

# TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler

Kardiovaskuläres Risikoprofil bei Jugendlichen und Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern

Ruth-Maria Teresa Thiel

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Alfred Hager

2. Prof. Dr. Peter Ewert

Die Dissertation wurde am 18.12.2015 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14.12.2016 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	
1.0 Einleitung.....	1
1.1 Atherosklerose .....	1
1.2 Pathologie.....	2
1.3 Risikofaktoren.....	3
1.3.1 Arterielle Hypertonie.....	3
1.3.2 Hyperurikämie.....	5
1.3.3 Hypercholesterinämie .....	6
1.3.4 Hypertriglyceridämie .....	7
1.3.5 Adipositas .....	9
1.3.6 Nikotinkonsum .....	10
1.3.7 Diabetes mellitus.....	12
1.4 Folgen .....	13
1.4.1 Herzinfarkt und koronare Herzkrankheit .....	13
1.4.2 Periphere arterielle Verschlusskrankheit.....	15
1.4.3 Arterielle Verschlusskrankheit der hirnversorgenden Arterien und Schlaganfall.....	16
1.4.4 Arterielle Verschlusskrankheit der Viszeralgefäße.....	17
1.5 Atherosklerose und angeborene Herzfehler.....	17
2.0 Fragestellung .....	20
3.0 Methodik .....	21
3.1 Studiendesign .....	21
3.2 Pulswellengeschwindigkeit.....	21
3.2.1 Pathophysiologie .....	22
3.2.2 Messmethode.....	22
3.3 Augmentationsindex und zentraler Pulsdruck.....	23
3.4 Spiroergometrie .....	24
3.4.1 Indikationen und Kontraindikationen der Spiroergometrie.....	24
3.4.2 Ablauf der Spiroergometrie.....	25
3.4.3 Messgrößen.....	25
3.4.4 Auswertung .....	27
4.0 Statistik.....	29
4.1 Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen hinsichtlich der Pulswellengeschwindigkeit, des Augmentationsindexes und des zentralen Pulsdrucks.....	29

4.2 Prüfung auf einen Zusammenhang zwischen den Frühmanifestationen der Atherosklerose und den kardiovaskulären Risikofaktoren .....	29
4.3 Prüfung auf einen Zusammenhang zwischen der Ruhesauerstoffsättigung und kardiovaskulären Risikofaktoren.....	30
4.4 Einfluss der Diagnose und des Risikoprofils auf die Leistungsfähigkeit in der Spiroergometrie und Assoziation der maximalen Sauerstoffaufnahme zu den Frühmanifestationen.....	30
5.0 Ergebnisse.....	31
5.1 Beschreibung des Gesamtkollektivs .....	31
5.2 Verteilung der Diagnosen der angeborenen Herzfehler .....	31
5.3 Auftreten kardiovaskulärer Risikofaktoren .....	33
5.4 Zyanose und Diagnose.....	35
5.5 Beschreibung der Frühmanifestationen.....	36
5.5.1 Diagnosespezifische Pulswellengeschwindigkeit .....	36
5.5.2 Diagnosespezifischer Augmentationsindex.....	39
5.5.3 Diagnosespezifischer Zentraler Pulsdruck.....	41
5.6 Darstellung der Frühmanifestationen in Abhängigkeit zu den Risikofaktoren .....	44
5.6.1 Pulswellengeschwindigkeit und Risikofaktoren .....	44
5.6.2 Augmentationsindex und Risikofaktoren .....	48
5.6.3 Zentraler Pulsdruck und Risikofaktoren .....	49
5.7 Ruhesauerstoffsättigung .....	52
5.8 Einfluss der Diagnose und des Risikoprofils auf die Leistungsfähigkeit in der Spiroergometrie	56
5.8.1 Beschreibung der $\dot{V}O_2$ max. ....	56
5.8.2 Diagnosespezifische $\dot{V}O_2$ max. ....	57
5.8.3 Abhängigkeit der $\dot{V}O_2$ max. von den Risikofaktoren und der Ruhesauerstoffsättigung.....	58
5.8.4 Assoziation der $\dot{V}O_2$ max. zu den Frühmanifestationen .....	63
6.0 Diskussion .....	65
6.1 Auftreten der Diagnosen, Risikofaktoren und der Zyanose .....	65
6.1.1 Diagnosehäufigkeiten angeborener Herzfehler in Deutschland (2007): Die PAN-Studie ....	65
6.1.2 Verteilung der Risikofaktoren in Deutschland – Zahlen des Robert Koch Instituts .....	66
6.1.3 Zyanose und Diagnose.....	68
6.2 Ausprägung der Frühmanifestationen innerhalb der Diagnosegruppen .....	70
6.2.1 Pulswellengeschwindigkeit und Diagnose.....	70
6.2.2 Augmentationsindex und Diagnose .....	70
6.2.3 Zentraler Pulsdruck und Diagnose .....	70

6.3 Zusammenhang der Risikofaktoren und der Ruhesauerstoffsättigung mit den Frühmanifestationen der Atherosklerose .....	72
6.3.1 Pulswellengeschwindigkeit und Risikofaktoren .....	72
6.3.2 Augmentationsindex und Risikofaktoren .....	73
6.3.3 Zentraler Pulsdruck und Risikofaktoren .....	73
6.3.4 Ruhesauerstoffsättigung und Risikofaktoren .....	74
6.4 Korrelation zwischen Diagnose, Risikofaktoren, Frühmanifestationen und der Leistungsfähigkeit in der Spiroergometrie .....	75
6.4.1 Leistung und Diagnose .....	75
6.4.2 Leistung und Risikofaktor/Zyanose .....	76
6.4.3 Leistung und Frühmanifestationen .....	77
7.0 Zusammenfassung .....	79
8.0 Anhang .....	83
8.1 Abbildungsverzeichnis .....	83
8.2 Tabellenverzeichnis .....	83
8.3 Literaturverzeichnis .....	84
8.4 Danksagung .....	94

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ABI	Ankle-Brachial-Index
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ADP	Adenosindiphosphat
AF	Atemfrequenz
AH	arterielle Hypertonie
AI	Augmentationsindex
ANOVA	einfaktorielle Varianzanalyse
AS	Aortenstenose
ASD	Atriumseptumdefekt
ASS	Acetylsalicylsäure
ATP	Adenosintriphosphat
AugP	Augmentationsdruck
avDO <sub>2</sub>	arteriovenöse Sauerstoffdifferenz
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cCT	Kranielle Computertomographie
CK	Creatinkinase
CMP	Kardiomyopathie
CoA	Aortenisthmusstenose
CRP	C-reakives Protein
CT	Computertomographie
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DHM	Deutsches Herzzentrum München
DILV	Double Inlet Left Ventricle
DORV	Double Outlet Right Ventricle
EBS	Ebsteinanomalie
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	et alii
F <sub>E</sub> O <sub>2</sub>	Sauerstoffgehalt der ausgeatmeten Luft
F <sub>I</sub> O <sub>2</sub>	Sauerstoffgehalt der eingeatmeten Luft
HDL	High-Density-Lipoprotein
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzeitvolumen
IDL	Intermediate-Density-Lipoprotein
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDH	Laktatdehydrogenase
LDL	Low-Density-Lipoprotein
m/s	Meter pro Sekunde
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol/l	Millimol pro Liter
MR	Magnetresonanz
n	Anzahl
NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
NF	Nuclearfactor
NO	Stickstoffmonoxid

o. g.	oben genannt
p	Signifikanzwert
PA	Pulmonalatresie
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PD	zentraler Pulsdruck
PFO	Persistierendes Foramen Ovale
PS	Pulmonalstenose
PWV	Pulswellengeschwindigkeit
r	Korrelationskoeffizient
RER	Respiratory Exchange Ratio
RKI	Robert-Koch-Institut
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
RQ	Respiratorischer Quotient
RSpO <sub>2</sub>	Ruhsauerstoffsättigung
s.	siehe
SDS	Standard Deviation Score
TA	Trikuspidalatresie
Tab.	Tabelle
TAC	Truncus arteriosus communis
TGA	Transposition der großen Arterien
TI	Trikuspidalinsuffizienz
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TNF	Tumornekrosefaktor
TOF	Fallot'sche Tetralogie
v. a.	vor allem
V <sub>E</sub>	Atemzeitvolumen
V <sub>E</sub> /VCO <sub>2</sub>	Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid
V <sub>E</sub> /VO <sub>2</sub>	Atemäquivalent für Sauerstoff
VLDL	Very-Low-Density-Lipoprotein
VO <sub>2</sub> max	maximale Sauerstoffaufnahme
VO <sub>2</sub> peak	Sauerstoffaufnahme bei Belastungsmaximum
vs.	versus
VSD	Ventrikelseptumdefekt
V <sub>T</sub>	Atemzugvolumen
VT	Ventilatorische Schwelle
z. B.	zum Beispiel
μmol/l	Mikromol pro Liter

## 1.0 Einleitung

### 1.1 Atherosklerose

Die Atherosklerose ist eine Erkrankung der Blutgefäße, die bereits im Teenageralter beginnen kann und sich meistens langsam über Jahre hinweg entwickelt. Häufig bleibt sie lange klinisch unbemerkt und die oft gravierenden Folgen der Gefäßpathologie treten erst in der 6. Lebensdekade auf.

Ursächlich für die Atherosklerose sind Lipidablagerungen, Oxidationsprozesse und andere chemische Modifikationen, die letztendlich zu einem chronisch entzündlichen Geschehen in der Gefäßwand führen (Insull 2009). Beginnend in der Gefäßintima breitet sie sich nach und nach auf die gesamte Arterienwand aus und führt zur Stenosierung des Gefäßlumens. Durch Okklusion oder thrombotischen Gefäßverschluss kann es zu relevanten Ischämien der abhängigen Gewebepartien kommen, beispielsweise zum akuten Myokardinfarkt oder Apoplex.

Zur Manifestation des atherosklerotischen Geschehens tragen multiple externe Faktoren bei. Als Risikofaktoren gelten die arterielle Hypertonie, Nikotinkonsum, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Übergewicht und genetische Disposition. Als protektiv hat sich ein gesundheitsbewusster Lebensstil mit körperlicher Fitness herausgestellt. Dass das atherosklerotische Geschehen bereits in jungen Jahren in dieser Hinsicht beeinflusst werden kann, zeigte eine finnische Studie mit insgesamt 696 Teenagern. So erwies sich eine gute körperliche Fitness im Teenageralter, gemessen an der maximalen Sauerstoffaufnahme ( $\dot{V}O_2\text{max.}$ ) in der Spiroergometrie als repräsentativ für eine gute Gefäßelastizität in der Aorta und zeigte einen gegensätzlichen Zusammenhang zur aortalen Intima-Media-Dicke (Pahkala 2013).

Die Neigung zur Atherosklerose und die klinische Manifestation derselben sind bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern von speziellem Interesse: Einerseits erweist sich dieses Kollektiv aufgrund der veränderten hämodynamischen Gegebenheiten und dem mit der Grunderkrankung assoziierten Risikoprofil als besonders gefährdet für die Frühmanifestation der Atherosklerose, (Moons 2006), (Pedra 2005), (Vogt 2005), andererseits lässt sich unter Patienten mit angeborenem Herzfehler ein gegenüber der Gesamtbevölkerung gesünderer Lebensstil beobachten: Sie rauchen seltener, betätigen sich körperlich häufiger und sind weniger übergewichtig als der Durchschnitt der Bevölkerung (Zomer 2012). Dies alles sind Faktoren, die sich positiv auf das kardiovaskuläre Risikoprofil auswirken.

Dennoch rückt die Atherosklerose für Patienten mit angeborenem Herzfehler immer mehr in den Fokus. Durch verbesserte therapeutische Möglichkeiten und frühe chirurgische Intervention steigt das Durchschnittsalter dieser Patienten, ebenso wie der Anteil derer, bei denen sich die Folgen der Atherosklerose klinisch bemerkbar machen (Marelli 2007).

Fraglich ist, inwieweit in dem speziellen Kollektiv der Patienten mit angeborenen Herzfehlern die klassischen Risikofaktoren der Atherosklerose verteilt sind. Inwieweit sind Frühmanifestationen zu verzeichnen und gibt es einen Zusammenhang zwischen den jeweiligen Frühmanifestationen und den spezifischen Risikofaktoren in den einzelnen Diagnosegruppen?

