der Arteria brachialis)

2.2.3 Retinale Gefäßcharakterisierung

2.2.3.1 Dynamische Gefäßanalyse

Prinzip

Die dynamische Gefäßanalyse ist ein Verfahren zur Erfassung der Regulationsreserve retinaler Gefäße. Es handelt sich um einen funktionellen Parameter, der auf dem Prinzip der neurovaskulären Kopplung beruht. Durch das Einbringen von Flickerlicht in den Beobachtungsstrahlengang einer Funduskamera wird ein erhöhter metabolischer Bedarf der Retina ausgelöst. Durch lokale Mediatoren wird unmittelbar nach Beginn der Stimulation eine Gefäßdilataion beobachtet. Diese Reaktion wird nach derzeitigen Vorstellungen vom Gefäßendothel vermittelt, und zwar NO-abhängig(20). Die Latenz und Amplitude dieser Reaktion werden bestimmt und sind ein Maß für die Fähigkeit des Gefäßes, endothelvermittelte Reaktionen auszuführen. Eine verminderte Gefäßdilataion auf den Stimulus Flickerreiz weist auf eine endotheliale Dysfunktion hin. Die dynamische Gefäßanalyse wurde mit dem Retinal-Vessel-Analyzer (RVA; Fa. Imedos, Jena) erstellt.

Gerätetechnologie

Der RVA ist ein Gerät zur direkten „Online“-Vermessung retinaler Gefäße. Er ist ausgestattet mit einer Funduskamera (FF 450, Fa. Zeiss meditec, Jena, Abb. 8). Mittels dieser Kamera wird das Netzhautbild eingestellt und auf dem Monitor eingeblendet. Ein Messfenster wird auf dem zu untersuchenden Gefäßabschnitt platziert (Abb. 9). Der Messbereich für den Gefäßdurchmesser liegt zwischen 50 bis 300 μm .

Das digitalisierte Signal wird als Rechneinheit direkt aufgezeichnet und kann vom Untersucher auf dem Monitor verfolgt werden. Maximal bis zu 25 Messungen des Gefäßdurchmessers sind pro Sekunde bei optimaler Bildqualität möglich. Durch die hohe Messwertdichte ist die Berechnung von Mittelwerten und Standardabweichungen über einen vom Untersucher zu definierenden Zeitraum möglich. Durch eine in die Software integrierte Fehlerüberwachung erreicht das Gerät bei in-

vivo-Untersuchungen eine hohe Messgenauigkeit ohne invasive Maßnahmen des Untersuchers(11;63).

Während der gesamten Untersuchungszeit werden eine Arteriole und eine Venole am Augenhintergrund mit dem RVA kontinuierlich 350 Sekunden lang gemessen, wobei zwischendurch drei jeweils 20 Sek. andauernde Flickerlichtepisoden (50. – 70. Sek., 150. – 170. Sek. und 250. – 270. Sek.) erfolgen. Die Messungen werden an Gefäßen durchgeführt, welche ein bis zwei Papillendurchmesser von der Papille selbst entfernt lagen, das heißt innerhalb der ersten bis zweiten Aufgabelung der Arteriole (Abb. 9).

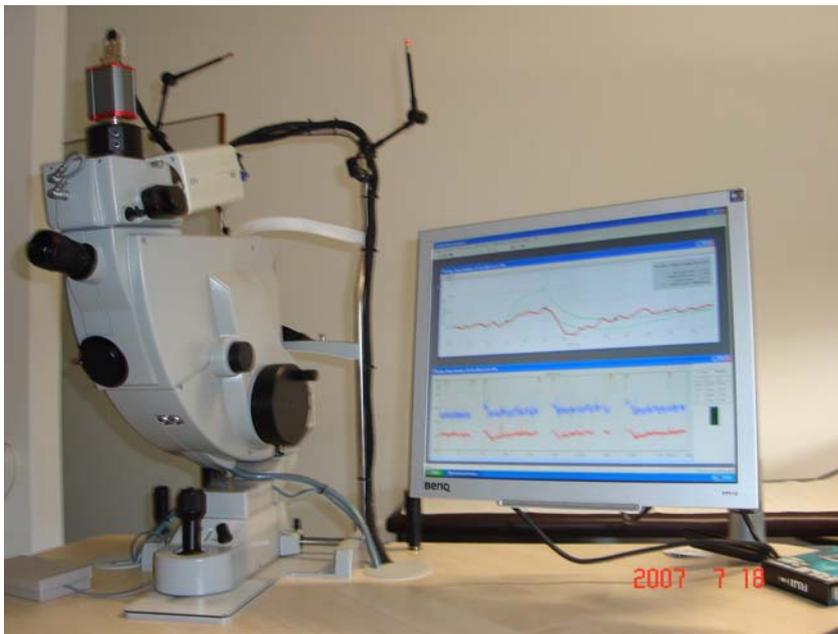


Abb. 8 der Retinal-Vessel-Analyzer (RVA, Fa. Imedos, Jena)

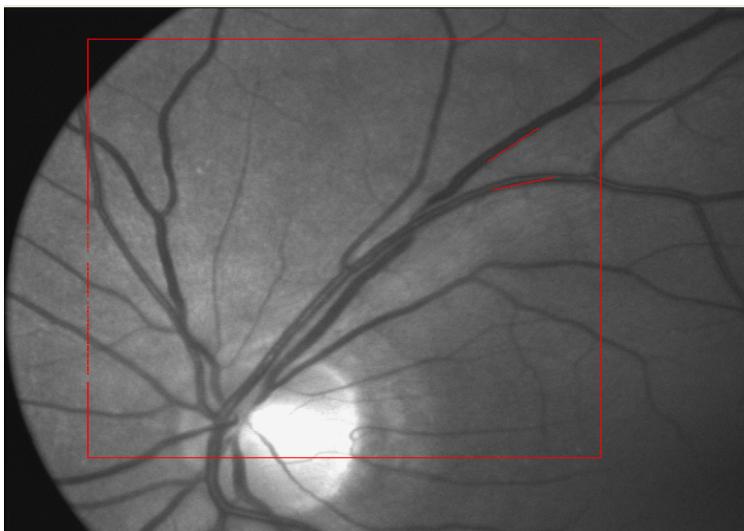


Abb. 9: Augenhintergrund und Messfenster. Die Messung erfolgt an Gefäßen, welche ein bis zwei Papillendurchmesser von der Papille entfernt liegen

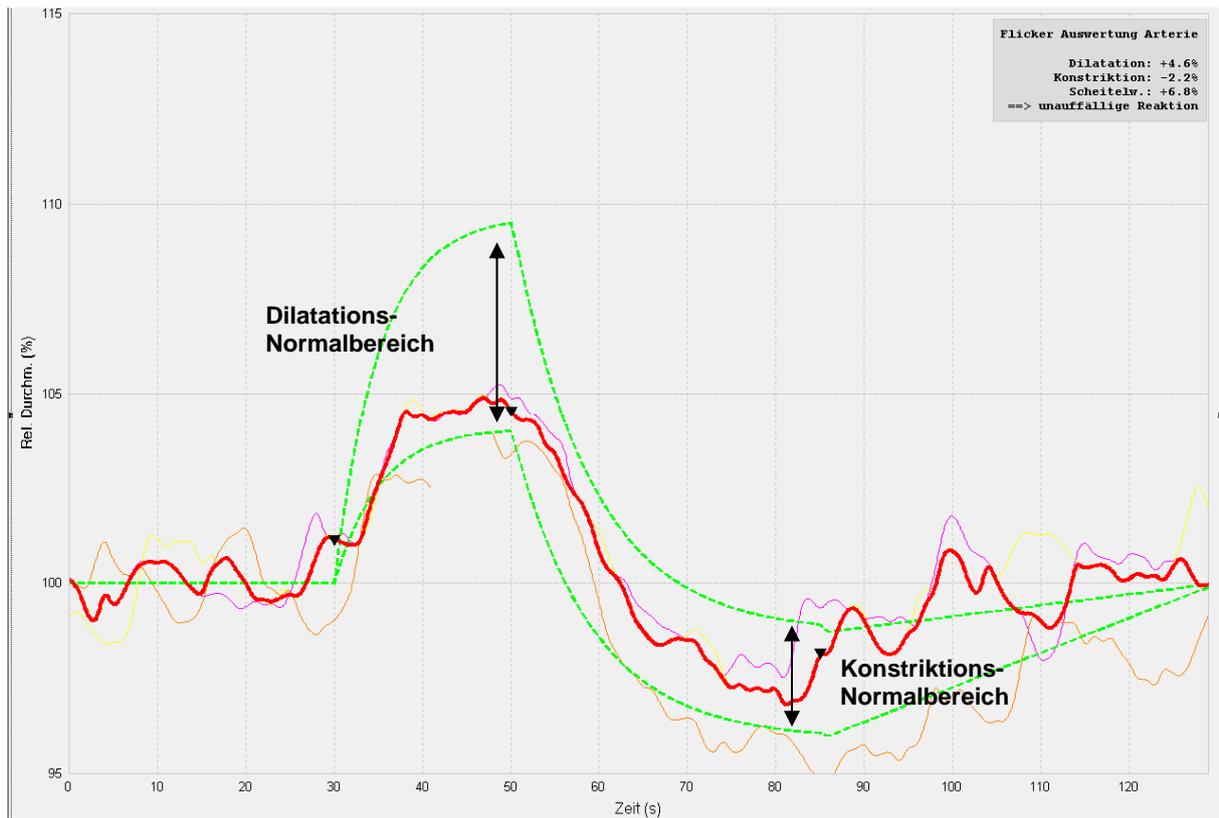


Abb. 10: zeigt eine normale Reaktion der Arteria retinalis auf das Flickerlicht. Es wurde mit dem Retinal-Vessel-Analyser (RVA; Fa. Imedos, Jena) erstellt.



Abb. 11: zeigt eine reduzierte Reaktion der Arteria retinalis auf das Flickerlicht

2.2.3.2 Statische Gefäßanalyse

Die Statische Gefäßanalyse bestimmt durch Messungen der Gefäßdurchmesser das arterio-venöse Ratio (AVR), ein Quotient aus dem arteriellen und venösen Gesamtgefäßdurchmesser. Dazu werden digitale Fotografien vom Augenhintergrund erstellt, an denen dann automatisiert die Gefäßdurchmesser aller Arterien und Venen gemessen und zu Gesamtgefäßdurchmessern zusammengefasst werden (Abb. 12). Ein wichtiger Hinweis auf ein erhöhtes mikrovaskuläres Risiko sind auf die Venendurchmesser bezogene relativ enge arterielle Gefäße und damit ein niedriger AVR-Wert. Die statische Gefäßanalyse wird ebenfalls mit dem System DVA der Fa. Imedos, Jena erstellt. Es wird auch das zentrale retinale Arterienäquivalent (CRAE) und das zentrale retinale Venenäquivalent (CRVE) bestimmt. Bei diesen Parametern handelt es sich um die jeweilige Summe der einzelnen Gefäßdurchmesser.

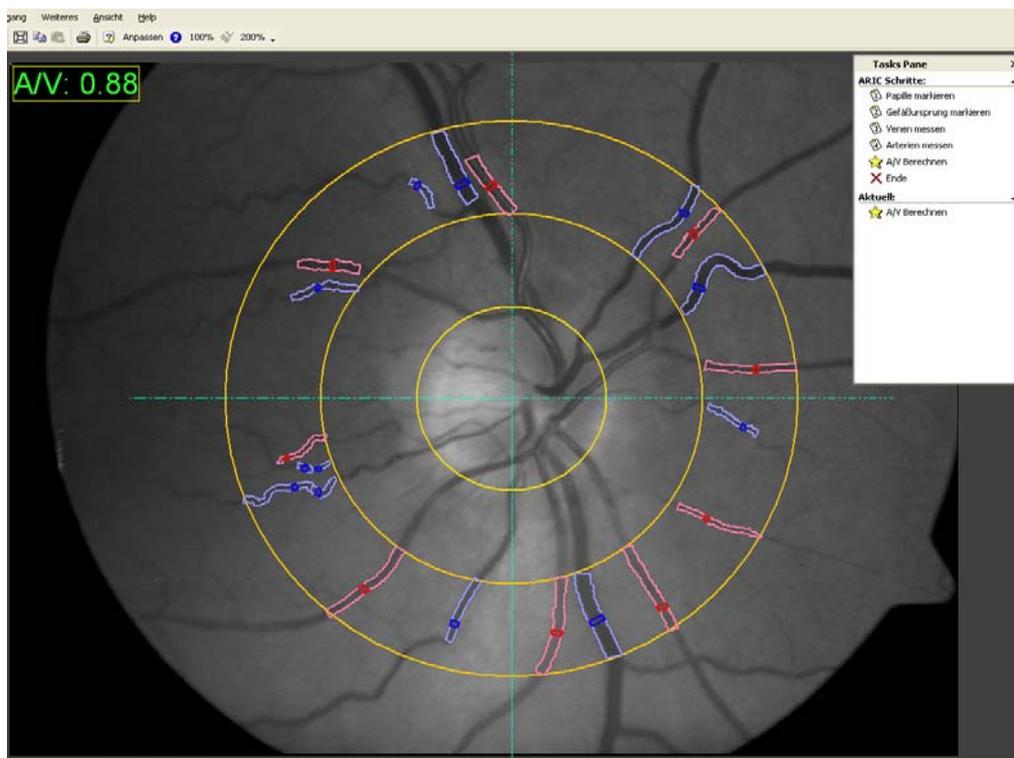


Abb. 12: Statische Gefäßanalyse. Die Arteriolen sind rot, die Venen blau markiert.

2.2.4 Spiroergometrie

Die Spiroergometrie ist ein nicht-invasiver Test zur Überprüfung der kardiopulmonalen Belastbarkeit(60).

Ursprünglich wurde die Methode von Physiologen und Sportmedizinern eingeführt. Durch die grundlegenden Arbeiten von Karlman Wasserman wurden die physiologischen und pathophysiologischen Verknüpfungen von Respiration, Zirkulation und Muskulatur herausgearbeitet. Durch die parallele Entwicklung schneller Gasanalytoren und Computer wurde die Grundlage für eine breite klinische Anwendung der Spiroergometrie gelegt(96).

Die Basis der Spiroergometrieinheit bildet das Ergometer mit den üblichen EKG-Ableitungen. Hierbei werden sowohl Fahrradergometer als auch Laufbänder eingesetzt. Die Messung der ventilatorischen Parameter, wie Sauerstoffaufnahme oder CO₂-Abgabe, erfolgt über eine Atemmaske. Hieran sind ein Flussmesser, ein O₂-Analysator und ein CO₂-Analysator konnektiert. Die Steuerung der Messeinheit erfolgt über einen PC mit angeschlossenem Drucker zur Ausgabe der Ergebnisse. Selbstverständlich werden die Messwerte der konventionellen Ergometrie mit EKG, Herzfrequenz, Blutdruck und Belastungshöhe bei der Spiroergometrie ebenso erfasst. Bei unserer Studie wurde eine Fahrrad-Spiroergometrie (Abb. 13) eingesetzt.