## 1.2 Pathologie

Bereits in der Kindheit und im Jugendalter zeichnen sich erste Veränderungen an den Gefäßwänden ab. Low-Density-Lipoproteine sammeln sich in der Intima an, werden dort enzymatisch modifiziert und zu proinflammatorisch wirkenden Partikeln oxidiert. Vor allem an Orten im Gefäßsystem, die gegenüber hämodynamischem Stress exponiert sind, kommt es zur Bildung von sogenannten "fatty streaks". Der Entzündungsmechanismus wird durch die Expression von endothelialen Adhäsionsmolekülen gestartet. Glatte Muskelzellen der Gefäßwand setzen Chemokine als Reaktion auf die Einlagerung von Fetttröpfchen frei. Diese Botenstoffe bewirken über die Expression von Adhäsionsmolekülen das Einwandern von Entzündungszellen wie Monozyten, Lymphozyten, Mastzellen und Neutrophilen in die Arterienwand. Die Monozyten transformieren sich zu Makrophagen und phagozytieren die Fettpartikel. Dadurch wandeln sie sich zu Schaumzellen um.

Bis zu diesem Punkt sind diese Vorgänge noch reversibel. Die Makrophagen haben die Schlüsselrolle in der Plaque-Entstehung inne: Sie reduzieren die extrazelluläre Lipidakkumulation. Ab einem bestimmten Punkt allerdings dekompensiert das überlastete System: Die Lipidanhäufung nimmt überhand, die Entzündungsreaktion gerät außer Kontrolle und unterschiedliche Mechanismen führen zum Zelltod der Makrophagen in der Intima und der glatten Muskelzellen in der Media. Es entstehen die sogenannten Schaumzellen. Diese nekrotischen Ablagerungen heizen die Entzündungsreaktion weiter an. Es bildet sich eine Fibrosierung um die nekrotischen Lipideinschlüsse der Gefäßintima. Man spricht hier von der Entstehung früher Fibroatherome in der Gefäßintima. Der Endothelzelltod ist ein Indikator für ein fortgeschrittenes Stadium der Atherosklerose. Ist dieses Stadium erreicht, besteht die Möglichkeit der Rückbildung nicht mehr. Derartige Veränderungen sind bereits im Alter von 15 bis 30 Jahren zu beobachten.

Bei weiterer Progredienz der Atherosklerose wird schließlich ein Stadium erreicht, ab dem sich die oftmals gravierenden Folgen des atherosklerotischen Umbaus der Gefäße bemerkbar machen. Hauptsächlich um das 55. Lebensjahr herum haben sich die sogenannten "thin-cap-fibroatheromas" (dünnwandige Fibroatherome) entwickelt. Die fibrotische Hülle um den Lipidkern beginnt instabil zu werden. Proteolytische Vorgänge destabilisieren die Plaques, bis hin zur Gefahr der Plaqueruptur. Ab diesem Stadium spricht man vom "vulnerable plaque" (verletzlichen Plaque), da die mögliche Ruptur eine potentiell tödliche Thrombose oder einen Gefäßverschluss zur Folge hat.

Allerdings vermag auch die Masse des Plaques an sich durch eine Stenose zur kritischen Ischämie abhängiger Gewebepartien führen. Als Kompensationsmechanismus zur Lumenreduktion kommt es zur arteriellen Dilatation. Erreicht die Stenose etwa 40% des Gefäßdurchmessers, ist der Kompensationsmechanismus erschöpft. Hier wird die Obstruktion hämodynamisch relevant. Möglicherweise kommt es zur Einsprossung neuer Gefäße und zum Endothelleck des ursprünglichen Gefäßes. Dies alles sind wiederum Vorgänge, die eine Gewebsfibrose begünstigen.

Im Falle einer Ruptur eines "thin-cap-atheromas" muss dies nicht unmittelbar klinisch bemerkt werden. Zeitweise kommt es zu Ruptur, Heilung und Reruptur. Der Mechanismus der Thromboseentstehung wird durch die daraus resultierende Gefäßkalzifizierung und die Endothelerosionen zusätzlich getriggert (Insull 2009). All diese Veränderungen, im Wesentlichen die Entzündung, der hämodynamische Stress und die Dyslipidämie, hängen von den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren ab. Sie begünstigen die Entstehung der Atherosklerose und nehmen Einfluss auf das Alter, in dem es erstmals zur klinischen Manifestation kommt.



### 1.3 Risikofaktoren

Aufgrund der besseren hygienischen Verhältnisse und der Entdeckung des Penicillins während der 1940er Jahre wurden Infektionskrankheiten als häufigste Todesursache von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems abgelöst. Um das Jahr 1950 herum entwickelte jeder dritte Amerikaner eine Atherosklerose, bevor er das 60. Lebensjahr erreichte.

In der 1948 initiierten Framingham-Studie unternahm man erstmals den Versuch, ursächliche Risikofaktoren für die Herz-Kreislauferkrankung zu identifizieren. Die Studie protokollierte bei Personen ohne kardiovaskuläre Erkrankung den Lebensstil und mögliche Einflussgrößen wie Alter und Geschlecht. Weitere Parameter waren Blutdruck, Serumcholesterinspiegel und Körpergewicht. Besonderes Augenmerk wurde darauf gelegt, ob die Personen rauchten, in welchem Maße sie sich körperlich betätigten und wie sich der Alkoholkonsum der Probanden gestaltete. Die Stichprobe bestand aus je zwei Mitgliedern jeder dritten Familie in der Stadt Framingham in Massachusetts. Daraus ergab sich mit insgesamt 5209 Probanden ein sehr großes und repräsentatives Kollektiv. Nach sechs Jahren konnten wesentliche Risikofaktoren identifiziert werden. Diese Risikofaktoren waren: fortschreitendes Patientenalter, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Übergewicht, das Vorliegen von Diabetes mellitus und der Konsum von Nikotin (D'Agostino 2013). Die Verfasser der Studie postulierten des Weiteren eine multifaktorielle Genese kardiovaskulärer Erkrankungen. Die Kombination einzelner Risikofaktoren erhöht demnach das Gesamtrisiko mehr als nur additiv. Eingehende wissenschaftliche Untersuchungen vermochten zusätzlich Risikofaktoren wie die Hypertriglyceridämie und die Hyperurikämie zu identifizieren.

Die Exposition gegenüber den Risikofaktoren bedingt langfristig die Manifestation der Atherosklerose. Es zeigen sich häufig Überschneidungen bei den zu Grunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen: Wichtige Grundprinzipien sind die Generierung eines proinflammatorischen Milieus und eines prooxidativen Grundzustandes. Die Generierung von reaktiver Sauerstoffspezies führt zu einem prooxidativen Milieu und gleichzeitig zur Reduktion des vasodilatativ wirkenden Stickstoffmonoxids. In Endothelzellen fungiert NO als ein Mediator, welcher der Atherosklerose über Vasodilation, Hemmung der Thrombozyten-Aktivierung und Leukozyten-Adhäsion und -Migration und über Reduktion der glattmuskulären Proliferation entgegenwirkt (Kubes 1991). Neben Entzündungsreaktion und Endotheldysfunktion ist die gesteigerte Zelladhäsion und Monozytentranszytose ein wesentlicher Pathomechanismus, der sich häufig wiederfindet.

Die arterielle Hypertonie führt durch mechanischen Stress zur Versteifung der Gefäßwände. Beim Diabetiker und beim adipösen Patienten spielt zudem die Insulinresistenz eine entscheidende Rolle. Dieser Pathomechanismus findet sich auch beim rauchenden Patienten: Nikotinkonsum modifiziert das Lipidprofil im Organismus. Es resultieren Dyslipidämie und Hyperinsulinämie. Im Folgenden soll auf die untersuchten Risikofaktoren und deren Beitrag zur Entstehung einer Atherosklerose genauer eingegangen werden.

#### 1.3.1 Arterielle Hypertonie

Durch die wissenschaftlichen Untersuchungen der Framingham-Studie identifizierte William Kannel die arterielle Hypertonie als den hauptsächlichen Risikofaktor für die fatalen Konsequenzen der Atherosklerose: „Of all the risk factors considered, hypertension emerges as the most common, most potent and universal contributor to cardiovascular mortality“. („In Anbetracht aller anderen

Risikofaktoren ist die arterielle Hypertonie der häufigste, potenteste und der meist verbreitetste Risikofaktor im Hinblick auf die kardiovaskuläre Mortalität“), (Kannel 1975).

Verglichen mit dem Normalkollektiv führt die arterielle Hypertonie zu einem dreifach erhöhten Vorkommen von peripherer arterieller Verschlusskrankheit und koronarer Herzerkrankung, mehr als siebenmal öfter zu Schlaganfällen und viermal häufiger zur Herzinsuffizienz (Kannel 1975).

Dabei bewirkt die arterielle Hypertonie zunächst eine Zunahme der Dicke und der Permeabilität der Gefäßwand. Hoher Blutdruck in der Arterienwand führt zu lokaler Wandverdickung, ein Charakteristikum, das sich sogar nach nur kurzzeitiger Blutdrucksteigerung feststellen lässt. Haudenschild et al. konnten bei Ratten mit künstlich induzierter Hypertonie eine Anpassungsreaktion der Gefäßintima nachweisen. Die Veränderungen äußerten sich durch eine Vermehrung der Endothelzellen, der Akkumulation von Zellen im subendothelialen Raum und einer erhöhten Menge an Extrazellulärmatrix (Haudenschild 1980).

Neben den Auswirkungen auf die Endothelzellen der Gefäßintima ist auch die Media der Gefäßwand von erhöhtem Blutdruck betroffen: Die Effekte der Hypertonie auf die medialen glatten Muskelzellen sind die ersten, die sich bei der Entwicklung der Atherosklerose abzeichnen (Salgado 1970). Es kommt zur Zunahme der glattmuskulären Masse und somit zur Verdickung der Gefäßwand (Wolinsky 1970), (Wiener 1973), (Olivetti 1980).

Nicht nur die glatten Muskelzellen zeigen eine Anpassungsreaktion auf den erhöhten Blutdruck: Nach einer achtwöchigen Periode mit Bluthochdruck ließ sich im Tiermodell eine Verbreiterung der Tunica media der Aorta thoracica verzeichnen. Die Gesamtmenge an Elastin und Kollagen in der Media war gleichermaßen angestiegen und verhielt sich linear abhängig zur Stärke des Blutdruckanstiegs (Wolinsky 1970). Verantwortlich für die Effekte des Bluthochdrucks ist die sympathische Innervation der glatten Gefäßmuskulatur. So zeigte sich in Folge der sympathischen Denervation von Ohrarterien bei hypertensiven Hasen kein Effekt des erhöhten Blutdrucks im Sinne von erhöhter Zellteilung oder Durchmesserzunahme in den glatten Muskelzellen (Bevan 1981).

Weitere Beobachtungen bei Ratten mit induzierter Hypertonie zeigten, dass eine Steigerung der Permeabilität durch die Gefäßwand mit der arteriellen Hypertonie assoziiert ist. Die Hypertonie führt zu Endothellecks mit einer verstärkten Durchlässigkeit für kolloidales Carbon, Fibrinogen, Erythrozyten und Thrombozyten (Wiener 1973).

Das Auftreten der atherosklerotischen Läsionen im Gefäßsystem zeigt sich vor allem in großen Arterien und an Mündungsstellen von Arteriolen. Dies legt einen Einfluss physikalischer Faktoren, wie der Einwirkung von hämodynamischen Scherkräften, und des Effekts der Flusssdynamik nahe. Wechselnde Gefäßdurchmesser und intermittierende Abgänge von Gefäßästen, sowie der pulsatile Blutfluss führen zur Entstehung von Turbulenzen und Scherkräften an exponierten Orten im Gefäßbett. Die Arterien reagieren auf derartigen Stress mit der Hochregulation des Kollagen- und Elastin-Gehalts, sowie einer glattmuskulären Hypertrophie (Salgado 1970). Fry et al. stellten eine Zunahme der Permeabilität für Evans Blue und für künstlich hergestellte Chylomikronen unter der Einwirkung von Scherkräften fest (FRY 1969).

Des Weiteren korreliert die Durchlässigkeit für Albumin mit dem Grad der Exposition gegenüber mechanischer Belastung. Bereiche mit erhöhter Permeabilität zeigen eine Verminderung der negativen Ladung, die üblicherweise durch das Vorhandensein der Glykokalyx auf den Endothelzellen

besteht. Dies ermöglicht einen Durchtritt von Albumin und anderer Plasmamoleküle, die im Normalfall aufgrund ihrer Ladung abgestoßen werden (Bell 1974). Scherkräfte führen also zur Endothelzelldenudation und können zusätzlich auch den Cholesterintransport in die Arterienwand negativ beeinflussen (Caro 1973). Dies erklärt, wie wichtig es ist, den Blutdruck korrekt einzustellen, um das kardiovaskuläre Risiko zu reduzieren.

### 1.3.2 Hyperurikämie

Der Normwert des Harnsäurespiegels im Serum beträgt 208,2-416,4  $\mu\text{mol/l}$  (entspricht 3,5-7,0 mg/dl). Oberhalb von 416,4  $\mu\text{mol/l}$  (entspricht 7,0 mg/dl) liegt eine Hyperurikämie vor. Im menschlichen Organismus stellt die Harnsäure das Abbauprodukt im Purin- Metabolismus dar. Nimmt der ATP-ADP-Katabolismus im Körper zu, so ist mit erhöhten Harnsäurewerten zu rechnen.

Untersuchungen darüber, ob ein erhöhter Harnsäurespiegel als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse angesehen werden kann, wurden in einer Framingham-Folgestudie unternommen. Als Ergebnis formulierten Culleton et al. 1999 zwar keinen kausalen Zusammenhang zwischen hohen Harnsäurespiegeln und der Genese der KHK oder des Herzinfarkts, aber es wurde auf die Assoziation zwischen Hyperurikämie und Koronarsklerose aufgrund der mit der Hyperurikämie einhergehenden Hypertonie geschlossen (Culleton 1999).

Im Tiermodell zeigte sich eine Erhöhung des Blutdrucks als Folge der Zunahme der Plasmaharnsäurespiegel. Bei Persistenz der Hyperurikämie blieb auch der Blutdruck hoch und verursachte glomeruläre Schäden an der Niere, ähnlich, wie bei der natriumsensitiven Hypertension. Es zeigte sich bei den hypertensiven Ratten ein Anstieg der juxtaglomerulären Reninproduktion. Die Hyperurikämie bewirkte die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Außerdem konnte ein Abfall der Aktivität der neuronalen NO-Synthetase in der Macula densa verzeichnet werden (Mazzali 2001).

Die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems führt über eine vermehrte Natrium- und Wasser-Retention zu höheren Blutdruckwerten. Auf der anderen Seite kann eine Reduktion des arteriellen Blutdrucks durch die medikamentöse Therapie der Hyperurikämie mittels Allopurinol, eines Inhibitors der Xanthinoxidase, erreicht werden (Feig 2012).

Bei Herzinsuffizienz kommt es aufgrund der Apoptose der Myokardzellen zu einem verstärkten Umsatz an Purinen. Die anfallenden Moleküle werden durch die Xanthinoxidase zu Harnsäure abgebaut. Je nach Schwere der Erkrankung entwickeln Patienten mit angeborenen Herzfehlern sekundär eine Herzinsuffizienz. Einige Studien weisen auf den Zusammenhang zwischen dem schlechteren Outcome von Herzinsuffizienzpatienten und erhöhten Harnsäurespiegeln hin. Patienten mit Harnsäurewerten über 416,4  $\mu\text{mol/l}$  wiesen eine höhere Gesamtmortalität und Hospitalisationsrate im Zusammenhang mit der Herzinsuffizienz auf (Hamaguchi 2011).

Die Rolle der Harnsäure bezüglich der Atherogenese wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Zunächst einmal gilt die Harnsäure als nützliches, antioxidativ wirksames Stoffwechselprodukt, das der möglichen Entstehung der Atherosklerose vorbeugt. Die Harnsäure wird aufgrund ihrer Interaktion mit den stark oxidativ wirksamen Molekülen, wie Superoxidanion, Hydrogenperoxid, Hydroxylradikal und Peroxinitrit, als antioxidative Substanz klassifiziert (Ames 1981), (Kand'ár 2006),

(Kuzkaya 2005). Durch die Bildung von Stickstoffmonoxid und den Erhalt der Funktion des Enzyms Superoxiddismutase, welches Radikale abbaut, wirkt die Harnsäure protektiv (Hink 2002).

Auf der anderen Seite wirkt die Harnsäure schädlich: Die zugrundeliegende Pathophysiologie der Hyperurikämie umfasst die Reduktion der Stickstoffmonoxid-Level und die daraus resultierende Endotheldysfunktion. Harnsäure führt in Endothelzellkulturen zu einem Abfall des NO-Gehalts, zur Blockade der Acetylcholin vermittelten Vasodilation und zum Abfall der Serumnitrite und der Serumnitrate in Versuchstieren (Khosla 2005). Bei Ratten kann der Effekt der Hyperurikämie-induzierten Hypertension durch die Bereitstellung des Substrates der endothelialen NO-Synthetase, L-Arginin, antagonisiert werden (Sánchez-Lozada 2007).

Ein weiterer Mechanismus, der zur Atherosklerose-Entstehung bei Hyperurikämie beiträgt, ist die Generierung reaktiver Sauerstoffspezies, infolge einer gesteigerten Expression der NADPH-Oxidase. ROS verursachen oxidativen Stress und Endotheldysfunktion, Faktoren, die mit dem Atheroskleroserisiko vergesellschaftet sind (Gersch 2008). Zudem zeigte sich eine Assoziation hoher Harnsäurewerten mit einer Erhöhung der Leukozytenzahl, einem Anstieg des C-reaktiven Proteins und weiteren inflammatorischen Markern wie Interleukin-1, Interleukin-6, der Interleukin-6-Rezeptorexpression, Interleukin-10, Interleukin-18 und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (Ruggiero 2006).

Möglicherweise spielt der Einfluss der Hyperurikämie auf die Endothelin-1-Expression eine Rolle bei der Atherogenese. Endothelin-1 wirkt stark vasokonstriktorisch und führt zum Blutdruckanstieg. Untersuchungen an Kulturen von kardialen Fibroblasten aus Ratten zeigten, dass die Harnsäure die Zellproliferation und die Endothelin-1-Expression verstärkte. Auch hier war die Zunahme der NADPH-Oxidase-Aktivität und die konsekutive ROS-Bildung nachweisbar, während antioxidativ wirkende Substanzen die Harnsäure-abhängige Endothelin-1-Expression reduzierten (Cheng 2010).

Bei Inkubation von glatten Muskelzellen mit hohen Harnsäurespiegeln konnte eine verstärkte Proliferation der Muskelzellen, ein Anstieg der Angiotensin-II-Produktion und die Entstehung von oxidativem Stress beobachtet werden. Effekte die sich unter Captopril-(ACE-Hemmer) oder Losartan-(Angiotensinrezeptorblocker) Zugabe als reversibel darstellten. Angiotensin-II vermittelt ebenso wie Endothelin-1 eine Vasokonstriktion und somit einen Anstieg des Blutdrucks (Corry 2008).

### 1.3.3 Hypercholesterinämie

In der Framingham-Studie konnte gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer koronaren Herzerkrankung mit der Höhe Serumcholesterinwertes in Zusammenhang steht. Am gefährdetsten diesbezüglich erwiesen sich hierbei Männer mit sehr hohem Cholesterinspiegel in der Altersgruppe um das 55. Lebensjahr. Bei männlichen Probanden zwischen 60 und 65 zeigte sich trotz gleichermaßen erhöhtem Serumcholesterin erstaunlicherweise eine geringfügige Abnahme des Risikos für kardiovaskuläre Veränderungen gegenüber der Altersgruppe um 55. Diese Beobachtung konnte in der Gruppe der weiblichen Teilnehmer nicht getroffen werden.

Die Wissenschaftler formulierten die These, Gesamtcholesterinerhöhung und High-Density-Lipoprotein-Abfall seien womöglich die wichtigsten Risikofaktoren für die Atherosklerose: „Total cholesterol and HDL cholesterol are probably the most important risk factors“. (Castelli 1988).

Welche pathophysiologischen Grundlagen stecken hinter dem Risikofaktor Cholesterin? Der Prozess der Atherosklerose lässt sich kurzgefasst als Entzündungsreaktion infolge einer hyperlipidämischen Stoffwechsellage beschreiben. Atherosklerotische Frühläsionen im Endothel nehmen in vivo Evans Blue, einen proteinbindenden Azofarbstoff auf (Fry 1969). Dies liegt an der, wie zuvor beschriebenen, erhöhten Endothelpermeabilität und der Ansammlung von Plasmaproteinen, einschließlich des Albumins, von Fibrinogen und von LDL-Partikeln in der Intima (Packham 1967), (Bell 1974), (Feldman 1984). Die Adhäsion von Monozyten an der Intima und deren Ansammlung im subendothelialen Raum tritt nun vor allem in diesen gefärbten Bereichen auf. Das LDL lagert sich unter hyperlipämischen Bedingungen vermehrt im verbreiterten Subendothel ab. Die Rekrutierung der Monozyten durch die Intima wird ebenfalls durch Hyperlipidämie beschleunigt (Gerrity 1979).

Eine Zunahme der arteriellen LDL-Konzentration bei Hasen mit cholesterinreicher Diät führte verstärkt zur Entwicklung von "fatty streaks" (Schwenke 1989). Die Monozytenadhäsion an das Endothel wird durch Adhäsionsmoleküle wie Selektine, Integrine und durch Chemotaxis vermittelt. Monozyten-chemotaktisches Protein-1, sezerniert aus den Endothelzellen und den glatten Muskelzellen der Media, spielt hierbei eine wesentliche Rolle. Die Produktion dieses Peptids wird von oxidiertem LDL zusätzlich stimuliert (Cushing 1990). Bei der Transzytose des LDL's in den Subendothelspalt trägt die enzymatische Modifikation der Zelloberfläche der Endothelzellen dazu bei, dass die LDL-Partikel effektiver aufgenommen werden (Sprague 1988).

Es existiert eine Assoziation zwischen der Durchlässigkeit des Endothels für LDL-Partikel und dem Endothelzell-Turnover (Lin 1989). Auch chemische Modifikationen des LDL's können die Bindung an den Rezeptor verstärken. Hierzu zählen die Acetylierung, die Modifizierung mit Malondialdehyd, und die Oxidation des LDL's (Henriksen 1981), (Fogelman 1980), (Parthasarathy 1987).

Sobald Einstrom und Oxidation des LDL's die Kapazität der Makrophagen, das oxidierte LDL aus dem Interstitium der Gefäßwand zu entfernen, überschreitet, kommt es zur Akkumulation und Schaumzellbildung. Neben dem Gehalt an Plasma-LDL wird die Schaumzellbildung und somit die Voraussetzung für die Progredienz der Atherosklerose von Faktoren wie dem Oxidationspotential der arteriellen Intima und dem Ausmaß der Makrophagenrekrutierung beeinflusst. Im weiteren Verlauf entwickeln sich die frühen Fibroatherome, die „thin-cap-fibroatheromas“ und die instabilen Plaques.

### 1.3.4 Hypertriglyceridämie

Schon 1986 erkannte man in der Framingham-Studie, dass erhöhte Triglyceride ein starker unabhängiger Risikofaktor für die koronare Herzerkrankung v. a. bei den weiblichen Probanden waren. Auch bei Männern mit niedrigem HDL ( $< 1 \mu\text{mol/l}$  ( $< 40 \text{ ml/dl}$ )) stellten hohe Triglyceride einen Risikofaktor dar.

Hohe Triglyceridspiegel sind mit einem erhöhten Verhältnis von Gesamtcholesterin gegenüber der HDL-Fraktion vergesellschaftet, welches wiederum ein starker Prädiktor für die KHK bei beiden Geschlechtern ist (Castelli 1988).

Die Münster-Herz-Studie (Prospective Cardiovascular Münster Study) beschreibt die Hypertriglyceridämie als unabhängigen Risikofaktor. Triglyceride zeigten sich unter Einbezug des Patientenalters als signifikant mit der Inzidenz koronarer Ereignisse korreliert. Die Studie untersuchte zwischen 1979 und 1991 insgesamt 17.437 Personen im Hinblick auf kardiovaskuläre Risikofaktoren,

kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität. Die Untersuchungen beinhalteten die Anamnese, Blutdruckdaten, EKG-Ableitungen und Laborwerte dieses Kollektivs in einer Altersgruppe von durchschnittlich 35 bis 40 Jahren (Assmann 1998).