Abb. 13: Fahrrad-Spiroergometrie

Begonnen wurde jeweils mit 25 Watt, anschließend erfolgte eine Steigerung von 25 Watt alle 3 Minuten. Laktat wurde in Ruhe und am Ende der jeweiligen

Belastungsstufe gemessen. Es wurde die maximal erzielte Leistung in Watt und in Watt/kg KG sowie die VO₂ peak dokumentiert.

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit dem Programm SPSS Version 16 (SPSS Inc., Chicago). Sämtliche für die Auswertungen relevanten Variablen wurden zunächst auf Normalverteilung getestet. Ergebnisse sind, wenn nicht anders angegeben, in Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD) bei normalverteilten Daten aufgeführt sowie mittels Median und Interquartilenabstand (IQR) bei nicht-parametrischen Daten. Entsprechend wurden für Wertevergleiche im Falle der Normalverteilung der T-Test für verbundene oder unverbundene Stichproben angewandt, für nicht normalverteilte Daten der Mann-Whitney-Test und der Wilcoxon-Rangsummen-Test verwendet. Ergebnisse wurden als signifikant angesehen bei $p < 0,05$ (*), als hochsignifikant bei $p < 0,01$ (**).

Die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit dem Programm Excel 2003 (Microsoft Office) und mit dem Programm SPSS Version 16 (SPSS Inc., Chicago).

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der klinischen Untersuchungen

Es wurden insgesamt 56 KHK-Patienten (9 Frauen und 47 Männer) in die Studie eingeschlossen. In Tab. 1 sind die Charakteristika der Studienpopulation aufgelistet.

	Mittelwert \pm SD	Min- Max	Einheit
Alter	66,2 \pm 9,6	43,0 – 84,0	Jahre
Größe	171 \pm 8,7	146,0 – 187,0	cm
Gewicht	82,3 \pm 14,3	56,0 – 115,0	kg
BMI	28,1 \pm 3,9	19,4 – 35,6	kg/m ²
Bauchumfang	98,1 \pm 17,2	75 – 121	cm
Körperfett	24,3 \pm 5,4	11,1 – 41,0	%
RR systolisch	132,1 \pm 14,8	100,0 – 161,0	mm Hg
RR diastolisch	82,1 \pm 10,2	60,0 – 103,0	mm Hg

Tab. 1: Anthropometrische Parameter der KHK-Patienten. Angegeben sind Mittelwerte \pm Standardabweichungen.

Weiterhin wurden das Krankheitsausmaß sowie die Verteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren untersucht. Von den 56 KHK-Patienten hatten 15 lediglich eine 1-Gefäßerkrankung, 13 Patienten eine 2-Gefäßerkrankung und 24 Patienten eine 3-Gefäßerkrankung. Bei 34 Patienten war in der Vorgeschichte ein Herzinfarkt aufgetreten, wobei keine Korrelation zum Krankheitsausmaß bestand.

Die Risikofaktoren verteilten sich wie folgt: 14 Patienten waren Diabetiker, 41 Patienten hatten einen Bluthochdruck und sieben Patienten rauchten. Die Risikofaktoren traten überlappend auf, so dass keine einheitlichen Untergruppen gebildet werden konnten. Auch bestand keine Korrelation zur Anzahl der mitbetroffenen Koronargefäße.

Im Folgenden wurden die Cholesterinwerte der Patienten untersucht. In Tab. 2 ist die Verteilung von Gesamtcholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin sowie der Triglyzeride dargestellt.

	MW ± SD	Einheit
Gesamtcholesterin	173,6 ± 31,1	mg/dl
LDL-Chol.	91,5 ± 22,1	mg/dl
HDL-Chol.	53,3 ± 12	mg/dl
Triglyceride	126,1 ± 44,2	mg/dl

Tab. 2: Parameter des Fettstoffwechsels der KHK-Patienten.

Tab. 3 zeigt die Medikation während der Studienteilnahme. Bei den Lipidsenkern handelte es sich um Statine, allerdings unterschiedliche Generika, sie wurden von den meisten der Patienten eingenommen. Fast ebenso häufig bestand eine Medikation mit unterschiedlichen Betablocker-Präparaten, etwas weniger diverse ACE-Hemmer. Sartane und Calciumantagonisten wurden eher selten eingenommen.

Medikamente	n	%
Lipidsenker	52	93
β-Blocker	47	84
ACE-Hemmer	41	73
AT1-Antagonisten	11	20
Ca-Antagonisten	9	16

Tab. 3: Kardiovaskulär wirksame Medikation unter Studienteilnahme

3.2 Flussvermittelte Dilatation der Arteria brachialis

Die Untersuchung der Endothelfunktion der Arteria brachialis konnte bei allen eingeschlossenen KHK-Patienten durchgeführt werden.

Tab. 4 gibt das Median (IQR) der Gefäßdurchmesser der Arteria brachialis in Ruhe sowie eine Minute nach Ende der Okklusion an. Weiterhin ist die prozentuale Änderung der Gefäßweite als flussvermittelte Vasodilatation (FMD) aufgeführt.

Arteria brachialis			
Parameter	VD Ruhe	VD Reaktive Hyperämie	FMD %
Median (IQR)	3,8 (6,5) mm	4,0 (7) mm	2,9 (3,2)%

Tab. 4: Gefäßweite der Arteria brachialis bei der Messung der flussvermittelten Dilatation (VD: Gefäßdurchmesser (vessel diameter) der Arteria brachialis, IQR: Interquartile range)

Bei 6 Patienten ließ sich keine Änderung der Gefäßweite feststellen. Diese Patienten wurden auf das Vorliegen eines einheitlichen Risikoprofils untersucht. Sowohl Krankheitsausmaß als auch Risikofaktoren zeigten aber eine inhomogene Verteilung, so dass sich kein eindeutiger Hinweis für die Ursache der ausbleibenden Dilatation ergab.

3.3 Retinale Gefäßanalyse

Die KHK-Patienten reagierten auf die Stimulation mit Flickerlicht mit einer durchschnittlichen maximalen Vasodilatation von 1,2 (2,1)%, ausgehend von der vorherigen Baseline. Die maximale reaktive Gefäßkonstriktion belief sich auf -0,2 (0,8) %. Der Unterschied zwischen der maximalen Vasodilatation und der maximalen Vasokonstriktion wird als Scheitelwert bezeichnet, er lag bei 1,2 (2,4). Diese Parameter gelten primär für die Arterien; bei den Venen findet in der Regel nur eine Dilatation ohne nachfolgende Konstriktion statt. Die durchschnittliche maximale Dilatation der Venen lag bei 3,2 (2,5) %.

Mittels statischer Gefäßanalyse wurde das Verhältnis der Arteriolen- zu den Venolendurchmessern bestimmt. Der hieraus errechnete A/V-Faktor lag bei 0,87 (0,13). Um zu unterscheiden, ob dieser Wert primär durch eine Veränderung der Arteriolen oder der Venolen bedingt war, wurden die jeweiligen Gefäßdurchmesser zum sogenannten Zentralen retinalen Arteriolenäquivalent (CRAE) bzw. zum Venolenäquivalent (CRVE) summiert. CRAE lag bei 187,2 (16,0) und CRVE bei 227,2 (23,6). Tab. 5 fasst die Ergebnisse noch einmal übersichtlich zusammen.

Parameter	Median (IQR)
Max. Dil. Arteriolen (%)	1,2 (2,1)
Max. Konst. Arteriolen (%)	-0,2 (0,8)
Scheitelwert (%)	1,2 (2,4)
Max. Dil. Venolen (%)	3,2 (2,5)
A/V-Faktor	0,87 (0,13)
CRAE (μm)	187,2 (16,0)
CRVE (μm)	227,2 (23,6)

Tab. 5: Ergebnisse der retinalen Gefäßanalyse. Erläuterungen s. Text.

Die Verteilung der arteriellen Dilatation nach Stimulation mit Flickerlicht ist in Abbildung 14 dargestellt.

Es wurde untersucht, ob es eine Korrelation zwischen Gefäßdilataion bzw. nachfolgender Konstriktion und dem Patientenalter gab. Hier konnte eine signifikante Beziehung ausgeschlossen werden (Abb. 15, Abb. 16).



Abb.14: Verteilung der maximalen Dilatation der retinalen Arterie nach Stimulation mit Flickerlicht.

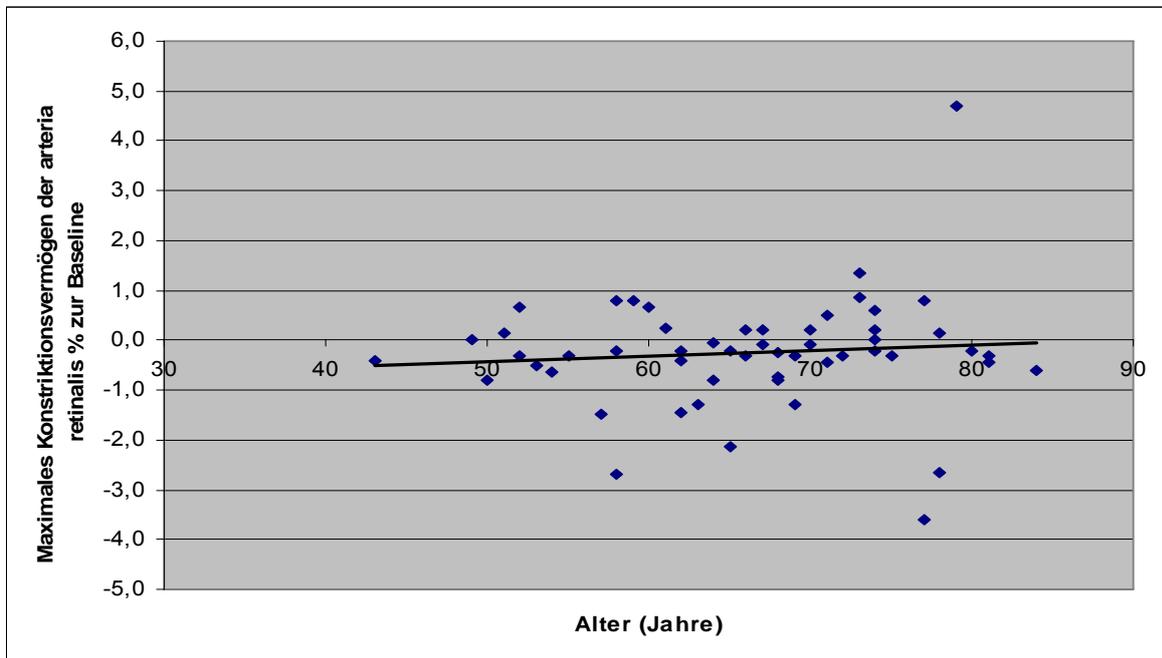


Abb. 15: Korrelation zwischen Alter und maximaler Konstriktion der Arteria retinalis

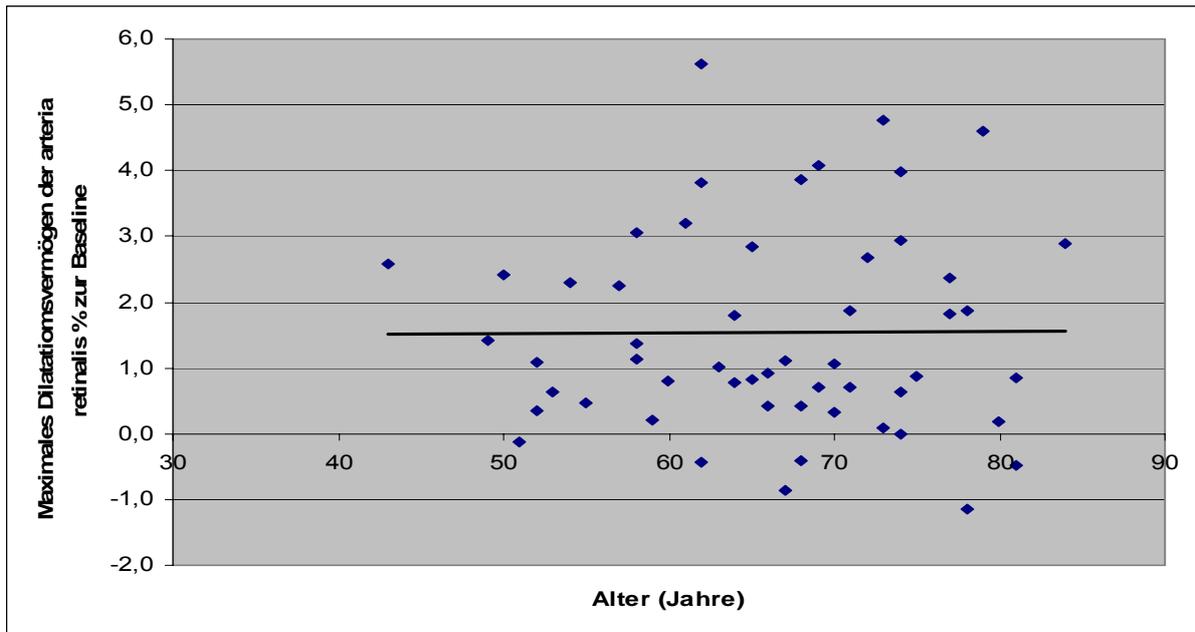


Abb. 16: Korrelation zwischen Alter und maximaler Dilatation der Arteria retinalis

3.4 Spiroergometrie

Bei allen KHK-Patienten der Studie konnte die Spiroergometrie mit Laktatmessung bis zur individuellen maximalen Erschöpfung durchgeführt werden. In Tab. 6 sind die wichtigsten Parameter zusammengefasst, Abb. 17 zeigt die Verteilung der maximalen Sauerstoffaufnahme.

Parameter	Median (IQR)	Einheit
VO ₂ peak	25,7 (7,4)	ml/kg/min
Absolute Max. Leistung	125,0 (50,0)	Watt
Relative Max.-Leistung	1,5 (0,7)	Watt/kg
VO ₂ an IAS	18,5 (7,3)	ml/kg/min
Leistung an IAS	94,0 (23,7)	Watt
Rel. Leistung an IAS	1,2 (0,5)	Watt/kg
Laktat an IAS	3,4 (1,0)	mmol/l
Max. Laktat	6,0 (2,5)	mmol/l

Tab. 6: Ergebnisse der Spiroergometrie bei KHK-Patienten (Max: Maximal, VO₂: Sauerstoffaufnahme, W: Watt, IAS: individuelle anaerobe Schwelle, kg: Kilogramm).