Triglyceride haben eine zentrale Rolle im Lipidstoffwechsel: Aufgrund der schlechten Wasserlöslichkeit werden Lipide im Organismus in Lipoproteinen verpackt transportiert. Diese Lipoproteine sind die Chylomikronen, das Very Low Density Lipoprotein, das Intermediate Density Lipoprotein, das Low Density Lipoprotein und das High Density Lipoprotein. Sie kennzeichnen sich durch einen unterschiedlichen Lipid- und Proteingehalt und daher durch unterschiedliche Dichtewerte.

Die Löslichkeit und die Rezeptorbindung werden über die in den Lipoproteinen enthaltenen Proteinkomponenten, die Apoproteine, vermittelt. Im Darm werden die Nahrungsfette resorbiert und in die Chylomikronen verpackt. Chylomikronen sind leichte Lipoproteine und enthalten zu 85% Triglyceride. Ihre Aufgabe besteht darin, Triglyceride und Cholesterin aus der Nahrung zu den peripheren Geweben, wie Fett oder Muskulatur, zu liefern, um dort die Bildung von Speicherfett oder von Membran- und Signalmolekülen zu ermöglichen. Hierbei spielen die Apoproteine ApoB48, ApoE und ApoC eine wichtige Rolle.

In Darm oder Leber werden Triglyceride hydrolytisch aus den Chylomikronen durch die Lipoproteinlipase abgespalten. Zurück bleiben die Chylomikronen-Remnants. Nicht unmittelbar verwertete Fette werden ApoE-vermittelt in die Leber aufgenommen und dort gemeinsam mit den in den Hepatozyten synthetisierten Fetten in VLDL verpackt. VLDL enthält zu 50% Triglyceride und die Apolipoproteine ApoB100; ApoC und ApoE.

Das Enzym Lipoproteinlipase wird durch ApoC aktiviert und spaltet in den Zielgeweben freie Fettsäuren und Monoglyceride aus VLDL ab. Dadurch werden die Partikel kleiner und dichter. Es entsteht IDL, welches wiederum in die Hepatozyten aufgenommen wird.

Unter Abspaltung von Fetten durch die hepatische Lipase entsteht aus IDL das LDL. LDL besteht nur noch zu 10% aus Triglyceriden und zu 40% aus Cholesterin. Es dient daher vor allem dem Cholesterintransport zu den peripheren Geweben. LDL wird nach einigen Tagen entweder über ApoB100 wieder in die Leber oder LDL-Rezeptor-vermittelt von den peripheren Geweben aufgenommen.

Cholesterin wird von HDL in der Peripherie eingesammelt und je nach Bedarf entweder zu Zellen, die Cholesterin benötigen, beispielsweise zur Steroidhormonsynthese oder zurück zur Leber transportiert. Dort wird es mit Hilfe der Gallensäuren ausgeschieden.

Die genauen Mechanismen, die hinter der Atherogenese durch die Triglyceride stecken, sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Dennoch gibt es einige pathophysiologische Ansätze: Chylomikronen tragen indirekt über ihre Hydrolyseprodukte, die Remnants, zur Atherogenese bei. Solange der große Triglyceridkern in den Chylomikronen enthalten ist, können sie aufgrund ihrer Größe die Intimabarriere nicht überschreiten. Die verbleibenden Chylomikronen-Remnants haben das Atherosklerosepotential (Cooper 1997).

Diese cholesterinreichen, triglyceridarmen Partikel können im Endothel akkumulieren und werden von Makrophagen aufgenommen (Brewer 1999), (Gianturco 1998), (Botham 2007). Die so entstehenden Schaumzellen bilden wiederum die "fatty streaks", die Vorläufer der Atherosklerose.

Mehrere Arten von triglyceridreichen Lipoproteinen, wie beispielsweise VLDL, können Atherosklerose hervorrufen. Eine erhöhte Konzentration von ApoB-Lipoproteinen, wie sie sich in VLDL-Partikeln finden, führt zu einer Verringerung der Ligandenbindung von ApoE und ApoB100 an Leberrezeptoren. Ebenso reduzieren sie die Aktivität der Lipoproteinlipase und der hepatischen Lipase, Enzyme, die für den Abbau der Lipoproteine verantwortlich sind. (Zheng 2010). Die Reduktion der Ligandenbindung führt zu einer verminderten (ApoE-vermittelten) Aufnahme von Lipoproteinen durch die Leber. Neben der geringeren Aufnahme in die Leber ist der Abbau durch die entsprechenden Enzyme gestört. Letztendlich bleibt die Konzentration an Triglyceriden und triglyceridreichen Lipoproteinen im Blut erhöht.

Weiterhin führen triglyceridhaltige Lipoproteine und deren Remnants zur Adhäsion und Transzytose von Monozyten durch das Endothel. Proinflammatorisch wirkende Proteine wie Tumor-Nekrose-Faktor(TNF)- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , MCP-1, interzelluläres Adhäsions Molekül-1 und die Matrix Metalloproteinase-3 vermitteln diese Prozesse. Es kommt zur Überexpression von Adhäsionsmolekülen und zu einer Vasodilatation durch den reduzierten Blutfluss, ein Prozess der sich üblicherweise in den Anfangsstadien der Atherosklerose beobachten lässt.

Die Pathogenität der triglyceridreichen Lipoproteine ist im Wesentlichen von deren ApoC-III-Gehalt abhängig. VLDL und LDL stimulieren durch das Apoprotein C-III die Produktion von Adhäsionsmolekülen und von proinflammatorisch wirkenden Substanzen, wie NF- $\kappa$ B,  $\rho$ A und der Proteinkinase C (Kawakami 2006).

Hohe VLDL-Spiegel kommen häufig bei Patienten mit Hypertriglyceridämie vor und sind zum Teil auch mit Insulinresistenz assoziiert (Kamagate 2008). Über die Vermittlung einer Insulinresistenz in Endothelzellen wird wiederum der Gehalt an NO in diesen herabgesetzt, was zur Gefäßdysfunktion und verminderter Vasodilatation führt (Kawakami 2008).

### 1.3.5 Adipositas

Die Prävalenz der Adipositas nimmt sowohl unter Kindern, als auch unter Erwachsenen fortlaufend zu (Lloyd-Jones 2010). Es besteht eine Assoziation zwischen Übergewicht und einer Vielzahl von Komorbiditäten, unter anderem mit der KHK, dem Typ 2 Diabetes, der arteriellen Hypertension und dem Schlaf-Apnoe-Syndrom. Neben der veränderten metabolischen Gesamtsituation führt Adipositas zu strukturellen und funktionellen Veränderungen, sowie zu Adaptationsvorgängen des Herzkreislaufsystems. Als mit der Adipositas einhergehende metabolische Veränderungen sind Dyslipidämie, arterielle Hypertonie, Veränderungen im Glucosestoffwechsel, Erhöhung von Entzündungsmarkern und eine prothrombotische Neigung zu nennen. All dies sind Faktoren, welche die Entwicklung einer Atherosklerose begünstigen.

Der Einfluss des Übergewichts auf das Herzkreislaufsystem begründet sich unter anderem in der Erzeugung eines proinflammatorischen Grundzustandes. Fettgewebe an sich stellt ein großes endokrines und sekretorisches Organ im Organismus dar. So kann es beispielsweise das proinflammatorische Cytokin TNF- $\alpha$  produzieren (Hotamisligil 1993).

Das appetitzügelnde Leptin, ein pleiotrop wirkendes Hormon, wird von Adipozyten produziert. Neben dem Adipokin Leptin existieren noch eine Reihe weiterer Adipokine, von denen viele einen stimulierenden Einfluss auf Entzündungsreaktionen und die Immunabwehr haben. Ihre Produktion ist bei übergewichtigen Personen generell gesteigert, sodass man von einem proinflammatorischen Stoffwechselstatus ausgehen kann (Trayhurn 2004). Eine Ausnahme bildet das Adiponectin, das antiinflammatorisch und sensibilisierend für Insulin wirkt.

Ein erhöhter Spiegel an inflammatorischen Markern wie CRP, Interleukin-6, Makrophagen-Chemotaktisches-Protein-1, Plasminogeninhibitoraktivator-1 und TNF- $\alpha$  kann bei adipösen Patienten gemessen werden (Sutherland 2004), (Mohamed-Ali 2001). Die Inflammation führt zur Invasion von Makrophagen und auf diese Weise zur Entwicklung von den Adipositas-assoziierten Erkrankungen wie dem Metabolischen Syndrom, dem Diabetes mellitus Typ 2 und letztendlich der Atherosklerose (Weisberg 2003).

Daneben geht die Adipositas mit einer endothelialen Dysfunktion einher: Der grundlegende Mechanismus ist hier wiederum die Reduktion der NO-Konzentration, welche aus der prooxidativen und proinflammatorischen Stoffwechsellage resultiert (Lee 2001), (Arcaro 1999). Eine reduzierte Verfügbarkeit an NO resultiert in einer Zunahme der Vasokonstriktion und somit einem erhöhten Gefäßtonus und der Zunahme des arteriellen Blutdrucks.

Die Framingham-Studie gab Hinweise auf die Assoziation zwischen der Erhöhung des BMI's und einer Stoffwechsellage, die durch verstärkten oxidativen Stress gekennzeichnet ist. Dies wurde anhand des vermehrten Anfalls von 8-epi-Prostaglandin-F, des Oxidationsprodukts der Arachidonsäure im Urin gemessen (Keaney 2003).

Zudem existiert ein linearer Zusammenhang zwischen den Werten für den BMI und der arteriellen Hypertonie. Die Erhöhung des Blutdrucks ist abhängig vom peripheren Widerstand der Gefäße und dem Schlagvolumen. Der Tonus der Gefäßmuskulatur wird aufgrund der Endotheldysfunktion, der Insulinresistenz, der Veränderungen im sympathischen Nervensystem und der aus den Adipozyten freigesetzten Substanzen wie Interleukin-6 und TNF- $\alpha$  negativ beeinflusst. Hieraus ergibt sich das erhöhte Risiko im Verlauf eine KHK zu entwickeln oder einen Herzinfarkt zu erleiden (Brown 2000).

### **1.3.6 Nikotinkonsum**

Das Rauchen von Zigaretten führt unabhängig vom Geschlecht zu kardiovaskulären Erkrankungen. Die ARIC(Atherosclerosis Risk in Communities)-Studie, eine Studie mit 10.914 Teilnehmern mittleren Alters, verfolgte die Atherogenese von vier unterschiedlichen Gemeinden innerhalb der Vereinigten Staaten von Amerika über drei Jahre hinweg, um den Einfluss von Aktiv- und Passiv-Rauch auf das Fortschreiten der Atherosklerose zu überprüfen. Dafür wurde mit Ultraschall die Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis unter Anpassung demographischer Faktoren und anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren untersucht. Die Progression der Atherosklerose war mit der Exposition gegenüber Zigarettenrauch vergesellschaftet. Demnach trug die Exposition gegenüber Zigarettenrauch zu einer Zunahme der Atherosklerose um 50% bei, wobei das Passivrauchen das Fortschreiten der Atherosklerose um 20% bewirkte. Die Dauer des Zigarettenkonsums war innerhalb der Population ausschlaggebend für die Geschwindigkeit der Progression. Personen, die auf einen längeren Zeitraum mit Zigarettenkonsum zurückblicken konnten, neigten zu einer rascheren Progression der Atherosklerose (Howard 1998).



Eine weitere Studie belegt die Assoziation zwischen Zigarettenrauch und dem Schweregrad der Atherosklerose in der angiographischen Untersuchung: Die 113 Studienteilnehmer wurden koronarangiographiert, um das Ausmaß ihrer KHK zu quantifizieren. Die Ergebnisse wurden hinsichtlich der Rauchgewohnheiten verglichen. Je länger die Patienten rauchten, desto schwerwiegender war der Grad ihrer KHK. Patienten mit einer Ein-Gefäßerkrankung wiesen weniger „Packyears“ in der Anamnese auf, als Patienten mit Zwei- oder Drei-Gefäßerkrankung (Herbert 1975).

Wie trägt der Nikotinkonsum zur Entstehung der Atherosklerose bei? Chronische Exposition gegenüber Zigarettenrauch erzeugt ein proinflammatorisches Milieu. Bei Rauchern ist ein Anstieg der Entzündungsmarker im Plasma, wie CRP, Interleukin-6, interzellulärem Adhäsionsmolekül-1, E-Selektin und P-Selektin (Bermudez 2002) und der Leukozytenzahlen im peripheren Blut (Taylor 1987) zu beobachten.

Des Weiteren führt Rauchen zu Veränderungen in der Zellinteraktion: Beispielsweise ist eine vermehrte Adhäsion zwischen menschlichen Monozyten und menschlichen Endothelzellen aus der Umbilikalvene nach Exposition gegenüber Zigarettenrauch nachweisbar. Dies lässt sich auf eine Überexpression von Adhäsionsmolekülen und deren Liganden auf den Zelloberflächen zurückführen (Kalra 1994).

Ein zusätzlicher Effekt des Rauchens ist die Modifikation des Lipidprofils. Es besteht eine Assoziation zu erhöhten Triglyceridspiegeln und erniedrigten HDL-Spiegeln: Veränderungen, wie man sie auch bei Personen mit Insulinresistenz findet. In einer Studie wurden bei Rauchern und bei Nichtrauchern im Vergleich Plasmalipid- und Lipoprotein-Spiegel, Plasmaglucosekonzentrationen und die Insulinausschüttung im Rahmen des oralen Glucosetoleranztests gemessen. Nach der Gabe von 75 g Glucose wiesen die Raucher eine signifikant höhere Konzentration an VLDL- und Cholesterinmolekülen bei erniedrigter Konzentration an HDL-Molekülen im Blut auf. Obwohl sich Raucher und Nichtraucher initial nach dem oralen Glucosetoleranztest mit gleichen Plasmaglucosekonzentrationen präsentierten, konnte bei den Rauchern eine signifikant höhere Ausschüttung an Insulin beobachtet werden. Nach kontinuierlicher Infusion von Glucose, Insulin und Somatostatin hatten die Raucher höhere Plasmaglucosekonzentrationen bei etwa gleich hohen Insulinspiegeln im Vergleich zu den Nichtrauchern. Daher besteht die Annahme, dass Nikotinkonsum zu Insulinresistenz, Hyperinsulinämie und Dyslipidämie beitragen kann und auf diese Weise die Raucher für die Atherosklerose und KHK prädisponiert (Facchini 1992).

Rauchen bewirkt eine Modifikation der LDL-Moleküle in menschlichen Umbilikalvenen-Endothelzellen rauchender Frauen: kamen LDL-Moleküle mit den Umbilikalvenenendothelzellen der Raucherinnen in Kontakt, so zeigte sich eine signifikant höhere Rate an oxidativen Veränderungen an diesen Molekülen. Es konnte eine vermehrte Produktion von Superoxidanionen festgestellt werden. Daneben stützte der gesteigerte Bedarf an intrazellulärem Glutathion in der Rauchergruppe die Annahme, dass Zigarettenrauch vermehrt oxidativen Stress in menschlichen Geweben erzeugt. Glutathion ist ein potentes intrazellulär antioxidativ wirkendes Molekül (Pech-Amsellem 1996).

Das Enzym Paraoxonase schützt den Organismus üblicherweise gegen die Oxidation von LDL. Bei Exposition gegenüber Zigarettenrauch ist die Aktivität des Enzymes verringert. Durch die Oxidation von LDL trägt die Inhibition der Paraoxonase zur erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bei Rauchern bei (Nishio 1997).

Zuletzt sei der negative Einfluss von Zigarettenrauch auf die Vasodilation erwähnt. Die flussvermittelte Vasodilation bei reaktiver Hyperämie zeigte sich bei Rauchern verringert oder ganz abwesend. Es bestand eine Korrelation zwischen dem Schweregrad der Beeinträchtigung und der Dosis der Exposition gegenüber Zigarettenrauch (Celmajer 1993). Dieser Effekt lässt sich durch die verminderte Verfügbarkeit des Vasodilatators Stickstoffmonoxid erklären. Menschliche Umbilikalvenenendothelzellen von Rauchern zeichnen sich im Vergleich zu denen von Nichtrauchern durch eine signifikant geringere NO-Produktion und eine höhere endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthetase-Expression bei gleichzeitig geringerer Aktivität aus (Barua 2001).

### 1.3.7 Diabetes mellitus

Patienten mit Diabetes mellitus sind dem gleichen Risiko ausgesetzt, durch einen Myokardinfarkt zu sterben, wie Patienten ohne Diabetes mellitus mit einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte. Dieses Ergebnis lieferte eine groß angelegte finnische Studie, die über sieben Jahre hinweg insgesamt 1373 Nichtdiabetiker und 1059 Diabetiker im Hinblick auf die Inzidenz eines Herzinfarkts gegenüberstellte (Haffner 1998).

Zusätzlich besteht bei Diabetikern ein erhöhtes Schlaganfallrisiko, wie eine weitere finnische Studie belegt: Über 16 Jahre hinweg wurden mehr als 16.000 Patienten hinsichtlich der Risikofaktoren Rauchen, Hypertonie, Cholesterinspiegel und Diabetes verglichen. In dieser Studie hatten vor allem die Diabetikerinnen ein hohes Risiko, an einem Schlaganfall zu sterben (Tuomilehto 1996).

Die Endmanifestationen der Atherosklerose, wie Schlaganfall und Herzinfarkt, werden somit wesentlich vom Vorliegen eines Diabetes mellitus beeinflusst. Chronische Hyperglykämie, Insulinresistenz und Dyslipidämie kennzeichnen dieses Krankheitsbild. Diese Zustände führen durch die Beeinflussung unterschiedlicher Zelltypen des Gefäßsystems zur Zunahme der Atheroskleroseeignung. Die Dyslipidämie, die sich innerhalb der Grunderkrankung Diabetes mellitus entwickelt, ist charakterisiert durch erhöhte Triglyceride, reduziertes HDL und dem Vorkommen von vorwiegend kleinen dichten LDL-Partikeln. Dieser charakteristische metabolische Status wird als atherogene Dyslipidämie bezeichnet. Es wird angenommen, dass diese Form der Dyslipidämie in hohem Maße für die Zunahme des kardiovaskulären Risikos verantwortlich ist. Beim Diabetiker findet sich eine Lipidstoffwechselstörung, die über abnormal hohe VLDL-Spiegel und erhöhte freie Fettsäuren, NF- $\kappa$ B vermittelt, die Zelladhäsion und Zytokinexpression unterstützt. Über Transkriptionsfaktoren wie NF- $\kappa$ B und Mediatoren wie Interleukin-1 und TNF wird die inflammatorische Reaktion in den Gefäßwänden angeheizt (Dichtl 1999).

Auch beim Diabetiker herrscht ein prooxidatives Milieu: der Gehalt an Lipid-Peroxidmolekülen in LDL-Partikeln bei Diabetikern und Patienten mit KHK ist höher, als bei gesunden Personen. Besteht neben dem Diabetes eine Hyperlipidämie, wird dieser Effekt zusätzlich verstärkt. Beim gleichzeitigen Vorliegen von einer Hypercholesterinämie kommt es verstärkt zur Oxidation von LDL und Glucose, aufgrund der Aktivierung der Lipidperoxidation (Lankin 2005).

Diabetes wirkt sich sowohl auf das Endothel, als auch auf die glatte Muskulatur der Arterienwand aus: Beim Diabetiker findet sich eine reduzierte NO-Konzentration (Williams 1996). Über eine dauerhafte Aktivierung der Proteinkinase-C in der chronischen Entzündung führt die Hyperglykämie zu einer reduzierten Expression der endothelialen Stickstoffmonoxidsynthetase (Gerald 2010). Hyperglykämie begünstigt zudem die Zunahme der Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (Hink

2001). Dies kann die Syntheseleistung der Stickstoffmonoxidsynthetase durch die Modifikation des Kofaktors Tetrahydrobiopterin herabsetzen (Milstien 1999).

Daneben führen in der glatten Gefäßmuskulatur hohe Endothelin-1 und Angiotensin-II-Spiegel, sowie eine autonome Dysregulation zu Fehlfunktionen (Hopfner 1999), (McDaid 1994). Alle genannten Faktoren vermitteln die beschleunigte Entwicklung atherosklerotischer Manifestationen.

## 1.4 Folgen

Die Atherosklerose kann, je nach Manifestationsort, zu unterschiedlichen Krankheitsbildern führen. Im Folgenden werden Symptome, Diagnostik und Therapie der koronaren Herzkrankheit, der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, der zerebrovaskulären Erkrankung und der arteriellen Verschlusskrankheit der Viszeralgefäße aufgeführt.

### 1.4.1 Herzinfarkt und koronare Herzkrankheit

Koronare Herzerkrankung und zerebrale Insulte sind die häufigsten Formen der Endorganschädigung bei arterieller Hypertonie. In den Industrienationen stellt die KHK die häufigste Todesursache dar. Aufgrund einer Stenosierung der Herzkranzgefäße kommt es durch Minderperfusion zu einer Unterversorgung des Herzmuskelgewebes mit Sauerstoff. Im Laufe des Lebens sind in Deutschland 4,7% der 40- bis 79-Jährigen von einem Herzinfarkt betroffen. Die Prävalenz der KHK in dieser Altersgruppe liegt bei einem Anteil von 9,3% (Gößwald 2013).

Symptomatisch wird die Minderperfusion unter anderem im Rahmen des akuten Koronarsyndroms. Dieses umfasst die instabile Angina pectoris, den Nicht-ST-Hebungsinfarkt und den ST-Hebungsinfarkt.

Von einer instabilen Angina pectoris wird gesprochen, wenn Beschwerden ohne laborchemische Zeichen einer Myokardschädigung (Anstieg von Troponin-T oder -I, CK und CK-MB) vorliegen. Symptome für ein akutes Koronarsyndrom können retrosternales Druckgefühl, mit oder ohne Ausstrahlung in z. B. Arm oder Hals, Dyspnoe oder vegetative Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Schwindel) sein. Wenn die genannten Symptome durch körperliche Belastung ausgelöst werden und sich auf Nitroglyceringabe hin bessern, spricht man von einer stabilen Angina pectoris. Auslösend für eine stabile Angina pectoris sind körperliche oder psychische Belastungen. Auch Witterungsänderungen können zu dem Auftreten einer Angina pectoris beitragen.

Kommt es, beispielsweise durch Plaqueruptur der Gefäßwand und Thrombosierung des Lumens, zum akuten Verschluss einer Herzkranzarterie, führt dieses durch die fehlende Sauerstoffzufuhr zum myokardialen Zelluntergang. Es liegt ein Herzinfarkt vor. In der frühen Ischämiephase kommt es durch Elektrolytverschiebungen zur Störung des Membranpotentials mit ST-Streckenhebung und Gefahr von Herzrhythmusstörungen. Durch die myokardiale Nekrose wird intrazelluläres Kalium freigesetzt. Es bildet sich ein Infarktödem und es kommt zu einem Anstieg der myokardialen Enzyme im Plasma. Ein Anstieg des intrazellulären Kalziums in der Reperfusionsphase kann eine zusätzliche Schädigung von Myozyten bewirken.

Im weiteren Verlauf wandern neutrophile Granulozyten und Makrophagen in das Infarktgebiet ein. Elf bis vierzehn Tage nach dem Akutereignis bildet sich Granulationsgewebe und die Fibroblasten

produzieren extrazelluläres Kollagen. Im Langzeitverlauf lassen sich Umbauprozess des Gewebes beobachten, welche zu einer Dilatation des Ventrikels und zu einer Zunahme der Wandspannung führen können. In den nicht infarzierten Myokardbereichen lässt sich dann eine kompensatorische Hypertrophie der Muskulatur mit einhergehendem erhöhtem Sauerstoffbedarf beobachten.

Die Symptome des Herzinfarkts sind identisch mit den Beschwerden, die bei der Angina pectoris beschrieben werden, werden aber häufig durch eine vegetative Komponente ergänzt: Es kommt zu Schweißausbrüchen, Schwindelgefühl bis hin zur Synkope, Übelkeit und Erbrechen.

Diagnostiziert wird der akute Herzinfarkt über den charakteristischen Symptomkomplex, den Anstieg der herzmuskelspezifischen Enzyme und spezifische EKG-Veränderungen. Nach drei Stunden lässt sich im Labor der Anstieg der Troponine T und I beobachten. Maximal hoch ist der Wert nach 20 Stunden. Nach ca. ein bis zwei Wochen sind wieder Normwerte messbar. Das herzmuskelspezifische Enzym CK-MB steigt nach vier bis acht Stunden an, erreicht nach 12 bis 18 Stunden ein Maximum und fällt nach zwei bis drei Tagen zurück auf den Normalwert. Im EKG erkennt man den akuten transmuralen Infarkt an einer hohen und spitzen T-Welle („Erstickungs-T“), an einer Hebung der ST-Strecke („ST-Hebungsinfarkt“), einer Verkleinerung der R-Zacke und dem Auftreten von S-Zacken. In den gegenüberliegenden Bereichen des Herzens lassen sich ST-Streckensenkungen im EKG verzeichnen. Bei Herzinfarkten, die nicht die gesamte Ventrikelwand betreffen, zeigt sich keine ST-Streckenhebung („Nicht-ST-Hebungsinfarkt“), eine geringfügige R-Reduktion, ST-Senkungen und eventuell ein negatives T (Gulba 2013).