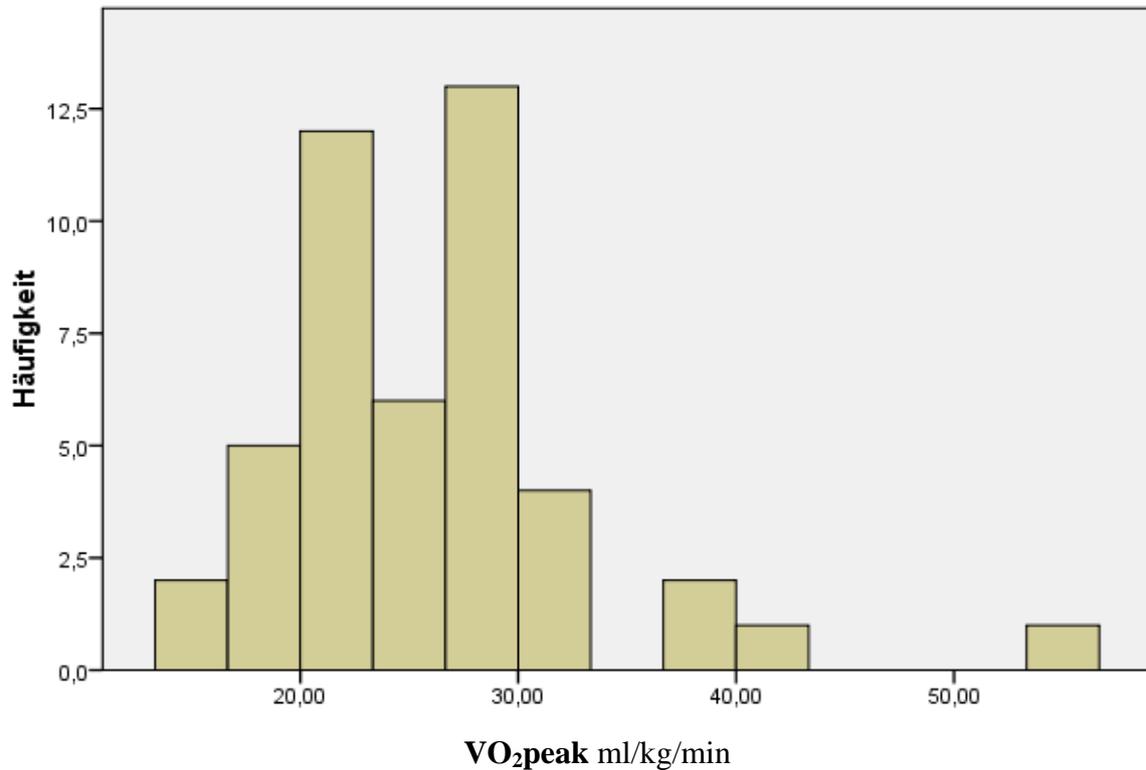


Abb. 17: Verteilung der VO₂peak der Patienten mit KHK bei der Spiroergometrie

3.5 Korrelation von Leistungsfähigkeit und Endothelfunktion

Es wurde die Beziehung zwischen der relativen maximalen Leistungsfähigkeit (W/kg) und der maximalen Dilatation der Arteria brachialis (FMD) untersucht. Es bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen diesen beiden Parametern.

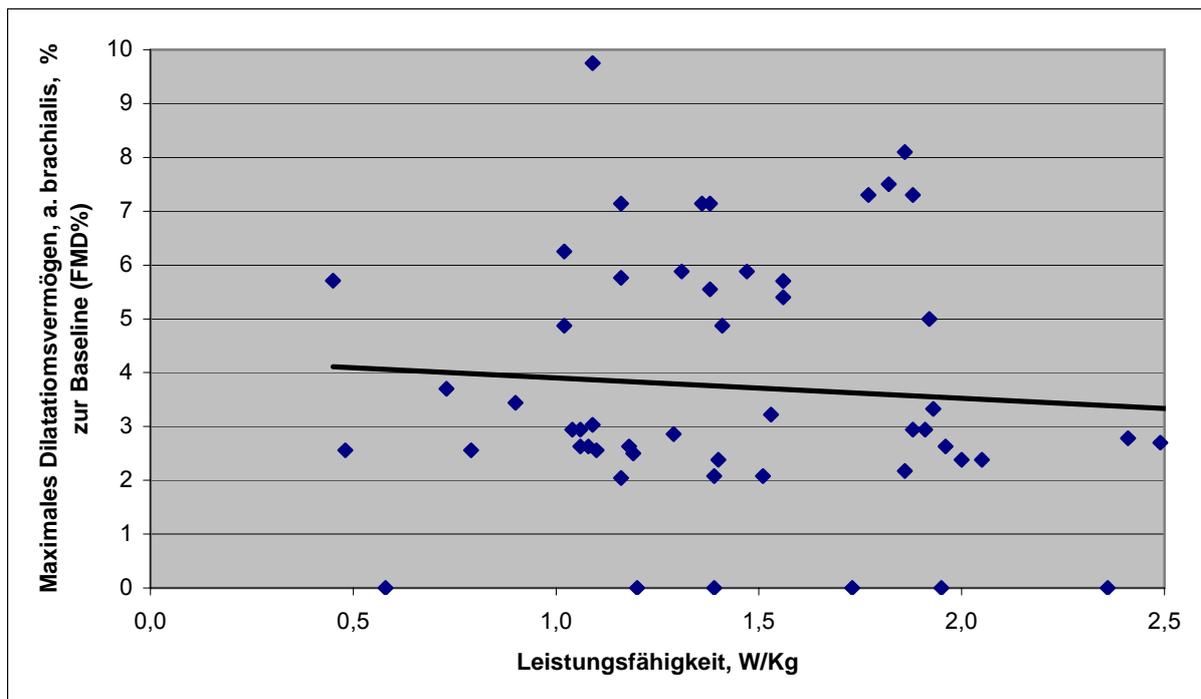


Abb. 18: Korrelation zwischen der Leistungsfähigkeit und der FMD der Arteria brachialis bei KHK-Patienten

Anschließend wurde die Korrelation zwischen der relativen Maximalleistung und der Dilatation der Retinalarterie nach Stimulation mit Flickerlicht untersucht. Auch hier konnte ein signifikanter Zusammenhang ausgeschlossen werden (Abb. 19)

Nun wurde die Endothelfunktion von Retinal- und Brachialarterien korreliert. Auch hier fand sich kein signifikanter Zusammenhang (Abb. 20.)

Abb. 21 zeigt die Beziehung zwischen maximaler Dilatation der Arteria retinalis und maximaler Sauerstoffaufnahme bei den KHK-Patienten, Abb 22 den Zusammenhang von Brachialisreaktion und Sauerstoffaufnahme. In beiden Fällen konnte kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden.

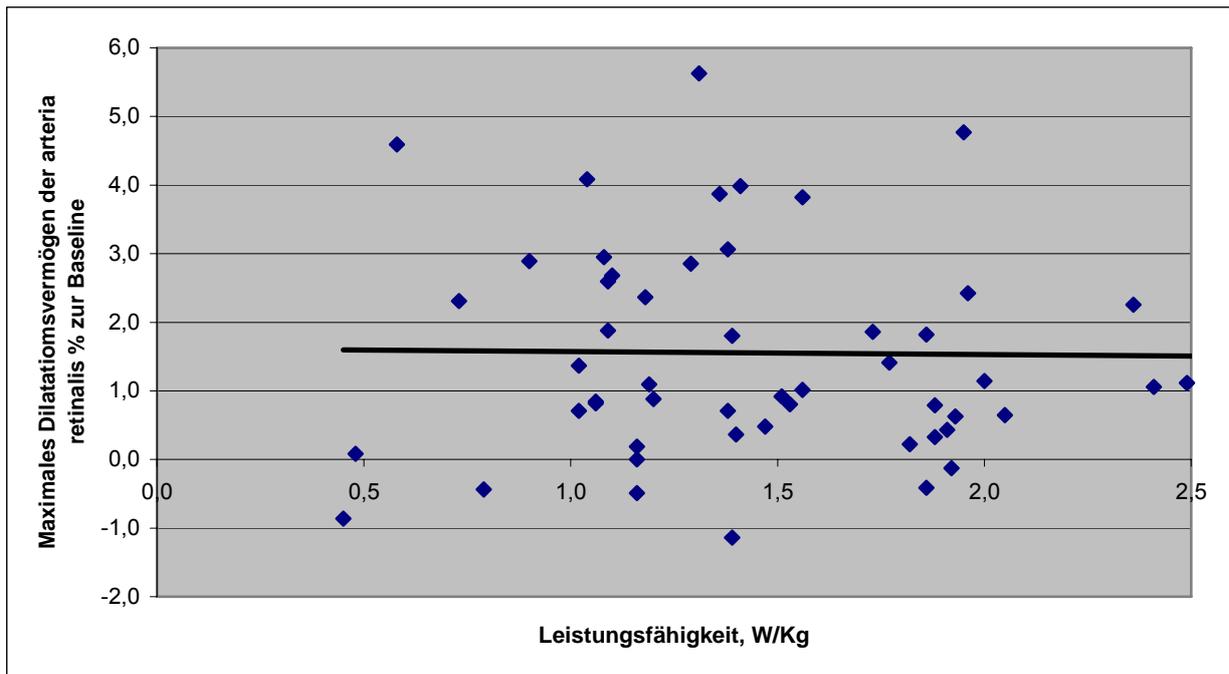


Abb. 19: Korrelation zwischen relativer maximaler Leistungsfähigkeit (W/kg) und maximaler Dilatation der Arteria retinalis.

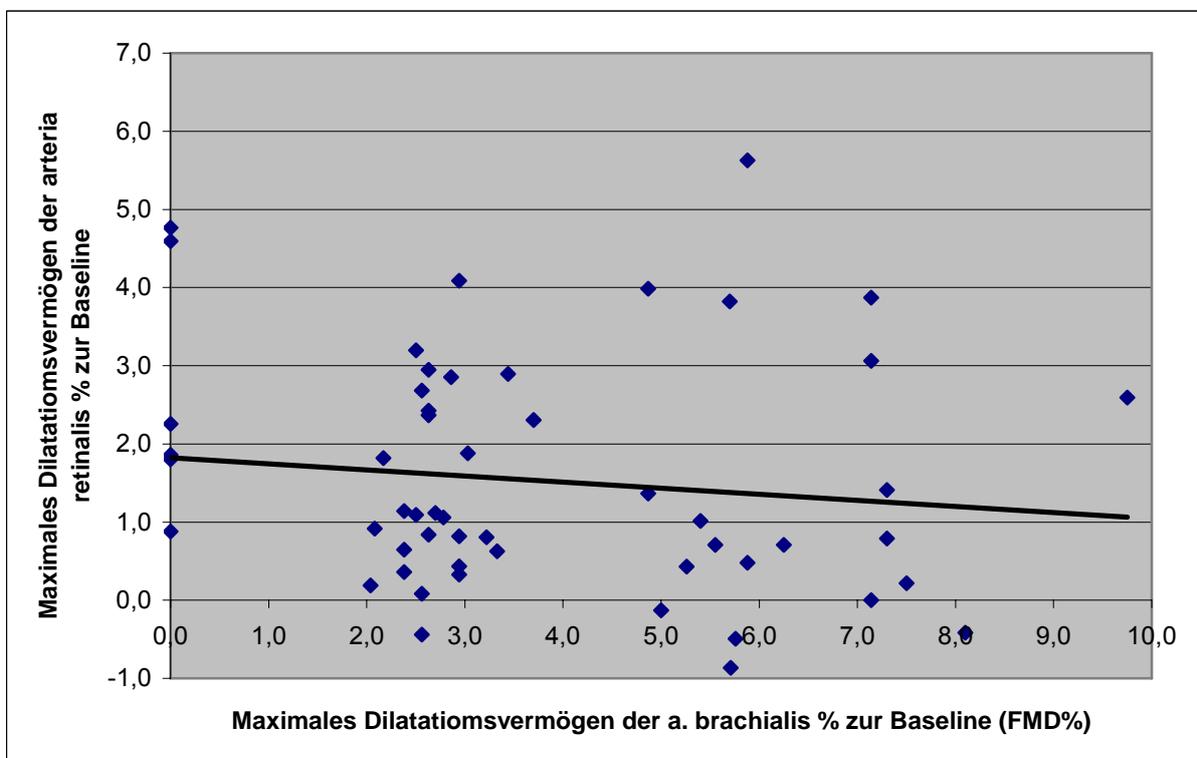


Abb. 20: Korrelation zwischen maximaler Dilatation der Arteria retinalis und maximaler Dilatation der Arteria brachialis (FMD%).

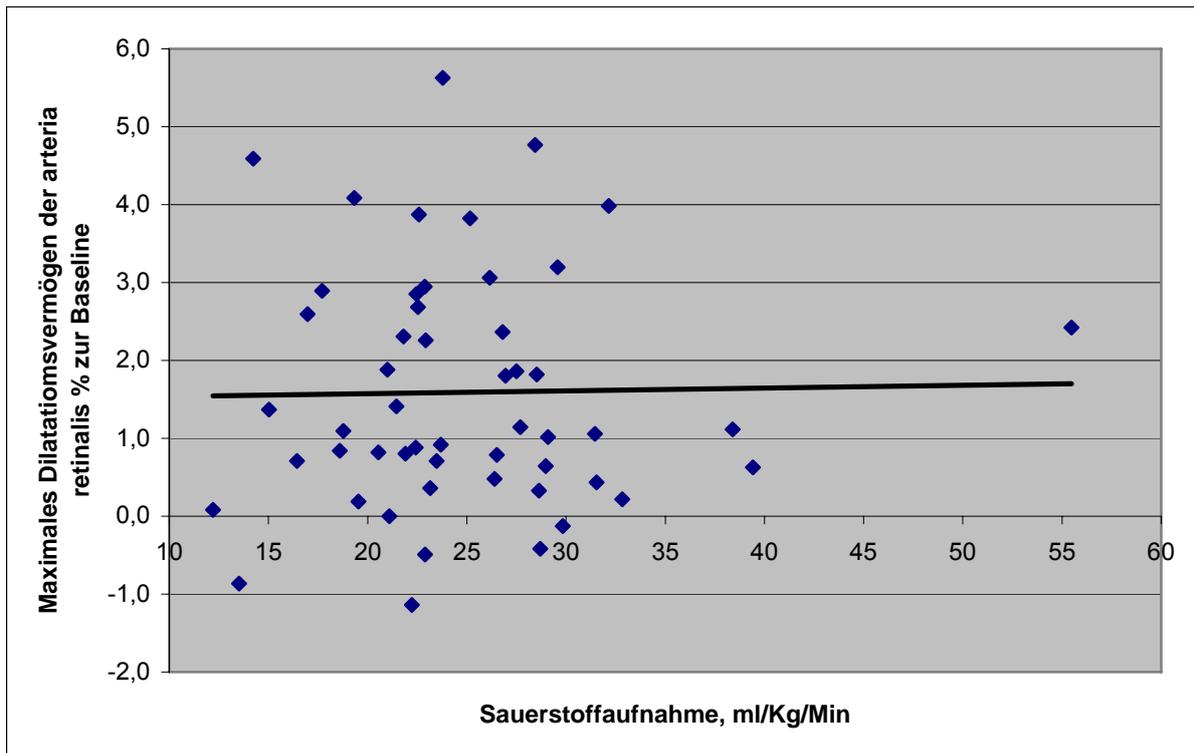


Abb. 21: Korrelation zwischen retinaler Gefäßreaktion und maximaler Sauerstoffaufnahme.