Die Therapie des Myokardinfarkts sollte sich zunächst gegen Schmerz, Atemnot und Angstzustände richten. Hierzu werden dem Patienten initial 4-8 mg Morphin verabreicht. Danach kann die Gabe mit zusätzlichen Dosen von 2 mg alle 5-15 Minuten fortgesetzt werden. Bei Atemnot oder anderen Hinweisen auf eine Herzinsuffizienz empfiehlt sich die Gabe von zwei bis vier Litern Sauerstoff. Tranquilizer können gegen die Angst gegeben werden.

Absolutes Therapieziel ist die schnellstmögliche Wiederherstellung des Koronarflusses und die Reperfusion des Myokards. Beim Patienten mit ST-Hebungsinfarkt wird die primäre perkutane Koronarintervention angestrebt, wenn diese innerhalb von 120 Minuten durchgeführt werden kann. Ist dies nicht innerhalb der vorgegebenen Zeit möglich, so wird ebenso wie beim Nicht-ST-Hebungsinfarkt, die Fibrinolyse empfohlen. Diese sollte bestenfalls in unter 30 Minuten erfolgen. Unter der Intervention kann die Reperfusion des obstruierten Koronargefäßes mittels Rekanalisation, Ballondilatation und Stentimplantation erfolgen. Ersteres ist hierbei vorzuziehen. Im Vorfeld der Intervention erhält der Patient eine duale Plättchenhemmung mittels ASS und einem ADP-Rezeptorblocker (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor) sowie eine Antikoagulation, beispielsweise mit Heparin oder Bivalirudin.

Die Fibrinolysetherapie erfolgt, falls die Perkutane Intervention innerhalb von 120 Minuten nicht möglich ist und wird in der Regel mit den Fibrinolytika Tenecteplase, Alteplase oder Reteplase durchgeführt. Zusätzlich sollten ASS und Clopidogrel gegeben werden. Nach erfolgloser Lysetherapie besteht weiterhin die Möglichkeit einer „Rescue-Perkutanen-Intervention“ (Steg 2012).

### 1.4.2 Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Betreffen die atherosklerotischen Veränderungen periphere arterielle Gefäße, so wird von einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit gesprochen. Prädisponierend wirken besonders der Zigarettenkonsum und das höhere Alter. Insgesamt sind deutschlandweit ungefähr fünf Prozent der Bevölkerung über 60 Jahren betroffen. Die Prävalenz ist in der männlichen Bevölkerung etwa viermal so hoch wie in der weiblichen Bevölkerung.

Die pAVK wird nach Fontaine-Ratschow in vier Stadien eingeteilt, welche die Symptomschwere des Patienten unabhängig von den zugrundeliegenden Gefäßveränderungen beschreiben. Stadium I zeichnet sich durch die Beschwerdefreiheit des Patienten aus. Diesem liegt entweder eine nur gering ausgeprägte Veränderung der Gefäße oder aber eine suffiziente Kompensation lokaler Perfusionshindernisse durch Kollateralisation zugrunde. Kann der Sauerstoffbedarf der arbeitenden Muskulatur durch mangelnde Perfusion nicht mehr ausreichend gewährleistet werden, kommt es unter Belastung zu Schmerzen. Man spricht hier von einer Claudicatio intermittens. Dieses Stadium lässt sich nun entsprechend der Gehstrecke, die ohne Schmerz möglich ist, weiter einteilen. Stadium II a liegt vor, falls eine Distanz von über 200 Metern ohne Schmerz in der Ebene gehbar ist. Wird der Patient bereits ab einer Gehstrecke von unter 200 Metern symptomatisch, besteht Stadium II b. Bei Ruheschmerz liegt eine pAVK im Stadium III vor. Eine trockene Nekrose oder ein Ulcus kennzeichnet Stadium IV a, feuchte Gangrän hingegen Stadium IV b.

Inspektorisch lässt sich je nach Schweregrad eine Abblassung der Hautfarbe und Gewebsatrophie feststellen. Der jeweilige periphere Puls ist, je nach Ausprägung der pAVK, häufig reduziert oder gar nicht mehr tastbar. Bildgebende Verfahren wie die farbkodierte Duplexsonographie oder die MR-Angiographie sind sinnvoll, um das Ausmaß der Stenose und deren Lokalisation genauer beurteilen zu können. Die Bestimmung des Ankle-Brachial-Index hilft bei der Einteilung des funktionellen Schweregrades. Der ABI berechnet sich durch den systolischen Blutdruck am Knöchel geteilt durch den systolischen Blutdruck am Arm. Normalerweise beträgt der ABI zwischen 0,9 und 1,2. Werte zwischen 0,9 und 0,75 beschreiben eine leichte, zwischen 0,75 und 0,5 eine mittlere und Werte kleiner 0,5 eine schwere Durchblutungsstörung.

Die Therapie der pAVK erfolgt prinzipiell stadienabhängig. Stadienunabhängig und für den langfristigen Verlauf der Verschlusskrankung essentiell ist jedoch die Beseitigung der auslösenden Faktoren. Von herausragender Bedeutung ist hierbei die Einstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren. Insbesondere die suffiziente Therapie einer arteriellen Hypertonie, einer Hypercholesterinämie und eines Diabetes mellitus sind als primär- und sekundärprophylaktische Maßnahmen unerlässlich. Stadienunabhängig sollte jeder Patient zur Plaquestabilisierung medikamentös mit einem Thrombozytenaggregationshemmer (ASS) und einem Statin behandelt werden. Bei höhergradigen Stenosen stehen in Abhängigkeit vom pAVK-Stadium konservative und interventionelle/operative Therapieoptionen zur Verfügung. Bei einem konservativen Procedere, welches in den Stadien I und II a verfolgt werden kann, kommt dem regelmäßigen Gehtraining eine zentrale Rolle zu. Im Stadium II b-IV sollte eine Revaskularisation des betroffenen Gefäßes angestrebt werden. Die Entscheidung über Intervention vs. Operation findet dabei individuell in Abhängigkeit von Lokalisation und Länge der Läsion statt. Bei nicht ausreichend revaskularisierbarem Gefäß und irreversibler Ischämie ist die Amputation der betroffenen Extremität als Ultima ratio zu nennen (Leitlinien PAVK).

### 1.4.3 Arterielle Verschlusskrankheit der hirnversorgenden Arterien und Schlaganfall

Der Schlaganfall ist weltweit die zweithäufigste Todesursache. Die Lebenszeitprävalenz beträgt in Deutschland im Alter von 40 bis 79 Jahren 2,9% (Busch 2013).

In 80% der Fälle ist der Schlaganfall ischämisch durch eine Okklusion der gehirnversorgenden Arterien bedingt. Auslöser für die Minderdurchblutung kann eine arterielle Embolie oder Thrombose sein. Bei den restlichen 20% liegt ein hämorrhagischer Schlaganfall vor. Ursächlich hierfür sind spontane Blutungen oder die Ruptur von bereits vorbestehenden Gefäßaneurysmata.

Klinisch werden drei Stadien der Ischämie unterschieden: Stadium I beschreibt die asymptomatische Stenose. In Stadium II ist die Ischämie noch reversibel. Sind neurologische Symptome innerhalb von 24 Stunden rückläufig, wird von einer transitorischen ischämischen Attacke gesprochen. Zu beachten ist, dass nach einer TIA das Risiko für einen Schlaganfall in den nächsten fünf Jahren bei 40% liegt. Ab Stadium III kommt es zu dauerhaften fokal neurologischen Defiziten. Das klinische Bild ist gekennzeichnet durch Sprach-, Seh- und Bewusstseinsstörungen, sowie Lähmungserscheinungen. Je nach dem Ort des Gefäßverschlusses und des betroffenen Hirnareals variieren die Symptome. Nicht selten sind die Reflexe abgeschwächt oder es lässt sich ein Horner-Syndrom mit Miosis, Ptosis und Enophthalmus beobachten. Weiterhin typisch sind Ausfälle der Sensorik und das Auftreten von vegetativen Symptomen, wie Störungen der Kreislauf- und Atemfunktion.

In der Hälfte der Fälle ist die Arteria carotis interna betroffen. Dies macht sich über eine einseitige Amaurosis fugax, eine vorübergehende Sehstörung im Rahmen einer Mikroembolie der Netzhautgefäße, bemerkbar. Zu 15% ist die Arteria vertebralis oder die Arteria basilaris affektiert. Die Patienten entwickeln Schwindel, Erbrechen, Nystagmen, Sehstörungen und Paresen. Eine Sonderform stellt das Subclavian-Steal-Syndrom dar: Der Verschluss der Arteria subclavia führt bei Tätigkeit des gleichseitigen Armes zur Flussumkehr in der ipsilateralen Arteria vertebralis. Die Reduktion des vertebralen Blutflusses äußert sich durch Schwindel und Sehstörung.

Weitere 25% der ischämischen Apoplexe werden durch einen Verschluss der Arteria cerebri media verursacht. Dieser geht mit ähnlicher Symptomatik wie Verschlüssen der Arteria carotis interna, jedoch ohne Amaurosis fugax, einher. Seltener liegen einer cerebralen Ischämie Obstruktionen der Arteria cerebri anterior, der Arteria cerebri posterior oder der Arteria basilaris zugrunde.

Neben der beschriebenen klinischen Symptomatik gibt die Bildgebung Aufschluss über die Ätiologie des Schlaganfalls: sind neu aufgetretene neurologische Symptome vorhanden, sollte schnellstmöglich eine kraniale Computertomographie, insbesondere zum Ausschluss einer intrakraniellen Blutung, erfolgen. Ischämiezeichen sind in der nativen cCT häufig noch nicht identifizierbar. Zudem dient die cCT zum Ausschluss anderer Ursachen für die Symptomatik, wie beispielsweise dem Vorhandensein von intrakraniellen Raumforderungen. In der kranialen Magnetresonanztomographie, welche meist in der Post-Akutphase Einsatz findet, kann das Ausmaß der Schädigung, das direkt betroffene Areal und das umliegende, ebenfalls in Mitleidenschaft gezogene Gewebe, am besten beurteilt werden. Zur Darstellung der extrakraniellen und hirnversorgenden Gefäße stehen die farbkodierte Duplexsonographie, sowie die MR- und CT-Angiographie zur Verfügung. Intrakranielle Gefäße müssen schnittbildgebend beurteilt werden.

Liegt ein ischämischer Schlaganfall vor, sollte eine schnellstmögliche Therapie angestrebt werden, um vitales Hirngewebe zu erhalten. Prognostisch begünstigend ist ein leicht erhöhter Blutdruck, um die intrazerebrale Perfusion zu gewährleisten, so dass im Falle einer hypertensiven Krise nur eine

vorsichtige Blutdrucksenkung erfolgen sollte. Primäres Ziel ist die Revaskularisation des obstruierten Gefäßes mittels intravenöser Gabe von rekombinantem Gewebefibrinolyseaktivator oder der interventionellen Kathethertherapie. Beim Vorliegen einer Embolie wird der Patient ebenfalls einer systemischen Lyse zugeführt, sowie mit Heparin antikoaguliert. Im weiteren Verlauf sollten frühzeitige Rehabilitationsmaßnahmen, insbesondere Logopädie, Physiotherapie und Ergotherapie erfolgen (Veltkamp 2012).

#### **1.4.4 Arterielle Verschlusskrankheit der Viszeralgefäße**

Die okklusive Mesenterialischämie tritt als Folge des akuten thrombotischen Verschlusses der Arteria mesenterica superior auf. Das Versorgungsgebiet dieser Arterie erstreckt sich vom Übergang zwischen Zwölffingerdarm und Jejunum bis hin zur linken Kolonflexur. Auch dieses Krankheitsbild lässt sich in verschiedene Stadien unterteilen: Wird der Befund im Rahmen einer Arteriographie oder Duplexsonographie zufällig bei einem symptomlosen Patienten gefunden, spricht man von Stadium I. Treten nach dem Essen Bauchschmerzen auf, die sogenannte „Angina abdominalis“, befindet sich der Patient im Stadium II. Abdomineller Dauerschmerz und ein Malabsorptionssyndrom geben Hinweis auf höhergradige Perfusionsstörungen und das mögliche Vorliegen einer ischämischen Kolitis (Stadium III). Die Maximalvariante beschreibt das Vollbild des Mesenterialinfarkts bei einem akutem arteriellen Verschluss: Anfänglich klagen die Patienten über heftigsten Bauchschmerz mit Übelkeit, gefolgt von einer Besserung der Beschwerden über einige Stunden hinweg. Im weiteren Verlauf setzt der Schmerz wieder ein. Es kommt zum klinischen Bild des akuten Abdomens mit peritonitischer Abwehrspannung bis hin zum Schock.