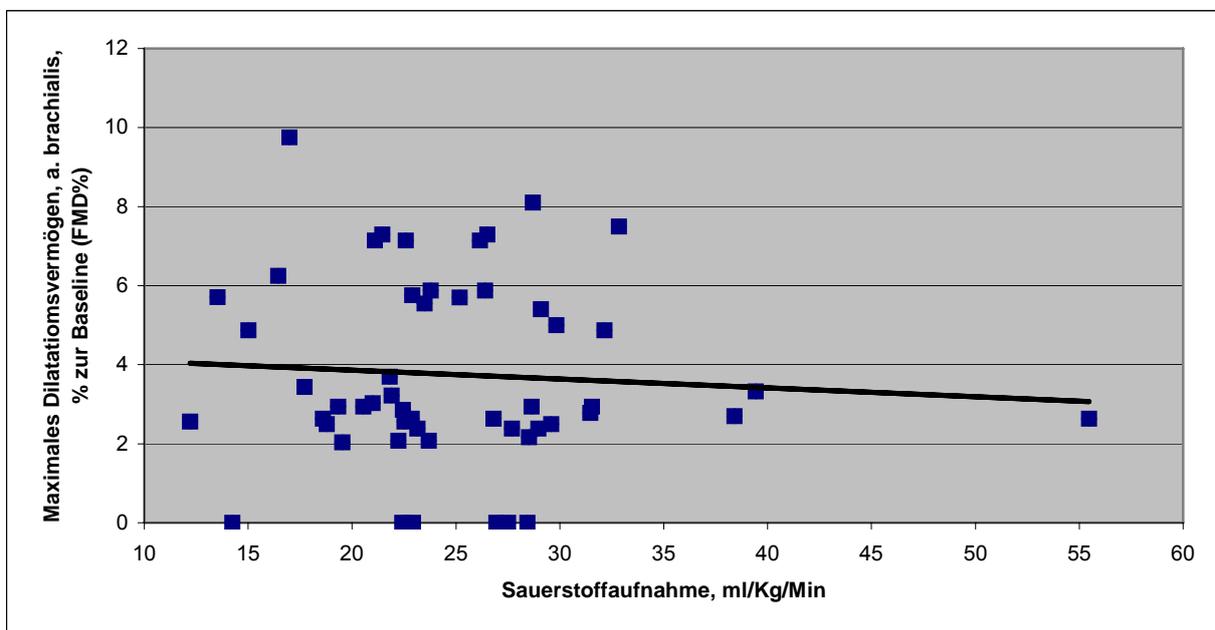


Abb. 22: Korrelation zwischen maximaler Dilatation der Arteria brachialis (FMD) und maximaler Sauerstoffaufnahme bei den KHK-Patienten.

3.6 Patienten mit 1-, 2- und 3-Gefäßerkrankung

In der folgenden Tabelle ist ein Vergleich zwischen KHK-Patienten mit 1-, 2- oder 3-Gefäßerkrankung dargestellt.

	gesamt KHK	1- Gefäßerk.	2- Gefäßerk.	3- Gefäßerk	P-Wert		
					1 - 2	1 - 3	2 - 3
Anzahl	56	15	13	24			
Alter Jahr	66,2 ± 9,6	67,7 ± 9	69,5 ± 8,7	60 ± 9,7	0,551	0,019	0,011
Bauchumf. cm	98,1 ± 17,2	97,2 ± 11,4	95,9 ± 30,8	101,6 ± 7	0,89	0,148	0,527
BMI Kg/m ²	28,1 ± 3,9	27,3 ± 4,5	29,5 ± 3,3	28,3 ± 3	0,102	0,407	0,342
Gesamtchol. mg/dl	173,6 ± 31,1	173,8 ± 27,7	167,5 ± 28,5	184 ± 31,9	0,518	0,344	0,176
HDL-Chol. mg/dl	53,3 ± 12	49,3 ± 8,9	56,5 ± 11,9	55,9 ± 14,9	0,074	0,154	0,908
LDL-Chol. mg/dl	91,5 ± 22,1	94 ± 19,4	86,3 ± 20,8	92 ± 26,7	0,28	0,805	0,541
RR sys mm Hg	132,1 ± 14,8	132,3 ± 13,4	134,9 ± 17	128,3 ± 15,3	0,64	0,405	0,29
RR dias. mm Hg	82,1 ± 10,2	83,3 ± 10,4	80,2 ± 11,5	81,8 ± 8,8	0,426	0,643	0,677
max. W absolut W	125,0 (50,0)	117,0 (42,0)	100,0 (33,0)	125,0 (52,5)	0,031	0,506	0,102
max. W/kg	1,5 (0,7)	1,5 (0,7)	1,4 (0,8)	1,6 (0,8)	0,105	0,994	0,097
VO₂ max ml/Kg/min	25,7 (7,4)	23,8 (7,6)	22,2 (10,0)	26,4 (7,8)	0,217	0,768	0,065
FMD %	2,9 (3,2)	4,9 (3,3)	2,9 (1,3)	2,7 (3,4)	0,042	0,174	0,408
A/V Faktor	0,87 (0,13)	0,82 (0,11)	0,88 (0,17)	0,86 (0,15)	0,252	0,457	0,566
A. Max. Dil. %	1,2 (2,1)	1,9 (2,0)	1,1 (1,1)	1,1 (2,6)	0,446	0,289	0,667
A. Max. Konst. %	-0,2 (0,8)	-0,2 (0,9)	0,2 (1,6)	-0,3 (0,6)	0,658	0,193	0,276
V. Max. Dil. %	3,2 (2,5)	3,3 (2,4)	2,1 (2,4)	4,1 (2,4)	0,105	0,569	0,020

Tab. 7: Subgruppenanalyse zwischen KHK-Patienten mit 1-, 2- und 3- Gefäßerkrankung.

Normalverteilte Daten sind in MW ± SD; nicht normalverteilte Daten sind in Median (IQR) dargestellt

Unterschiede auf dem Signifikanzniveau von p < 0,05 sind fett hervorgehoben

MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung.

Zwischen Patienten mit 1-Gefäß- und 2-Gefäßerkrankung fanden sich signifikante Unterschiede für die absolute Maximalleistung sowie für die flussvermittelte Dilatation

der Arteria brachialis (FMD). Zwischen Patienten mit 1-Gefäß- und 3-Gefäß-erkrankung bestand ein signifikanter Altersunterschied. Zwischen Patienten mit 2-Gefäß und 3-Gefäß-erkrankung fanden sich lediglich signifikante Unterschiede für das Alter und für maximale retinale venolendilatation auf Flickerlicht.

3.7 Vergleich KHK-Patienten mit Kontrollgruppe

Von den 56 Patienten mit KHK wurden 22 mit einer altersgematchten Gruppe gesunder Probanden verglichen. Bei diesen Probanden wurde allerdings die Untersuchung der Arteria brachialis nicht durchgeführt. In Tab. 8 sind die Vergleichsparameter dargestellt. Sie zeigt signifikante Differenzen zwischen den beiden Gruppen. So sind zum Beispiel Bauchumfang und BMI bei KHK-Patienten signifikant größer als bei den Gesunden. Die Sauerstoffaufnahme ist signifikant reduziert. Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterin sind signifikant höher bei den Gesunden als bei den Patienten mit KHK, was mit der Einnahme lipidsenkender Medikamente durch 93% der KHK-Patienten dieser Studie zu erklären ist (Tab. 3).

	KHK	Gesunde	p	Signifikanz **=p<0,01
n	22	22		
Alter Jahr	58 ± 7	58 ± 7	1	
B. umfang cm	99,1 ± 9,7	86,5 ± 10,6	0,0019	**
BMI Kg/m ²	28,2 ± 3,8	23,7 ± 2,7	0,0001	**
G. Chol. mg/dl	159 ± 47,8	215,6 ± 31,8	0,0002	**
HDL-Chol. mg/dl	50 ± 17,8	73,1 ± 17,7	0,0001	**
LDL- Chol. mg/dl	84,6 ± 30,2	132,9 ± 21,9	0,0001	**
RR sys. mm Hg	128,5 ± 13,9	129 ± 8,8	0,8973	
RR dia. mm Hg	82 ± 8,2	80,6 ± 6,6	0,5476	
VO₂peak ml/kg/min	26 ± 10,5	40,1 ± 9,4	0,0003	**

Tab. 8 Vergleich von 22 KHK-Patienten mit einer altersgematchten Kontrollgruppe

In Tab. 9 sind die Augenparameter dargestellt. Die Dilatation der retinalen Arteriolen und der AV-Faktor sind signifikant reduziert gegenüber den gesunden Vergleichspersonen. Die Konstriktion der retinalen Arteriolen, die Scheitelwert, die Dilatation der retinalen Venolen das zentrale Arterienäquivalent (CRAE) und das zentrale Venenäquivalent (CRVE) zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

	KHK	Gesunde	p	Signifikanz **=p<0,01 *=p<0,05
n	22	22		
A. Max. Dil. %	1,2 (2,2)	2,4 (2,8)	0,008	**
A. Max. Konst. %	-0,3 (0,9)	-0,1 (1,0)	0,200	
Scheitelwert	1,7 (2,4)	2,7 (2,5)	0,112	
V. Max. Dil. %	3,2 (2,2)	3,6 (2,8)	0,236	
AV Faktor	0,82 (0,11)	0,89 (0,05)	0,032	*
CRAE	184,3 (19,7)	186,5 (20,0)	0,640	
CRVE	226,7 (34,6)	219,3 (31,0)	0,265	

Tab. 9: KHK-Patienten vs. Kontrollgruppe (Augenparameter)

In den folgenden Abbildungen sind der Vergleich zwischen KHK-Patienten und Gesunden hinsichtlich der arteriellen und venösen retinalen Gefäßreaktion sowie die Messung des AV-Faktors und der zentralen retinalen Gefäßäquivalente dargestellt.

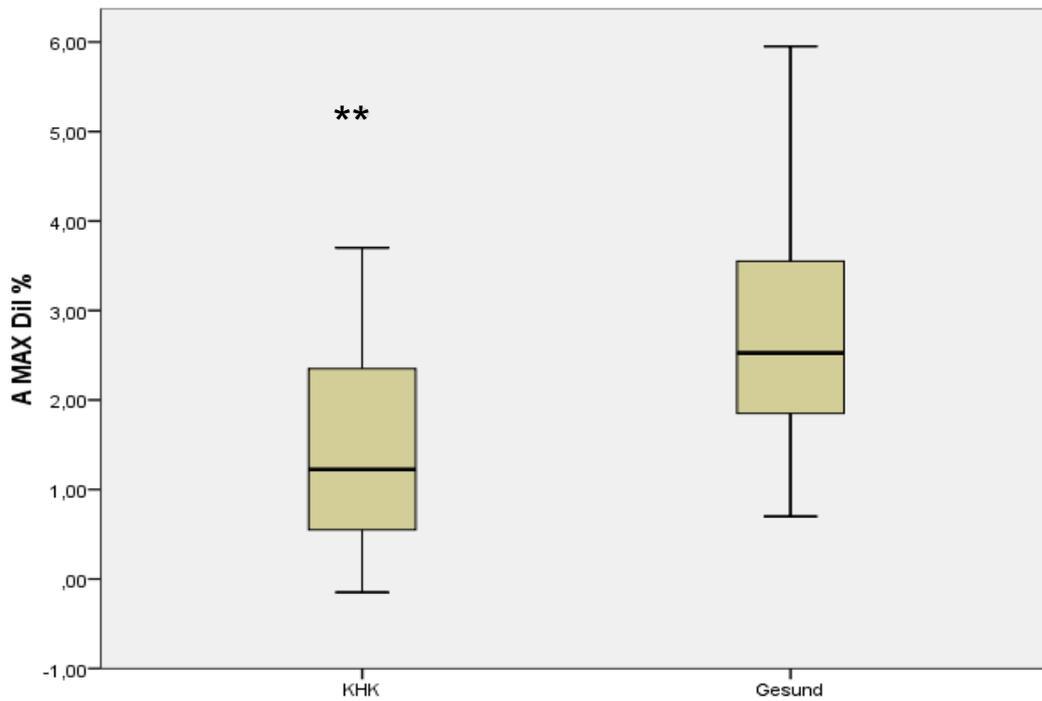


Abb. 23: Vergleich der maximalen Flickerdilatation der Arteria retinalis (A MAX Dil. %) zwischen KHK-Patienten und Kontrollgruppe

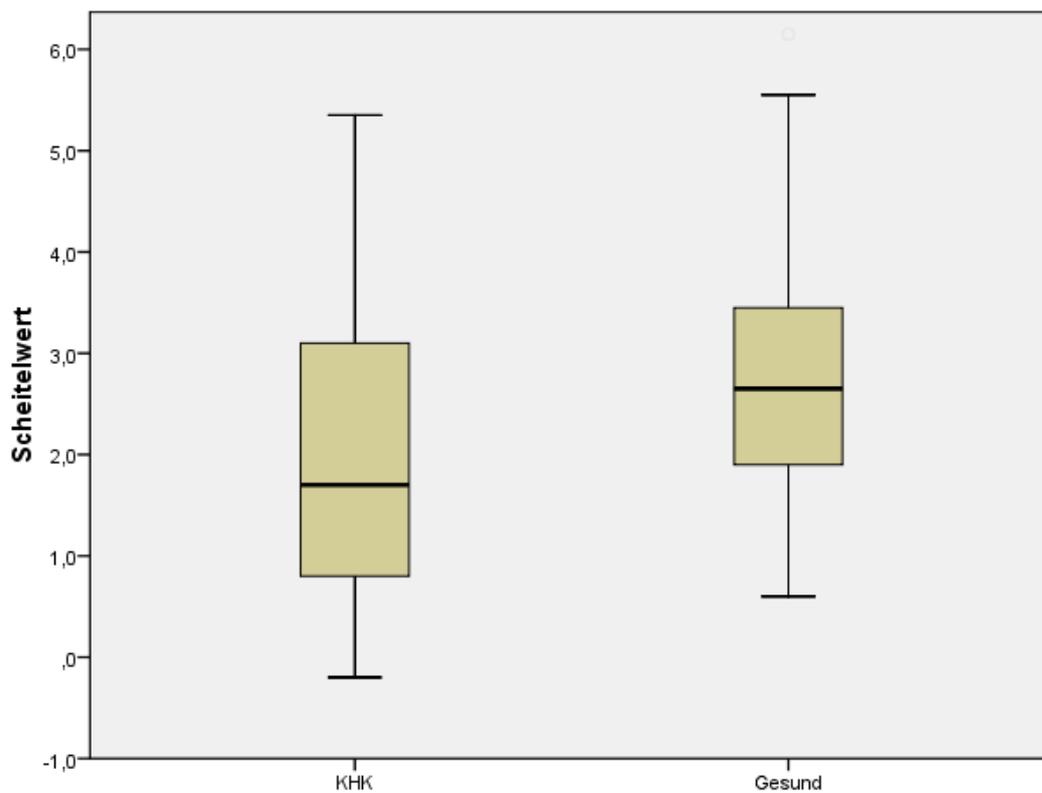


Abb. 24: Vergleich des Scheitelwertes der Arteria retinalis zwischen KHK-Patienten und Kontrollgruppe