Der Verdacht auf eine mesenteriale Ischämie wird durch das Auftreten postprandialer Schmerzen, hohes Patientenalter, vorbestehende Erkrankungen wie KHK, Diabetes mellitus, Hypertonie oder Hypercholesterinämie nahe gelegt. Zum Teil kann die Mesenterialischämie medikamentös bedingt sein. Als Auslöser kommen Digitalis- und Ergotaminpräparate infrage, da sie Vasospasmen im Splanchnikusgebiet hervorrufen können.

Diagnostisch lassen sich bei der Auskultation Stenosegeräusche vernehmen. Luftspiegel und stehende Darmspiegel geben in der abdominalen Übersichtsaufnahme einen Hinweis auf die Darmparalyse. In der Sonografie werden stehende Darmschlingen und freie Flüssigkeit sichtbar. In jedem Fall muss bei Verdacht auf Mesenterialischämie eine Angiographie durchgeführt werden. Eine Leukozytose, ein LDH-Anstieg und eine Erhöhung des Laktatwertes auf über 2 mmol/L sind ebenfalls typisch.

Die maximale Ischämietoleranz des Darmes beträgt ca. sechs Stunden. Daher ist ein sofortiges Handeln mit dem Ziel der Wiederherstellung der Perfusion im Splanchnikusgebiet nötig. Die explorative Laparotomie ermöglicht je nach Befund die Verbesserung der Durchblutungssituation mittels Thrombendarteriektomie oder Bypassoperation. Ist bereits ein Teil des Darmes nekrotisch, führt kein Weg an der Resektion vorbei. Bei leichter ischämischer Kolitis kann ein konservativer Therapieversuch mit alleiniger symptomatischer Therapie erwogen werden (Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie 2011).

#### **1.5 Atherosklerose und angeborene Herzfehler**

Es besteht die wissenschaftliche Annahme, dass Patienten mit angeborenen Herzfehlern allein wegen ihrer Grunderkrankung für die Entwicklung von kardiovaskulären Komplikationen

prädisponiert sind. Entweder bedingen gewisse Krankheitsbilder an sich das Auftreten kardiovaskulärer Risikofaktoren, oder die veränderte Anatomie, beispielsweise durch die operative Korrektur, führt aufgrund neuer hämodynamischer Gegebenheiten zu Gefäßpathologien. Durch die heutigen operativen Therapieoptionen stellen Patienten mit angeborenen Herzfehlern eine zunehmend größer und älter werdende Population dar (Marelli 2007).

Somit ist dieses Kollektiv gegenüber dem Risiko der klinischen Manifestation der atherosklerotischen Veränderungen vermehrt exponiert. Angiographische Untersuchungen über die Prävalenz der KHK bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern lieferten folgende Ergebnisse: In einem großen Gesamtkollektiv von 12.124 Patienten in Toronto wies ein Prozent der Teilnehmer angiographisch eine KHK auf. Das Alter der klinischen Manifestation belief sich auf 56 +/- 13 Jahre. 62% der Patienten mit KHK waren vor der Herzkatheterdiagnostik mit einer Angina pectoris oder einem Myokardinfarkt symptomatisch. Die Mehrheit hatte dabei einen oder mehrere kardiovaskuläre Risikofaktoren. Die häufigsten Risikofaktoren waren arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie. Interessanterweise stach eine Subgruppe durch ein wesentlich jüngeres Manifestationsalter heraus: Patienten mit Aortenisthmusstenose und KHK waren im Durchschnitt 48 +/- 13 Jahre alt. Diese Patienten wiesen allesamt eine arterielle Hypertonie auf. Analog zur Allgemeinbevölkerung zeigte sich eine Assoziation zwischen der Belastung der Patienten durch Risikofaktoren und der klinischen Präsentation, sowie dem Manifestationsalter (Yalonetsky 2013). Dies legt die Relevanz der Atheroskleroseprävention und Risikofaktorreduktion bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern nahe.

Es finden sich Schnittpunkte zwischen der Krankheitsentität der Atherosklerose und den physiologischen Besonderheiten der Patienten mit angeborenen Herzfehlern. Beispielsweise lässt sich über Patienten mit Aortenisthmusstenose Folgendes aussagen: Die unkorrigierte Aortenisthmusstenose ist mit einer wesentlich kürzeren Lebenserwartung assoziiert. Die meisten Patienten versterben vor Erreichen des 40. Lebensjahres an Herzinsuffizienz, einer Aortenruptur, an einer intrazerebralen Blutung oder an einer infektiösen Endokarditis (Campbell 1970). Wie schon Bramwell 1947 beschrieb, ist die Aortenisthmusstenose klassischerweise mit einer arteriellen Hypertonie vergesellschaftet: „The classical signs of coarctation are high arterial pressure in the upper limbs associated with lower pressure in the lower limbs“ „Das Charakteristikum der Aortenisthmusstenose ist ein erhöhter Blutdruck in den oberen Extremitäten bei gleichzeitig erniedrigtem Blutdruck der unteren Extremitäten“ (Bramwell 1947).

Die arterielle Hypertonie wiederum führt auf die oben dargestellte Weise zur Entstehung der Atherosklerose. Die Therapie der Wahl stellt daher die Resektion mit End-zu-End-Anastomose der Aorta dar. Dies führt durch eine Senkung des systolischen Blutdrucks zur Verlängerung der Überlebenszeit. Trotz Korrektur in jungen Jahren reicht die Lebenserwartung nicht an die in der Allgemeinbevölkerung heran. In einer Studie über 571 Patienten mit Aortenisthmusstenose beschreiben Cohen et al. eine Überlebensrate im Langzeitverlauf von 91% der Patienten nach 10 Jahren nach Korrektur, von 84% der Patienten nach 20 Jahren und von 30% der Patienten nach 30 Jahren nach Operation. Es konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen postoperativem systolischen Blutdruck und der Wahrscheinlichkeit, infolge der Gefäßpathologien zu versterben, festgestellt werden. Mögliche Todesursachen waren der plötzliche Herztod, die dekompensierte Herzinsuffizienz, zerebrale Blutungen oder rupturierte Aortenaneurysmata (Cohen 1989).



Man geht davon aus, dass schon bei Neugeborenen mit Aortenisthmusstenose die Elastizität der Aorta beeinträchtigt ist und sich daran, auch nach operativer Korrektur, nichts verändert. In einer Vergleichsstudie von 17 Patienten mit Aortenisthmusstenose mit 17 gesunden Personen wurden der aortale Steifheitsindex und die Dehnbarkeit der Gefäßwand mittels Echokardiographie gemessen. Sowohl vor, als auch nach der Operation zeigte sich bei der Gruppe der Patienten ein signifikant erhöhter Index im Bereich der prästenotischen Aorta (Vogt 2005). Die Beobachtungen implizieren eine genetische Komponente der Genese dieses Krankheitsbildes. Möglicherweise beeinflusst die Genexpression sowohl die Entstehung der Aortenisthmusstenose, als auch die Elastizität der Gefäßwand. Eventuell spielen bereits die intrauterin veränderten Strömungsverhältnisse in der fetalen Zirkulation eine Rolle und beeinflussen die Entwicklung des Gefäßbettes.

Ein weiteres Krankheitsbild, das die Relevanz der Atherogenese bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern verdeutlicht, ist die Transposition der großen Arterien: Therapie der Wahl bei diesem Krankheitsbild ist die arterielle Switch-Operation. Nach dem Austausch der Aorta und der Pulmonalarterie werden die Herzkranzgefäße in die ehemalige Pulmonalarterie umimplantiert. Diese Operation führt letztendlich dazu, dass die ehemalige Pulmonalarterie nun im Hochdrucksystem des arteriellen Kreislaufs funktionieren muss. Diese veränderte anatomische Ausgangssituation führt unweigerlich zu Anpassungsreaktionen seitens der Gefäßwand. Mit Hilfe der intrakoronaren Ultraschalluntersuchung ist es möglich, den Status der Koronararterien in vivo zu beurteilen und Bildmaterial von den Gefäßwandschichten zu erhalten. Dieses Verfahren wurde in einer Studie über Patienten nach arterieller Switch-Operation im Abstand von fünf bis 22 Jahren angewandt. Dabei ließ sich klar bei 89% der Untersuchten eine Verdickung der Gefäßintima nachweisen. Gemessen an der Stanford-Klassifikation hatte die Hälfte der Studienteilnehmer sogar mittelgradige bis schwere Läsionen (Pedra 2005). Die fibröse Verdickung der Gefäßintima und die konsekutive Lumenverengung der Koronararterien tragen im Wesentlichen zur Genese späterer kardiovaskulärer Ereignisse bei. Wahrscheinlich führt die Strömung an den reimplantierten Koronarostien zu Scherkräften, die lokal eine Intimaproliferation hervorrufen (Tsuda 1992).

Diese Untersuchungen verdeutlichen ein erhöhtes Risiko entsprechender Patientengruppen, eher ein kardiovaskuläres Problem mit der Folge einer Einschränkung der Lebenserwartung zu entwickeln.

## 2.0 Fragestellung

Einige dieser Beobachtungen werfen die Frage nach der genaueren Betrachtung des speziellen Kollektivs der Patienten mit angeborenem Herzfehler auf. Folgende Punkte wurden innerhalb dieser Studie genauer untersucht:

1. Wie sind die Diagnosen innerhalb unseres Patientenkollektivs der Patienten mit angeborenen Herzfehlern verteilt?
2. Wie sind die kardiovaskulären Risikofaktoren im Patientenkollektiv verteilt?
3. Wie viele und welche Patienten innerhalb dieses Kollektivs haben einen zyanotischen Herzfehler?
4. Mit welcher Ausprägung zeigen sich Frühmanifestationen einer Atherosklerose, das heißt Indikatoren einer eingeschränkten Gefäßcompliance innerhalb der jeweiligen Diagnosegruppen?
5. Wie verhält es sich mit dem Einfluss der atherosklerotischen Risikofaktoren auf die Frühmanifestationen der Atherosklerose?
6. Besteht ein Zusammenhang zwischen der Ruhesauerstoffsättigung und dem Risikoprofil?
7. Unterscheiden sich die Diagnosegruppen hinsichtlich der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit in der Spiroergometrie?
8. Gibt es eine Korrelation zwischen der Leistungsfähigkeit der Exposition gegenüber kardiovaskulären Risikofaktoren?
9. Hängt die Leistungsfähigkeit von der Ruhesauerstoffsättigung ab?
10. Ist die Leistungsfähigkeit der Patienten in der Spiroergometrie zu den atherosklerotischen Frühmanifestationen assoziiert?

Um dieser Fragestellung gerecht zu werden, wurde das nachfolgend dargestellte Studiendesign entworfen:

## 3.0 Methodik

### 3.1 Studiendesign

Diese Studie erfasste als prospektive Querschnittsstudie zwischen dem 06.06.2011 und dem 04.12.2012 Patienten mit angeborenem Herzfehler, die im Deutschen Herzzentrum in München behandelt wurden. Beteiligt waren insgesamt 188 Patienten im Alter zwischen 12 und 74 Jahren. Dabei betrug der Altersdurchschnitt 33 Jahre. Die Geschlechterverteilung war mit 89 Frauen und 99 Männern ausgewogen.

Von allen Patienten wurden die Basisdaten Geschlecht, Alter, Diagnose, BMI und Sauerstoffsättigung unter Ruhebedingungen erhoben. Die Patientengeschichten wurden hinsichtlich des Auftretens der kardiovaskulären Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Nikotinabusus durchsucht. Jedem Patienten wurde Blut abgenommen und die entsprechenden Labordaten anschließend dokumentiert. Die gewonnenen Laborwerte dienten unter anderem dazu, die Patienten mit den Risikofaktoren Hypercholesterinämie, Hyperurikämie und Hypertriglyceridämie zu identifizieren.