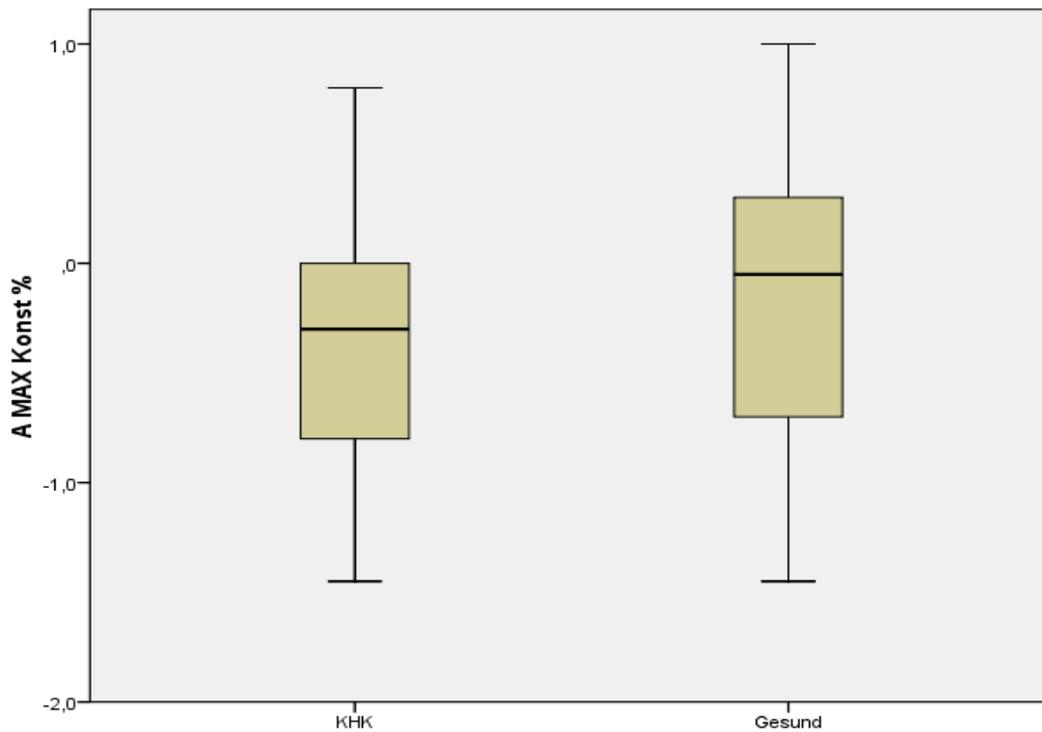


Abb. 25: Vergleich der maximalen reaktiven Konstriktion der Arteria retinalis (A MAX Konst. %) zwischen KHK-Patienten und Kontrollgruppe

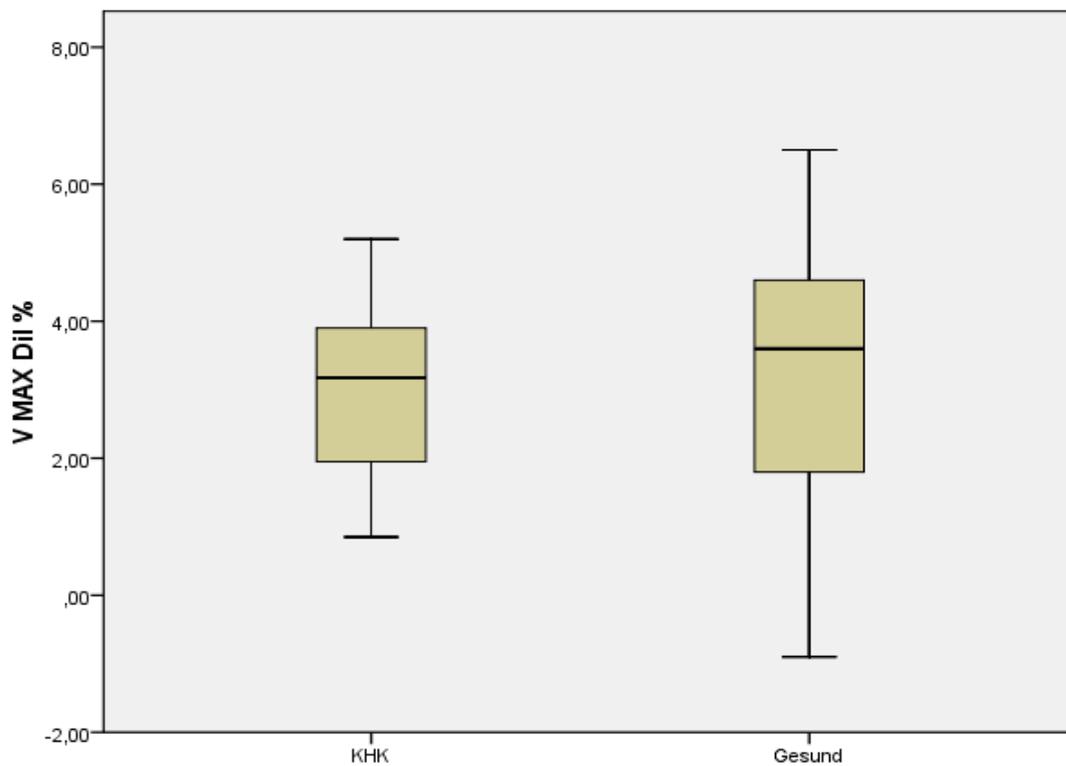


Abb. 26: Vergleich der maximalen Flickerdilatation der Vena retinalis (V MAX Dil. %) zwischen KHK-Patienten und Kontrollgruppe

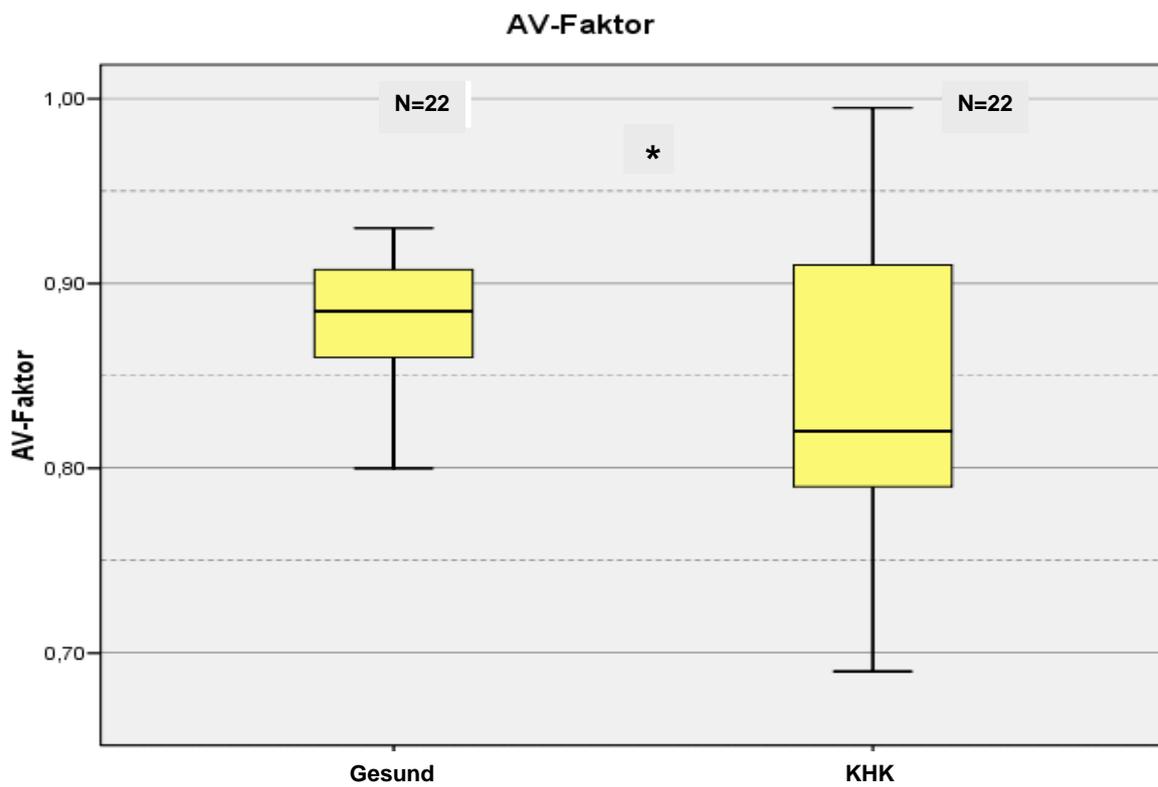


Abb. 27: Vergleich des AV-Faktors zwischen KHK-Patienten und Kontrollgruppe

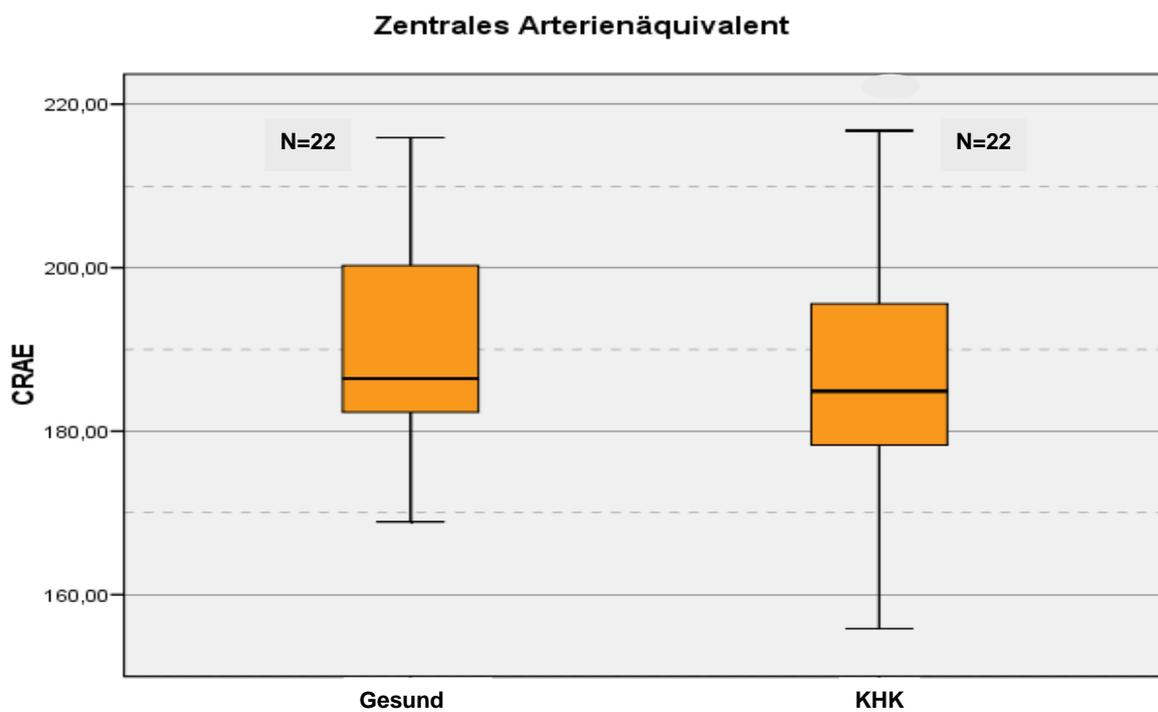


Abb. 28: Vergleich des zentralen Arterienäquivalents (CRAE) zwischen KHK-Patienten und Kontrollgruppe

Zentrales Venenäquivalent

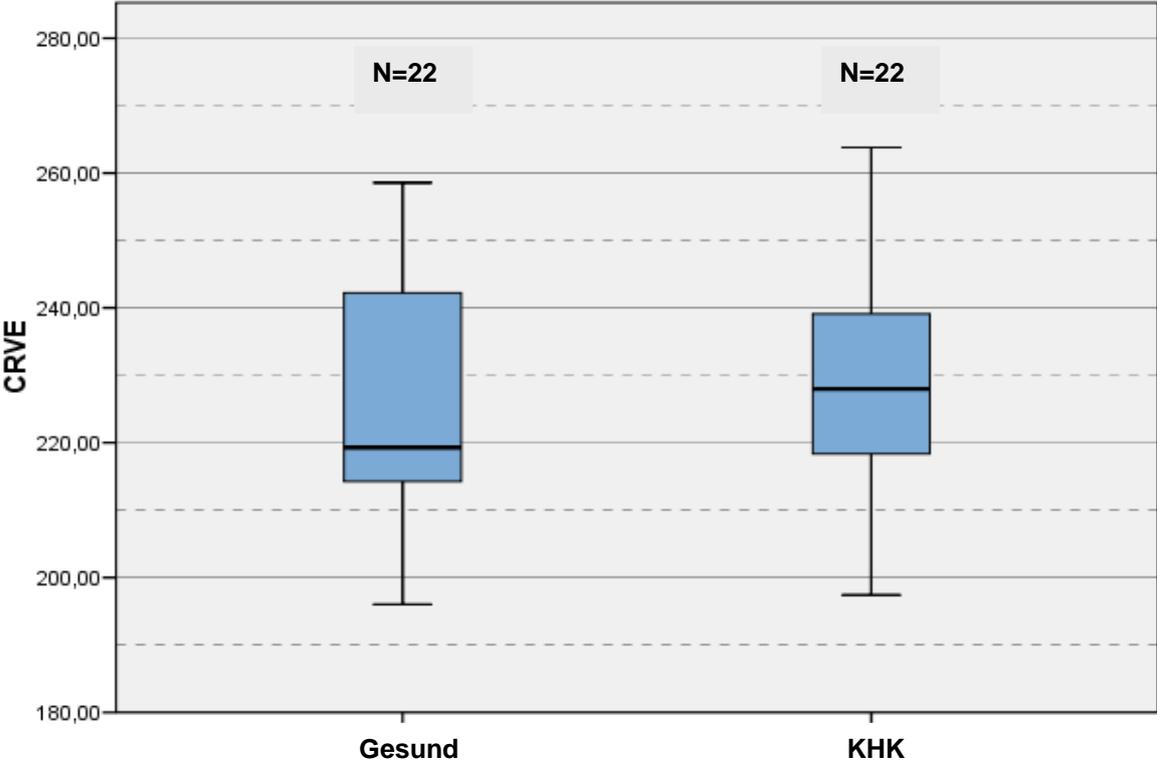


Abb. 29: Vergleich des zentralen Venenäquivalents (CRVE) zwischen KHK-Patienten und Kontrollgruppe

4 Diskussion

Mit der vorliegenden Arbeit konnte erstmals gezeigt werden, dass Patienten mit KHK eine signifikant verminderte Dilatation der Arteriae retinales nach Stimulation mit Flickerlicht und einen signifikant verminderten AV-Faktor im Vergleich zu einer altersgematchten gesunden Kontrollgruppe aufweisen.

Es wurde auch gezeigt, dass Patienten mit KHK eine verminderte endothelvermittelte Vasodilatation (FMD) und eine verminderte maximale Sauerstoffaufnahme VO_2 peak aufweisen. Eine Korrelation zwischen Leistungsfähigkeit und Endotheldysfunktion bestand nicht.

4.1 Klinische Untersuchung

Übergewicht und erhöhter Body Mass Index (BMI) haben sich als eigenständige Risikofaktoren in der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen etablieren können. Neue Studien konnten aufzeigen, dass bereits moderates Übergewicht mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität kardiovaskulärer Erkrankungen bei Frauen wie auch Männern aller Altersgruppen einhergeht(14;32).

In der vorliegenden Arbeit hatten die Patienten mit KHK einen erhöhten BMI von $28,1 \pm 3,9$ Kg/m² und einen erhöhten Bauchumfang von $98,1 \pm 17,2$ cm (Tab. 1). Sowohl BMI als auch Bauchumfang waren eindeutig signifikant höher bei Patienten mit KHK als bei der Kontrollgruppe (Tab. 8).

Die Nurses' Health Study(95) konnte zeigen, dass Frauen mit einem BMI zwischen 23 kg/m² und 25 kg/m² ein um fast 50% höheres KHK-Risiko als die Vergleichsgruppe mit einem BMI < 21 kg/m² aufwiesen. Auch bei Männern der Altersgruppe 40-75 Jahren ist ein BMI zwischen 25 kg/m² und 29 kg/m² mit einem um 72% höheren KHK-Risiko assoziiert(32;69).

4.2 Endotheldysfunktion

Das Endothel reguliert durch die Produktion sowohl vasodilatatorisch als auch vasokonstriktorisch wirksamer Substanzen in entscheidendem Maße den Gefäßtonus. Es übt zahlreiche Funktionen aus, die u.a. einer Entwicklung der Atherosklerose und ihrer Komplikationen entgegenwirken können.

Der Begriff der Endotheldysfunktion bezeichnet im engeren Sinne jene Störungen, die auf eine verringerte Aktivität von NO zurückgehen und zu einer verminderten endothelabhängigen Vasodilatation führen. Diese Endotheldysfunktion ist eine generalisierte Erkrankung. Sie ist charakteristisch für das Frühstadium der Atherosklerose und damit eng assoziiert mit den meisten kardiovaskulären Risikofaktoren(88;99).

Als unbeeinflussbare Risikofaktoren, die zu deren Entstehung beitragen, können Alter, Geschlecht und die familiäre Disposition angesehen werden. Beeinflussbare Risikofaktoren sind Hyperlipidämie, Rauchen, Diabetes mellitus, Bluthochdruck und der Hormonstatus(92).

Die Endotheldysfunktion wurde als Prädiktor zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse identifiziert und geht einer signifikanten Makroangiopathie der Koronararterien zeitlich voraus(46). Die flussvermittelte Dilatation (FMD) der Arteria brachialis gilt als anerkannte Methode zur Messung der Endothelfunktion arterieller Leitungsgefäßen(19).

4.2.1 Flussinduzierte (endothelabhängige) Vasodilatation (FMD)

In dieser klinischen Studie wird eine signifikant verminderte endothel-abhängige Vasodilatation (FMD) bei Patienten mit KHK von 2,9 (3,2)% nachgewiesen (Tab. 4).

Die FMD wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Dazu zählen Ausgangslumendiameter der Arteria brachialis, Alter, Geschlecht, Medikation, aber auch atherogene Risikofaktoren wie Hyperlipidämie, Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und eine positive Familienanamnese hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen(16;18;48;81).

Von den untersuchten Patienten leiden 73% an Bluthochdruck, 61% an Herzinfarkt, 25% an Diabetes, 20% sind ehemalige und 13% aktive Raucher. Deshalb kann man die verminderte FMD auf die oben genannten Risikofaktoren zurückführen.

Bei 6 von 56 Patienten mit KHK konnten wir keinen FMD-Anstieg feststellen. Da sie kein gemeinsames Charakteristikum haben, können wir diesen Sachverhalt nicht auf bestimmte Risikofaktoren zurückführen.

In vergleichbaren anderen Studien mit KHK-Patienten haben sich bereits ähnliche Ergebnisse gezeigt. So wurde in einer Arbeit von Wu et al. (2007) nachgewiesen, dass bei 25 Patienten mit KHK (diagnostiziert mit Koronarangiographie) die FMD $3,9 \pm 1,65$ % betrug(98). Matsushima et al. 2007 zeigten, dass bei 73 Patienten mit KHK

(durch Koronarangiographie diagnostiziert) die FMD $3,7 \pm 3,0\%$ war(55). Bereits 1999 haben Schröder et al. gezeigt, dass die FMD bei 101 Patienten mit KHK (diagnostiziert mit Koronarangiographie) $3,73 \pm 4,11\%$ betrug(76).

In einer indischen Studie aus dem Jahre 2004 konnten Tandon et al. zeigen, dass Patienten mit KHK eine signifikant verminderte FMD im Vergleich zu Personen ohne KHK aufweisen. In dieser Studie wurden 101 Patienten mit KHK und 140 Personen ohne KHK untersucht. Die FMD bei Patienten mit KHK betrug $3,77 \pm 2,03\%$ im Vergleich zu $8,71 \pm 4,77\%$ bei Personen ohne KHK(85).

Die Bestimmung der flussinduzierten Vasodilatation könnte somit als ein nicht invasives, kostengünstiges Screeningverfahren in der klinischen Diagnostik einer Koronaren Herzkrankheit (KHK) Verwendung finden(23).

Dieses Ziel wurde auch von Schroeder(77) et al. verfolgt. 122 Patienten mit Verdacht auf eine KHK wurden in die Studie eingeschlossen. Vor der Erst-Koronarangiographie wurde mit hochauflösendem Ultraschall (13MHz) die Weite der Arteria brachialis in Ruhe und während reaktiver Hyperämie (FMD) gemessen.

Bei 101 von 122 Patienten wurde angiographisch eine KHK diagnostiziert, 21 Patienten hatten unauffällige Koronararterien. Die FMD war bei den Patienten mit unauffälligen Koronarien ($7,01\% \pm 3,5\%$) signifikant ($p < 0,001$) höher als in der KHK-Gruppe ($3,7\% \pm 4,1\%$). Hinsichtlich der Vorhersage einer KHK ergab sich für eine FMD $< 4,5\%$ eine vergleichbare Sensitivität (71,3%) und Spezifität (81%) wie für das Belastungs-EKG (Sensitivität 82,4%, Spezifität 57,1%). Es zeigte sich allerdings keine signifikante Korrelation zwischen quantitativem Ausmaß der Gefäßreaktion und dem Schweregrad der KHK(77). In der vorliegenden Arbeit konnte einen signifikanten Unterschied ($p=0,042$) der FMD in der Subgruppen 1-, 2-Gefäßerkrankung und aber keine signifikanten Unterschiede in der Subgruppen 1-, 3- und 2-, 3-Gefäßerkrankung nachgewiesen werden (Tab. 7). Weitere Studien sind erforderlich um das Ausmaß der KHK an Hand der FMD der Brachialisarterie zu beurteilen.

Körperliche Aktivität führt bei Patienten mit KHK zu einer Verbesserung der koronaren endothelabhängigen Vasodilatation. So führte ein 4-wöchiges Training auf dem Fahrradergometer von 60 Minuten täglich, welches in 6 Einheiten zu 10 Minuten unterteilt wurde, bei 80% der symptomlimitierten maximalen Herzfrequenz zu einer Normalisierung der Endotheldysfunktion bei Patienten mit KHK, während dieser Effekt für die Kontrollgruppe ausblieb(34). Da es sich in der vorliegenden Arbeit um eine Observationsstudie ohne Intervention handelt, haben wir nur eine generelle

Korrelation zwischen der FMD und der derzeitigen Leistungsfähigkeit (W/Kg, VO₂peak) untersucht (Abb.18, 22). Ein signifikanter Zusammenhang wurde nicht gefunden.

4.3 Retinale Gefäßanalyse

4.3.1 Dynamische Gefäßanalyse

Mit dem Retinal-Vessel-Analyser (RVA) ist eine nichtinvasive Online-Untersuchung des retinalen Gefäßdurchmessers möglich und es lassen sich funktionelle Gefäßreaktionen darstellen(8). Durch den RVA besteht die Möglichkeit des nichtinvasiven Zugriffs auf die retinalen Gefäßdurchmesser in hoher Präzision. Durch Provokationsverfahren, welche den Blutdruck erhöhen, konnte eine myogene Antwort der retinalen Arteriolen auf Blutdruckschwankungen erstmals am Menschen direkt gemessen werden(10).

Die lokale Regulation der Durchblutung wird in der Physiologie unter dem Begriff der „Autoregulation“ zusammengefasst. Das Phänomen der Autoregulation ist für eine Reihe von Organen nachgewiesen, speziell für das Gehirn, die Niere, den Intestinaltrakt und den Skelettmuskel. Blum et al. haben nachgewiesen dass die retinalen Arteriolen auch über eine Autoregulation verfügen. Grundsätzlich kann der Organismus eine Autorregulation über mehrere Mechanismen steuern, sowohl über eine myogene direkte Reaktion der Gefäßwand auf Blutdruckänderung als auch über metabolische Steuerungen. Perivaskuläre Nervenendigungen können die Gefäßweiten beeinflussen, und im Gefäßendothel gebildete biochemische Substanzen können die glatte Gefäßmuskulatur in der Gefäßwand verändern(9).

Dorner et al. haben den Beitrag der basalen Stickstoffmonoxid NO auf Netzhaut-Gefäße beim Menschen untersucht. Sie konnten zeigen, dass die Flickerlichtreaktion retinaler Gefäße durch NO vermittelt wird(20), es sich also um eine endothelabhängige Reaktion handelt.

Mit der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Patienten mit KHK eine verminderte Dilatation der Arteria retinales von 1,2 (2,1) % nach Stimulation mit Flickerlicht und eine verminderte Konstriktion von -0,2 (0,8) % aufweisen.

Eine reduzierte Flickerlichtreaktion retinaler Arteriolen bei Patienten mit unbehandeltem Hypertonus(59) sowie bei Patienten mit Diabetes mellitus(28) konnte

ebenfalls bereits nachgewiesen werden. In einer weiteren Studie von Blum et al. 2001 an 32 gesunden Probanden wurde eine signifikante Korrelation der Gefäßkonstriktion mit dem Alter des Probanden nachgewiesen(12). Wir konnten diese Korrelation bei Patienten mit KHK nicht bestätigen (Abb.15). Wir konnten ebenfalls keine Beziehung zwischen Alter und der Vasodilatation der Arteriae retinales aufzeigen (Abb.16). Nagel et al. zeigten 2004, dass auch bei 30 gesunden Probanden kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Vasodilatation und dem Alter des Probanden besteht(59).

KHK-Patienten wiesen verschiedene typische Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes und Rauchen auf. Für einige dieser Risikofaktoren wurden bereits Einflüsse auf die Flickerlichtreaktion retinaler Gefäße nachgewiesen. So haben z. B. Nagel et al.(59) gezeigt, dass bei 15 Patienten mit unbehandeltem Bluthochdruck (Alter 26-69 Jahre) eine signifikant verminderte Dilatation der Arteriae retinales auf Flickerlicht von $2,2 \pm 2,5\%$ im Vergleich mit $6,4 \pm 2,7\%$ bei 30 gesunden Probanden (Alter 22-73 Jahre) besteht. Mandecka(53) et al. haben gezeigt, dass Patienten mit Diabetes Typ I und Typ II eine verminderte Dilatation und nachfolgende reaktive Konstriktion der Arteriae retinales auf Flickerlicht im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe aufwiesen. In dieser Studie wurden 68 Patienten mit Diabetes Typ I, 172 Patienten mit Diabetes Typ II und 53 Personen als Kontrollgruppe untersucht. Bei Patienten mit Typ I-Diabetes betrug die Vasodilatation $2,1 \pm 2,3 \%$ sowie $-1,0 \pm 1,7 \%$ für die Vasokonstriktion, bei Patienten mit Typ II-Diabetes $2,2 \pm 2,5 \%$ für die Vasodilatation und $-0,6 \pm 1,4 \%$ für die Vasokonstriktion und bei der Kontrollgruppe $3,6 \pm 2,0 \%$ sowie $-1,4 \pm 1,7 \%$.

Dies könnte bedeuten, dass in erster Linie die Risikofaktoren Hypertonie und Diabetes für die verminderte Dilatation der Retinalarterie verantwortlich sind. In der vorliegenden Arbeit war eine klare Trennung zwischen den Risikofaktoren innerhalb der KHK-Patienten nicht möglich, so dass keine eindeutige Aussage über unabhängige Einflüsse auf die Retinalarterien gemacht werden kann. Hier sind Studien an größeren KHK-Kollektiven erforderlich, die eine Unterteilung in genügend große Subgruppen mit einzelnen Risikofaktoren ermöglichen und so den jeweiligen Beitrag eines Risikofaktors zur Gefäßreaktion evaluieren.

Die zum Vergleich mit Gesunden ausgewählte Subgruppe von 22 Patienten weisen eine signifikant reduzierte Dilatation der Arteriae retinales auf Flickerlicht von 1,2

(2,2)% auf (Gesunde: 2,4 (2,8)%, Tab. 9, Abb. 23) und zeigen zudem eine signifikant verminderte Sauerstoffaufnahme und einen signifikant verminderten AV-Faktor auf (Tab. 8). Die beiden Kollektive sind altersgleich. In der Literatur finden sich bisher keine Untersuchungen, die den Einfluss von Flickerlicht auf die Arteria retinalis bei Patienten mit KHK gemessen haben.

Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit haben keine signifikanten Korrelationen zwischen der maximalen Leistungsfähigkeit (Watt / Kg) und der VO₂peak mit der maximalen Dilatation der Arteriae retinales auf Flickerlicht bei KHK-Patienten ergeben (Abb. 19, 21), ebenso keine signifikante Beziehung zwischen der FMD der Arteria brachialis mit der maximalen Dilatation der Arteriae retinales auf Flickerlicht (Abb. 20). In der Literatur wurden keine Studien gefunden, die solche Beziehungen untersucht haben.

Zudem handelt es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine reine Beobachtungsstudie. Nur wenige Arbeiten haben bisher eine Trainingsintervention(89) beschrieben und die Auswirkung auf die flussvermittelte Dilatation untersucht (s.u.). Auch hier sind weitere Studien an KHK-Kollektiven erforderlich, die ein Trainingsprogramm beinhalten, um die Leistungsfähigkeit, VO₂peak und die Endothelfunktion der Arteria brachialis und Arteriae retinales vor und nach einer Trainingsintervention zu evaluieren.

4.3.2 Statische Gefäßanalyse

Die statische Gefäßanalyse bestimmt durch Messungen der retinalen Gefäßdurchmesser die arterio-venöse Ratio (AVR oder AV-Faktor), ein Quotient aus dem arteriellen und venösen Gesamtgefäßdurchmesser. Eine AVR von 1.0 sagt aus, dass die retinalen Arterioldurchmesser im Durchschnitt denen der retinalen Venolen entsprechen; eine erniedrigte AVR bedeutet, dass entweder die Arteriolen relativ gesehen zu den Venolen enger sind, oder die Venolen relativ weiter sind(90). Die ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities)-Studie stellte fest, dass eine niedrige AVR mit einem höheren Risiko für den koronaren Herztod bei Frauen, aber nicht bei Männern, einhergeht(97). Auf der Grundlage dieser Ergebnisse hat die WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation)-Studie die retinale Photographie als eine Komponente zur Einstufung des Risikos für das Auftreten einer

myokardialen Ischämie oder einer KHK bei Frauen mit Risikofaktoren eingeschlossen(79). Andere haben betont, dass diese Resultate auch in anderen Populationen bestätigt werden müssen(13;52).

Wang et al. haben 2006 gezeigt, dass von den Frauen, die 75 Jahre oder jünger waren, diejenigen mit den kleinsten AVR-Werten (0,61 – 0,81) ein 3-fach erhöhtes Risiko für einen koronaren Herztod haben im Vergleich zu denjenigen mit den größten AVR- Werten (0,92 – 1,19). Dagegen wurden keine signifikanten Tendenzen bei Frauen und Männern mit AVR-Werten von 0,81-0,85 im Vergleich zu Frauen und Männern mit AVR-Werten von 0,85-0,90 beobachtet(90).

Wir haben gezeigt, dass die AVR ein signifikant reduzierter Wert bei Patienten mit bereits vorliegender KHK 0,82 (0,11) im Vergleich zu Gesunden gleichen Alters 0,89 (0,05) ist (Tab. 9, Abb. 27). In dieser KHK-Gruppe lag die AVR bei Frauen und bei Männern zwischen 0,81 und 0,85. Das bedeutet, dass nach der Arbeit von Wang et al. 2006 (s.o.) die Frauen und Männer dieser KHK-Gruppe kein signifikant erhöhtes Risiko für einen vorzeitigen Herztod im Vergleich zu altersgematchten Kontrollen haben. Da in unserer Gruppe nur 22 KHK-Patienten untersucht wurden, kann man diese Zahlen nicht mit der Gruppe von Wang (über 3000 Patienten) vergleichen. Deshalb wäre eine Studie anzustreben, welche einen vergleichbaren, ausreichend großen Patientenanteil aufweist.

Um festzustellen, ob unsere KHK-Gruppe engere Arterien oder weitere Venen haben, haben wir das zentrale Arterienäquivalent (CRAE) und das zentrale Venenäquivalent (CRVE) bei KHK-Patienten und in der Kontrollgruppe gemessen (Tab. 9). In beiden Gruppen wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden, nur relativ weitere Venen bei KHK-Patienten im Vergleich zur Gesunde; dieser Unterschied ist allerdings nicht signifikant (Abb. 28, 29).

Größere Venendurchmesser wurden mit traditionellen KHK-Risikofaktoren wie Rauchen, erhöhte Cholesterinwerte und Übergewicht in Verbindung gebracht(36;41;91). Größere Venendurchmesser sind vermutlich Marker für den Schweregrad dieser Risikofaktoren, während eine relative Arterienverengung ein Marker für den Schweregrad hypertensiver Schäden zu sein scheint(45). Auch hier sind Untersuchungen an größeren KHK-Kollektiven notwendig, um die Bedeutung einzelner Risikofaktoren für die nachzuweisenden Gefäßveränderungen zu analysieren.

4.4 Spiroergometrie

Belastungsuntersuchungen können auf verschiedene Art und Weise zur Evaluierung von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen verwendet werden.

Die direkte Messung der Atemgase während ansteigender Belastung (Spiroergometrie) erlaubt Aussagen über die funktionelle Kapazität, eine Graduierung des Schweregrades einer funktionellen Beeinträchtigung, eine Objektivierung der Auswirkungen therapeutischer Interventionen auf die körperliche Leistungsfähigkeit, die objektive Überwachung der Progression einer Erkrankung, die die Leistungsfähigkeit beeinflusst, und die Differenzierung zwischen kardialer und pulmonaler Limitierung einer eingeschränkten körperlichen Leistungsfähigkeit(30).

Die maximale Sauerstoffaufnahme ist als Plateauphase der Sauerstoffaufnahme trotz steigender Belastung definiert. Vergleichende Untersuchungen zwischen Patienten mit einer linksventrikulären Dysfunktion und gesunden Probanden haben gezeigt, dass diese Plateauphase im Patientenkollektiv fast nie erreicht wird(47;80). Daher wird bei Untersuchungen üblicherweise der VO_2 peak als vergleichbarer Parameter herangezogen. Der VO_2 peak ist als die individuelle maximale Sauerstoffaufnahme bei Abbruch der Belastung festgelegt und von denselben äußeren und inneren Faktoren wie die maximale Sauerstoffaufnahme abhängig, aber nicht mit ihr identisch.

Die Bestimmung der VO_2 peak wird als probates Mittel zur Abschätzung des Trainings- und Fitnesszustandes angesehen(25), die Bestimmung der körperlichen Leistungsfähigkeit ist zur Festlegung eines Trainingsprogrammes im Rahmen der Rehabilitation notwendig.

Eine eingeschränkte körperliche Fitness ist ein bedeutender unabhängiger Risikofaktor sowohl für eine erhöhte kardiale Mortalität als auch für die Gesamtmortalität von Patienten und Gesunden. Dies ist unabhängig von anderen klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und wird als mindestens genauso wichtig angesehen wie z. B. Rauchen, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus oder Übergewicht(43).

In unserer Studie lag die VO_2 peak bei 25,7 (7,4) ml/ Kg/ min, die VO_2 an der anaeroben Schwelle 18,5 (7,3) ml/ Kg/ min, die maximale Leistungsfähigkeit 1,5 (0,7) Watt / Kg und die Leistungsfähigkeit an der anaeroben Schwelle 1,2 (0,5) Watt / Kg (Tab. 6). Die VO_2 peak bei Patienten mit KHK ist daher niedriger als bei untrainierten

Gesunden, die im Mittel bei 40-45 (Männer) bzw. 35-40 ml/Kg/min (Frauen) liegt(40). Im Durchschnitt ist die VO_2 peak bei KHK-Patienten bei 20-25 ml/Kg/min und die maximale Leistung auf dem Fahrradergometer bei 1,5-2,4 W/Kg zu erwarten(40;71).

Wir haben keine signifikanten Beziehungen zwischen der maximalen Leistungsfähigkeit (Watt / kg) sowie der VO_2 peak und der FMD gefunden (Abb. 18, 22). In der Literatur wurde keine Studie gefunden, die solche Beziehungen bei KHK-Patienten ohne Intervention untersucht. Die meisten Studien haben den Einfluss eines Trainingsprogramms auf die FMD und / oder auf die VO_2 peak bei KHK-Patienten untersucht.

So führt ein 8-wöchiges Trainingsprogramm bei 10 Patienten mit KHK in einer Studie von Walsh et al.(72;89) 2003 zu einer Verbesserung der FMD und der VO_2 peak. Während die FMD vor dem Training bei $3,0 \pm 0,8\%$ lag, stieg sie danach auf $5,7 \pm 1,1\%$ an, sowie die VO_2 peak von $26,6 \pm 1,8$ ml/ Kg/ min auf $28,0 \pm 1,9$ ml/ Kg/ min. Ebenso führt ein 12-monatiges Trainingsprogramm bei 9 Patienten mit KHK (Alter 57 ± 2 Jahre) in einer Studie von Rogers et al(72). 1987 zu einer signifikanten Verbesserung der VO_2 peak von $25,0 \pm 1,3$ ml/ Kg/ min auf $35,9 \pm 1,5$ ml/ Kg/ min ($P < 0,001$).

5 Zusammenfassung

Eine Endotheldysfunktion gilt heute als Anfangsstadium in der Entwicklung atherosklerotischer Gefäßprozesse. Pathophysiologisch handelt es sich dabei um eine Störung der endothelvermittelten Vasodilatation, im Wesentlichen charakterisiert durch eine verminderte Aktivität von Stickstoffmonoxid. Es besteht eine enge Korrelation mit kardiovaskulären Risikofaktoren. Die Bestimmung der Endotheldysfunktion stellt demnach eine Möglichkeit dar, um das frühe diagnostische Fenster im Artheroskleroseprozess zu füllen.

In der vorliegenden Studie wurde die Endothelfunktion der Arteria brachialis durch die sonographische Messung der flussvermittelten Dilatation (FMD), die Endothelfunktion der Arteria retinalis mittels Applikation von Flickerlicht, das Verhältnis von Retinalarteriolen zu -venolen (AVR) mit einer Funduskamera und die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit durch Spiroergometrie bei 56 Patienten mit KHK bestimmt.

Es wurde eine signifikant verminderte endothel-abhängige Vasodilatation (FMD) bei Patienten mit KHK von 2,9 (3,2)% nachgewiesen, was die Ergebnisse mehrerer ähnlicher Studien bestätigt. Die maximale Sauerstoffaufnahme VO_{2peak} liegt bei 25,7 (7,4) ml/ Kg/ min und die maximale Leistungsfähigkeit bei 1,5 (0,7) Watt / Kg.

Mit der vorliegenden Arbeit konnte erstmals gezeigt werden, dass Patienten mit KHK eine signifikant verminderte flickerlicht-induzierte Dilatation der Arteria retinalis von 1,2 (2,2)% im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe 2,4 (2,8)% aufwiesen. Darüber hinaus konnte auch zum ersten Mal aufgezeigt werden, dass Patienten mit KHK eine signifikant verminderte AVR von 0,82 (0,11) im Vergleich zu 0,89 (0,05) bei gesunden Personen aufwiesen. Kein signifikanter Zusammenhang besteht zwischen dem Ausmass der Endotheldysfunktion der Arteria brachialis und der Arteria retinalis mit der maximalen Leistungsfähigkeit und der maximalen Sauerstoffaufnahme bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung.

Die Messung der Endothelfunktion als nicht-invasives Verfahren kann somit wertvolle Hinweise in der Früherkennung KHK-assoziierter Gefäßprozesse liefern. Weitere Studien müssen durchgeführt werden, um das Ausmass der Veränderungen quantifizieren zu können und die prognostische Bedeutung der Endotheldysfunktion im Rahmen der koronaren Herzerkrankung zu evaluieren.

6 Literaturverzeichnis

1. American College of Sports Medicine position stand. Exercise for patients with coronary artery disease. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26:I-V.
2. Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am.J.Epidemiol.* 1990 Oct;132(4):612-28.
3. Bestehorn HP, Roskamm H. Klinik der koronaren Herzerkrankung. Roskamm H. 464-473. 2004. Berlin New York Heidelberg, Springer.
Ref Type: Serial (Book, Monograph)
4. Biegelsen ES, Loscalzo J. Endothelial function and atherosclerosis. *Coron.Artery Dis.* 1999 Jun;10(4):241-56.
5. Blair SN, Cheng Y, Holder JS. Is physical activity or physical fitness more important in defining health benefits? *Med.Sci.Sports Exerc.* 2001 Jun;33(6 Suppl):S379-S399.
6. Blair SN, Kohl HW, III, Barlow CE, Paffenbarger RS, Jr., Gibbons LW, Macera CA. Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA* 1995 Apr 12;273(14):1093-8.
7. Blair SN, Kohl HW, III, Paffenbarger RS, Jr., Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA* 1989 Nov 3;262(17):2395-401.
8. Blum M, Bachmann K, Pietscher S, Brauer-Burchardt C, Vilser W, Strobel J. [Online measurement of retinal artery branches in type II diabetic patients. Initial clinical trials before and after laser coagulation]. *Ophthalmologe* 1997 Oct;94(10):724-7.
9. Blum M, Bachmann K, Strobel J. [Age-correlation of blood pressure induced myogenic autoregulation of human retinal arterioles in 40 volunteers]. *Klin.Monatsbl.Augenheilkd.* 2000 Oct;217(4):225-30.
10. Blum M, Bachmann K, Wintzer D, Riemer T, Vilser W, Strobel J. Noninvasive measurement of the Bayliss effect in retinal autoregulation. *Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol* 1999 Apr;237(4):296-300.
11. Blum M, Gora F. [Contractility of human retinal arterioles during oxygen breathing vs. myogenic response]. *Klin.Monatsbl.Augenheilkd.* 2005 Jan;222(1):50-3.
12. Blum M, Scherf C, Bachmann K, Strobel J. [Age-related contractility of retinal arterioles during pure oxygen breathing]. *Ophthalmologe* 2001 Mar;98(3):265-8.
13. Bressler NM. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease. *Arch.Ophthalmol.* 2003 Jan;121(1):113-4.

14. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW, Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N.Engl.J Med* 1999 Oct 7;341(15):1097-105.
15. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340(8828):1111-5.
16. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, Robinson J, McCredie R, Donald A, Deanfield JE. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N.Engl.J Med* 1996 Jan 18;334(3):150-4.
17. Chilian WM. Coronary microcirculation in health and disease. Summary of an NHLBI workshop. *Circulation* 1997 Jan 21;95(2):522-8.
18. Clarkson P, Celermajer DS, Donald AE, Sampson M, Sorensen KE, Adams M, Yue DK, Betteridge DJ, Deanfield JE. Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low density lipoprotein cholesterol levels. *J Am.Coll.Cardiol.* 1996 Sep;28(3):573-9.
19. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent 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.
20. Dorner GT, Garhofer G, Kiss B, Polska E, Polak K, Riva CE, Schmetterer L. Nitric oxide regulates retinal vascular tone in humans. *Am.J Physiol Heart Circ.Physiol* 2003 Aug;285(2):H631-H636.
21. Dzau VJ, Gibbons GH, Morishita R, Pratt RE. New perspectives in hypertension research. Potentials of vascular biology. *Hypertension* 1994 Jun;23(6 Pt 2):1132-40.
22. Ekelund LG, Haskell WL, Johnson JL, Whaley FS, Criqui MH, Sheps DS. Physical fitness as a predictor of cardiovascular mortality in asymptomatic North American men. The Lipid Research Clinics Mortality Follow-up Study. *N.Engl.J.Med.* 1988 Nov 24;319(21):1379-84.
23. Enderle MD, Schroeder S, Ossen R, Meisner C, Baumbach A, Haering HU, Karsch KR, Pfohl M. Comparison of peripheral endothelial dysfunction and intimal media thickness in patients with suspected coronary artery disease. *Heart* 1998 Oct;80(4):349-54.
24. Fletcher GF, Balady G, Blair SN, Blumenthal J, Caspersen C, Chaitman B, Epstein S, Sivarajan Froelicher ES, Froelicher VF, Pina IL, et al. Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. A statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 1996 Aug 15;94(4):857-62.

25. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, Froelicher VF, Leon AS, Pina IL, Rodney R, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001 Oct 2;104(14):1694-740.
26. Frick M, Neunteufl Th, Schwarzacher S.P, Wascher Th.C, Weidinger F. Flußvermittelte Vasodilatation (FMD) der Arteria brachialis: Methodik und klinischer Stellenwer. *Kardiologie* 2002;9:439-44.
27. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980 Nov 27;288(5789):373-6.
28. Garhofer G, Zawinka C, Resch H, Kothy P, Schmetterer L, Dorner GT. Reduced response of retinal vessel diameters to flicker stimulation in patients with diabetes. *Br.J.Ophthalmol.* 2004 Jul;88(7):887-91.
29. Ghiadoni L, Donald AE, Cropley M, Mullen MJ, Oakley G, Taylor M, O'Connor G, Betteridge J, Klein N, Steptoe A, et al. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2000 Nov 14;102(20):2473-8.
30. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy WF, Froelicher VF, Mark DB, Marwick TH, McCallister BD, Thompson PD, Jr., et al. ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J.Am Coll.Cardiol.* 1997 Jul;30(1):260-311.
31. Halle M. Sekundärprävention der koronaren Herzerkrankung: Einfluss von körperlichem Training auf Morphologie und Funktion der Koronargefäße. *deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 2004;55(3):66-9.
32. Halle M, Berg A, Keul J. Adipositas und Bewegungsmangel als kardiovaskuläre Risikofaktoren. *deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 2000;51(4):123-9.
33. Hambrecht R. [Sports as therapy]. *Herz* 2004 Jun;29(4):381-90.
34. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, Schoene N, Schuler G. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N.Engl.J Med* 2000 Feb 17;342(7):454-60.
35. Herold G, Mitarbeiter. KHK. Herold Innere Medizin. 207-219. 2007.
Ref Type: Serial (Book, Monograph)
36. Ikram MK, de Jong FJ, Vingerling JR, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM, de Jong PT. Are retinal arteriolar or venular diameters associated with markers for cardiovascular disorders? The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 2004 Jul;45(7):2129-34.
37. Jounala M, Kähönen M, Laitinen T, Hutri-Kähönen N, Jokinen E, Taittonen L, Pietikäinen M, Helenius H, Viikari J, Raitaari O. Effect of age and sex on carotid intima-media thickness, elasticity and brachial endothelial function in healthy adults: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *European Heart Journal* 2008;29:1198-206.

38. Kaku B, Mizuno S, Ohsato K, Murakami T, Moriuchi I, Arai Y, Nio Y, Hirase H, Nagata M, Takahashi Y, et al. The correlation between coronary stenosis index and flow-mediated dilation of the brachial artery. *Jpn.Circ.J.* 1998 Jun;62(6):425-30.
39. Kannel WB, Wilson P, Blair SN. Epidemiological assessment of the role of physical activity and fitness in development of cardiovascular disease. *Am.Heart J.* 1985 Apr;109(4):876-85.
40. Kindermann W. Physiologische Anpassungen des Herz-Kreislauf-Systems an körperliche Belastung. Dickhuth H.-H., Niess A., Röcker K., and Urhausen A. [2. Auflage], 1-20. 2007. Darmstadt, Steinkopff. Sportkardiologie. Ref Type: Serial (Book,Monograph)
41. Klein R, Klein BE, Knudtson MD, Wong TY, Tsai MY. Are inflammatory factors related to retinal vessel caliber? The Beaver Dam Eye Study. *Arch.Ophthalmol.* 2006 Jan;124(1):87-94.
42. Kushi LH, Fee RM, Folsom AR, Mink PJ, Anderson KE, Sellers TA. Physical activity and mortality in postmenopausal women. *JAMA* 1997 Apr 23;277(16):1287-92.
43. Laukkanen JA, Lakka TA, Rauramaa R, Kuhanen R, Venalainen JM, Salonen R, Salonen JT. Cardiovascular fitness as a predictor of mortality in men. *Arch.Intern.Med* 2001 Mar 26;161(6):825-31.
44. Lekakis J, Papamichael C, Vemmos C, Nanas J, Kontoyannis D, Stamatelopoulos S, Mouloupoulos S. Effect of acute cigarette smoking on endothelium-dependent brachial artery dilatation in healthy individuals. *Am.J Cardiol.* 1997 Feb 15;79(4):529-31.
45. Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, Wong TY, Klein R, Mitchell P. Impact of current and past blood pressure on retinal arteriolar diameter in an older population. *J.Hypertens.* 2004 Aug;22(8):1543-9.
46. Linke A, Mobius-Winkler S, Hambrecht R. [Exercise training in the treatment of coronary artery disease and obesity]. *Herz* 2006 May;31(3):224-33.
47. Lipkin DP, Perrins J, Poole-Wilson PA. Respiratory gas exchange in the assessment of patients with impaired ventricular function. *Br.Heart J.* 1985 Sep;54(3):321-8.
48. Liyama K, Nagano M, Yo Y, Nagano N, Kamide K, Higaki J. Impaired endothelial function with essential hypertension assessed by ultrasonography. *Am Heart* 1996;132(4):779-82.
49. Löllgen H. Primärprävention kardialer Erkrankungen. *Dtsch Arztebl* 2003;100:A987-A996.
50. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N.Engl.J Med* 1986 Oct 23;315(17):1046-51.

51. Luscher TF, Barton M. Biology of the endothelium. *Clin.Cardiol.* 1997 Nov;20(11 Suppl 2):II-10.
52. Maguire MG. Explaining gender differences in coronary heart disease: hunting for clues with the ophthalmoscope. *Arch.Ophthalmol.* 2003 Sep;121(9):1328-9.
53. Mandecka A, Dawczynski J, Blum M, Muller N, Kloos C, Wolf G, Vilser W, Hoyer H, Muller UA. Influence of flickering light on the retinal vessels in diabetic patients. *Diabetes Care* 2007 Dec;30(12):3048-52.
54. Martina B., Andreas M, Volker S. Endothelfunktion und körperliche Aktivität. *deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 2000;51(4):118-22.
55. Matsushima Y, Takase B, Uehata A, Kawano H, Yano K, Ohsuzu F, Ishihara M, Kurita A. Comparative predictive and diagnostic value of flow-mediated vasodilation in the brachial artery and intima media thickness of the carotid artery for assessment of coronary artery disease severity. *Int.J.Cardiol.* 2007 Apr 25;117(2):165-72.
56. Moncada S. The 1991 Ulf von Euler Lecture. The L-arginine: nitric oxide pathway. *Acta Physiol Scand.* 1992 Jul;145(3):201-27.
57. Morris JN, Clayton DG, Everitt MG, Semmence AM, Burgess EH. Exercise in leisure time: coronary attack and death rates. *Br.Heart J.* 1990 Jun;63(6):325-34.
58. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N.Engl.J.Med.* 2002 Mar 14;346(11):793-801.
59. Nagel E, Vilser W, Lanzl I. Age, blood pressure, and vessel diameter as factors influencing the arterial retinal flicker response. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 2004 May;45(5):1486-92.
60. Nowak B, Werle G, Himmrich E, Meyer J. Spiroergometrie und ihr Einsatz zur Optimierung des AV-Intervalls bei 2-Kammerschrittmachern, Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie. *Herzschr Elektrophys* 2004;15(1):17-22.
61. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM, Paffenbarger RS, Jr., Hennekens CH. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989 Aug;80(2):234-44.
62. Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, Rimm AA. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. *JAMA* 1988 Aug 19;260(7):945-50.
63. Pache M, Nagel E, Flammer J. [Reproducibility of measurements with the retinal vessel analyzer under optimal conditions]. *Klin.Monatsbl.Augenheilkd.* 2002 Jul;219(7):523-7.

64. Paffenbarger RS, Jr., Hyde RT, Hsieh CC, Wing AL. Physical activity, other life-style patterns, cardiovascular disease and longevity. *Acta Med.Scand.Suppl* 1986;711:85-91.
65. Paffenbarger RS, Jr., Hyde RT, Wing AL, Hsieh CC. Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *N.Engl.J.Med.* 1986 Mar 6;314(10):605-13.
66. PILZ H. Endothel - Endotheldysfunktion - Hypertonie. *Journal für Hypertonie* 2004;8(Sonderheft 1):12-5.
67. Powell KE, Thompson PD, Caspersen CJ, Kendrick JS. Physical activity and the incidence of coronary heart disease. *Annu.Rev.Public Health* 1987;8:253-87.
68. Quaschnig T, Ruschitzka F.T, Maier W, Lüscher T.F. Die Rolle des Endothels bei der Entstehung und Behandlung von Gefäßerkrankungen. *Internist* 2000;41:355-62.
69. Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci E, Ascherio A, Spiegelman D, Colditz GA, Willett WC. Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men. *Am.J Epidemiol.* 1995 Jun 15;141(12):1117-27.
70. Röcker K. Koronare Herzkrankheit. Dickhuth HH, Niess A, Röcker K, and Urhausen A. 127-143. 2003. Darmstadt, Steinkopff. Sportkardiologie. Ref Type: Serial (Book,Monograph)
71. Röcker K. Koronare Herzkrankheit. Dickhuth H.-H., Niess A., Röcker K., and Urhausen A. 127-143. 2007. Darmstadt, Steinkopff. Sportkardiologie. Ref Type: Serial (Book,Monograph)
72. Rogers MA, Yamamoto C, Hagberg JM, Holloszy JO, Ehsani AA. The effect of 7 years of intense exercise training on patients with coronary artery disease. *J Am.Coll.Cardiol.* 1987 Aug;10(2):321-6.
73. Rösen P. Endotheliale Dysfunktion: ein Synonym für funktionelle Atherosklerose. *Journal für Kardiologie* 2002;9(12):556-62.
74. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis -- an update. *N.Engl.J.Med.* 1986 Feb 20;314(8):488-500.
75. Schaefer JR. [Drug therapy of hyperlipidemia. Current status in Germany]. *Herz* 2001 Dec;26(8):507-12.
76. Schröder S, Enderle MD, Meisner C, Baumbach A, Herdeg C, Oberhoff M, Ossen R, Pfohl M, Karsch KR. The ultrasonic measurement of the endothelial function of the brachial artery in suspected coronary heart disease. *Dtsch Med Wochenschr* 1999;124(30):886-90.
77. Schroeder S, Enderle MD, Ossen R, Meisner C, Baumbach A, Pfohl M, Herdeg C, Oberhoff M, Haering HU, Karsch KR. Noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilation as a screening test for coronary artery disease: pilot study to assess the predictive value in comparison with angina

pectoris, exercise electrocardiography, and myocardial perfusion imaging. *Am.Heart J* 1999 Oct;138(4 Pt 1):731-9.

78. Sessa WC, Pritchard K, Seyedi N, Wang J, Hintze TH. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circ.Res.* 1994 Feb;74(2):349-53.
79. Shaw LJ, Lewis JF, Hlatky MA, Hsueh WA, Kelsey SF, Klein R, Manolio TA, Sharrett AR, Tracy RP. Women's Ischemic Syndrome Evaluation: current status and future research directions: report of the National Heart, Lung and Blood Institute workshop: October 2-4, 2002: Section 5: gender-related risk factors for ischemic heart disease. *Circulation* 2004 Feb 17;109(6):e56-e58.
80. Solal AC, Chabernaud JM, Gourgon R. Comparison of oxygen uptake during bicycle exercise in patients with chronic heart failure and in normal subjects. *J.Am Coll.Cardiol.* 1990 Jul;16(1):80-5.
81. 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. *J.Clin.Invest* 1994 Jan;93(1):50-5.
82. Statistisches Bundesamt. Todesursachen in Deutschland. Statistisches Bundesamt. 1998. Stuttgart, Metzler-Pöschel. Sterbefälle 1997 nach Altersgruppen, Todesursachen und Geschlecht. Ref Type: Serial (Book,Monograph)
83. Stojkovic S. Diagnostik und Prognoseabschätzung bei KHK: Stellenwert der Stressechokardiographie. *Cardio Vasc* 2001;4.
84. Takase B, Uehata A, Akima T, Nagai T, Nishioka T, Hamabe A, Satomura K, Ohsuzu F, Kurita A. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. *Am.J Cardiol.* 1998 Dec 15;82(12):1535-8.
85. Tandon S, Bhargava K, Gupta H, Bansal M, Kasliwal RR. Non-invasive assessment of endothelial function by brachial artery flow mediated vasodilatation and its association with coronary artery disease: an Indian perspective. *J.Indian Med Assoc.* 2004 May;102(5):243-2.
86. Thefeld W. Verbreitung der Herz-Kreislauf-Risikofaktoren Hypercholesterinämie, Übergewicht, Hypertonie und Rauchen in der Bevölkerung. *Bundesgesundheitsb Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2000;43:415-23.
87. Vilser W, Riemer Th, Münch K, Kleen W, Strobel J. Automatic online measurements of retinal vessel diameters. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:269.
88. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, McLenachan JM, Fish RD, Yeung AC, Vekshtein VI, Selwyn AP, Ganz P. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1990 Feb;81(2):491-7.

89. Walsh JH, Bilsborough W, Maiorana A, Best M, O'Driscoll GJ, Taylor RR, Green DJ. Exercise training improves conduit vessel function in patients with coronary artery disease. *J.Appl.Physiol* 2003 Jul;95(1):20-5.
90. Wang JJ, Liew G, Wong TY, Smith W, Klein R, Leeder SR, Mitchell P. Retinal vascular calibre and the risk of coronary heart disease-related death. *Heart* 2006 Nov;92(11):1583-7.
91. Wang JJ, Mitchell P, Leung H, Rochtchina E, Wong TY, Klein R. Hypertensive retinal vessel wall signs in a general older population: the Blue Mountains Eye Study. *Hypertension* 2003 Oct;42(4):534-41.
92. Weidinger F, Frick M. Mechanismen und Bedeutung der Endothelfunktion bei koronarer Herzkrankheit. *J Kardiol* 2000;7:2-8.
93. Wendelhag I, Wiklund O, Wikstrand J. Intima-media thickness after cholesterol lowering in familial hypercholesterolemia. A three-year ultrasound study of common carotid and femoral arteries. *Atherosclerosis* 1995 Oct;117(2):225-36.
94. Wendland G, Klever-Deichert G, Lauterbach K. Kosten-Effektivität der KHK-Prävention. *Z.Kardiol.* 2002;91 Suppl 2:49-60.
95. Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal' weight range. *JAMA* 1995 Feb 8;273(6):461-5.
96. Winter UJ, Gitt AK, Fritsch J, Berge PG, Pothoff G, Hilger HH. [Methodologic aspects of modern, computerized ergospirometry (CPX): ramp program, constant workload test and CO₂ rebreathing method]. *Z.Kardiol* 1994;83 Suppl 3:13-26.
97. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Tielsch JM, Klein BE, Hubbard LD. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA* 2002 Mar 6;287(9):1153-9.
98. Wu Y, Li S, Zu X, Du J, Wang F. Changes of central retinal artery blood flow and endothelial function in patients with coronary artery disease. *Curr.Eye Res.* 2007 Sep;32(9):813-7.
99. Zeiher AM, Drexler H, Saurbier B, Just H. Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in humans. Effects of age, atherosclerosis, hypercholesterolemia, and hypertension. *J Clin.Invest* 1993 Aug;92(2):652-62.