Ob ein Patient einem bestimmten Risikofaktor ausgesetzt war, wurde nach folgenden Kriterien entschieden: Die Hyperurikämie ist definiert als Harnsäurewert im Serum größer als  $416,4 \mu\text{mol/l}$  (entspricht  $7,0 \text{ mg/dl}$ ). Alle Patienten mit höheren Serumwerten wurden mit dem Risikofaktor Hyperurikämie versehen. Die arterielle Hypertonie liegt bei Blutdruckwerten von über  $140/90 \text{ mmHg}$  vor. Bei der Einteilung der Hypertoniker wurden frühere Patientenakten und Arztbriefe nach diesem Befund durchgesehen. Das Diagnosekriterium einer Hypercholesterinämie ist mit Cholesterinwerten oberhalb von  $200 \text{ mg/dl}$  im Serum erfüllt. Hinsichtlich des Risikofaktors der Adipositas musste zwischen Jugendlichen unter 16 Jahren und jungen Erwachsenen und Erwachsenen über 16 Jahren unterschieden werden. Die jungen Patienten unter 16 Jahren wurden dann als adipös klassifiziert, wenn sie die alters- und geschlechtsspezifische Referenzperzentile ( $\geq 95\%$ ) für den Body Mass Index (BMI) aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland des Robert-Koch-Instituts überschritten. Bei Patienten, die älter als 16 Jahre waren, wurde eine Adipositas ab einem BMI von über  $30 \text{ kg/m}^2$  als Risikofaktor dokumentiert (Neuhauser 2011). Die Diagnose einer Hypertriglyceridämie wurde ab einem Serumtriglyceridwert von über  $150 \text{ mg/dl}$  gestellt. Als zyanotisch wurden diejenigen Patienten bezeichnet, die eine Sauerstoffsättigung im Blut von  $90\%$  oder weniger unter Ruhebedingungen aufwiesen.

Um die Frühmanifestationen der Atherosklerose, das heißt Indikatoren einer eingeschränkten Gefäßcompliance, zu klassifizieren, wurden die Pulswellengeschwindigkeit, der Augmentationsindex und der zentrale Pulsdruck gemessen. Zudem nahmen alle Patienten an einer Spiroergometrie teil. Diese Untersuchung diente der Erfassung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit.

Das Forschungsvorhaben wurde bei der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München eingereicht und unter der Leitung von Prof. Dr. Georg Schmidt unter der Projektnummer 390/15 genehmigt.

### 3.2 Pulswellengeschwindigkeit

Die Pulswellengeschwindigkeit ist ein Maß für die Geschwindigkeit, mit der die von der Kontraktion des Herzens generierte Druckwelle die Arterien durchläuft. Sie hängt von der Elastizität des Gefäßes und der Dichte des Bluts ab. Die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) wird mit folgender Formel errechnet:

$$PWV = \sqrt{\frac{1}{C} \times \rho}$$

Wobei gilt: *Compliance* ( $C$ ) =  $\frac{\text{Volumenänderung } (\Delta V)}{\text{Druckänderung } (\Delta P)}$ ,  $\rho$  = *Dichte (des Blutes)*

Je größer die atherosklerotischen Veränderungen und je steifer das Gefäß, desto höher ist die Pulswellengeschwindigkeit (Baulmann 2010).

Die Messung der PWV kann je nach Messort mit unterschiedlicher Zielsetzung erfolgen. Von großer klinischer Bedeutung ist die aortale Pulswellengeschwindigkeit, da die Aorta die größte Dämpfungsfunktion im arteriellen Gefäßbett innehat und der linke Ventrikel unmittelbar gegen die erhöhte Nachlast anpumpen muss. Die Messung der Pulswellengeschwindigkeit ermöglicht es, die Auswirkung der Exposition gegenüber vaskulären Risikofaktoren nachzuvollziehen. Studien belegen die signifikante Erhöhung der Pulswellengeschwindigkeit bei Patienten mit manifester Koronarsklerose. Dabei zeigte sich, dass Patienten mit nachgewiesener erhöhter Pulswellengeschwindigkeit zu denjenigen Studienteilnehmern gehörten, die eine vermehrte Belastung durch kardiovaskuläre Risikofaktoren aufwiesen. Der Schweregrad der KHK als Ein-, Zwei- oder Drei-Gefäßerkrankung korreliert mit dem Anstieg der Pulswellengeschwindigkeit (Lim 2004).

Die Bestimmung der aortalen Pulswellengeschwindigkeit lässt eine Abschätzung eines möglichen Endorganschadens, beispielsweise durch Bluthochdruck an der Niere zu. Als Grenzwert für das Vorliegen eines manifesten Endorganschadens bei Hypertonikern gilt eine Pulswellengeschwindigkeit von über 10 m/s. Liegt der Messwert oberhalb dieser Grenze, erhöht sich das Risiko, dass es im Verlauf zu tödlichen kardiovaskulären Komplikationen kommt (Baulmann 2010).

### 3.2.1 Pathophysiologie

Von zentral nach peripher nimmt normalerweise die Steifheit der arteriellen Gefäße im Körper zu. Durch die Kontraktion des Herzmuskels wird eine Blutdruckwelle erzeugt. Trifft diese auf eine steife Gefäßwand, steigt die Amplitude der Welle und sie wird schneller weitergeleitet. Es besteht daher ein gegensätzlicher Zusammenhang zwischen Pulswellengeschwindigkeit und der Compliance der Arterie. Normwerte für junge gesunde Erwachsene bewegen sich im Bereich von vier bis fünf Metern pro Sekunde in der Aorta ascendens, fünf bis sechs Metern pro Sekunde in der Aorta abdominalis und ungefähr acht bis neun Metern pro Sekunde in der Arteria iliaca bzw. femoralis.

Zu einer Erhöhung der Normwerte können fortschreitendes Alter und Erkrankungen, die die Gefäßwände atherosklerotisch verändern, wie Hypertonie und Diabetes mellitus, führen. Der Alterseinfluss schlägt sich mit erhöhten Werten vor allem ab dem 50. Lebensjahr nieder. So ist bei 80-Jährigen die Carotis-Femoralis Pulswellengeschwindigkeit (cf-PWV) im Bereich von zwölf Metern pro Sekunde anzusiedeln (Weber T 2008).

### 3.2.2 Messmethode

Die Messung der Pulswellengeschwindigkeit erfolgte mit dem Vicorder der Firma SMT Medical. Dazu befanden sich die Patienten in Rückenlage und eine zehn Zentimeter breite Blutdruckmanschette wurde um das obere Drittel des rechten Oberschenkels angelegt. An dieser Stelle wurde der Femoralispuls registriert. Am Hals der Patienten wurde im Bereich der Arteria carotis communis ein

drei Zentimeter breiter plethysmographischer Sensor angebracht. Dieser Sensor registrierte den Durchtritt der Pulswelle an der Halsschlagader. Nach einer Ruhepause von fünf Minuten, wurden beide Druckmanschetten auf 60 mmHg aufgepumpt und der Auswurf der nächsten zehn Herzschläge aufgenommen. Im Anschluss daran wurde die Carotis-Femoralis-Pulswellengeschwindigkeit nach folgender Formel berechnet:

$$PWV = \frac{\text{Pfadlänge}}{\text{Passagezeit}} = \sqrt{\left(\frac{1}{C} \times \rho\right)}$$

Die Pfadlänge entspricht dabei der Distanz zwischen der substernalen Einkerbung und dem oberen Rand der femoralen Blutdruckmanschette (Müller 2013).

In einer Studie am Deutschen Herzzentrum in München wurde bei insgesamt 318 gesunden Personen auf die oben beschriebene Art die Pulswellengeschwindigkeit gemessen. Der dabei errechnete Mittelwert in der Studienpopulation war 6,1 +/- 1,4 m/s. In dieser Untersuchung zeigte sich eine Assoziation der Pulswellengeschwindigkeit zum arteriellen Mitteldruck und zum BMI der Probanden. Die Tabelle 1 enthält die in der Studie ermittelten alterskorrigierten Referenzwerte für die Normalbevölkerung, die zur Risikostratifizierung für kardiovaskuläre Ereignisse angewendet werden können.

**Tabelle 1: Alterskorrigierte Referenzwerte für die Pulswellengeschwindigkeit (Müller 2013).**

Alter (Jahre)	PWV (m/s)
≤ 12	4,5 +/- 0,5
12 - 15	5,1 +/- 0,6
16 - 19	5,6 +/- 0,6
20 - 29	5,8 +/- 0,7
30 - 39	6,5 +/- 0,6
40 - 49	7,1 +/- 0,9
50 - 59	7,9 +/- 1,1
≥ 60	8,2 +/- 1,2
Gesamt	6,1 +/- 1,4

### 3.3 Augmentationsindex und zentraler Pulsdruck

Die physiologische Zunahme des systolischen Blutdrucks von zentral nach peripher lässt sich einerseits durch die Zunahme der Gefäßsteifheit bei gleichzeitiger Abnahme des Gefäßradius und andererseits durch die Überlagerung mit der reflektierten Pulswelle erklären. Der diastolische Blutdruck und der mittlere arterielle Druck bleiben dabei weitgehend konstant.

Der zentrale Pulsdruck (PD) berechnet sich aus der Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck. Werte < 50 mmHg gelten als normal. Der erhöhte zentrale Pulsdruck ist einer der Schlüsselparameter für degenerative Veränderungen der großen Arterien (Weber T 2008). Zunehmendes Alter bedingt eine physiologische Erhöhung des zentralen Pulsdrucks. Krankheiten, wie Hypertonie, Diabetes und Atherosklerose, führen zu einer pathologischen Erhöhung (Baulmann 2010). Die reflektierte Pulswelle verursacht einen Druckanstieg in der Aorta, der sich dem systolischen Blutdruck aufaddiert. Dieser zusätzliche Anstieg ist messbar und wird Augmentationsdruck (AugP) genannt.

Setzt man nun den Augmentationsdruck mit dem zentralen Pulsdruck ins Verhältnis, so erhält man den Augmentationsindex (AI):

$$AI = \frac{(AugP \times 100)}{PD}$$

Die Höhe des Augmentationsindex richtet sich nach der Gefäßsteifheit und dem peripheren Widerstand. Daneben ist ein Zusammenhang mit der Systolendauer, der Körpergröße und der Funktion des Endothels bekannt. Der Augmentationsindex gilt als wichtiges Maß für den Grad der Gefäßsteifheit in der Frühphase der Atherosklerose. Das heißt, auch wenn noch keine andere Messgröße, wie beispielsweise die Pulswellengeschwindigkeit, einen Anstieg verzeichnet, lässt sich eine Zunahme des Augmentationsindex beobachten. Zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr ist der Anstieg des Augmentationsindex am deutlichsten ausgeprägt. Ab dem 60. Lebensjahr flacht die Kurve der Werte, um die der Augmentationsindex pro Zeit ansteigt, weitgehend ab.

### 3.4 Spiroergometrie

Die Spiroergometrie dient der qualitativen und quantitativen Erfassung der Reaktionen von Herz, Kreislauf, Atmung und Stoffwechsel auf eine kardiopulmonale Belastung durch Muskelarbeit. Die Messgrößen, die erfasst werden, sind die Atemstromstärke, die Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidkonzentration in der Ausatemluft und die Herzfrequenz. Daneben wird die Sauerstoffsättigung gemessen und ein EKG abgeleitet. Zudem wird der Blutdruck regelmäßig kontrolliert. Veränderungen der Messgrößen geben Aufschluss über die belastungsinduzierte Adaption des Organismus.

#### 3.4.1 Indikationen und Kontraindikationen der Spiroergometrie

Die Spiroergometrie ermöglicht die Belastbarkeit einer Person zu objektivieren und in Bezug zum alters- und geschlechtsspezifischen Durchschnitt in der Bevölkerung zu setzen. Daneben kann die individuelle Leistung einer Person zu unterschiedlichen Trainingszeitpunkten erfasst werden. Weiterhin ist die Spiroergometrie ein geeignetes Verfahren, um belastungsabhängige Symptome wie beispielsweise Atemnot oder Angina pectoris abzuklären. Sie gibt Aufschluss darüber, ob eine Therapie der kardiovaskulären Erkrankung gut anspricht, und, ob die Leistungsfähigkeit des Patienten positiv beeinflusst wird. Absolute Kontraindikationen für die Durchführung einer Spiroergometrie sind im Folgenden aufgelistet:

- Akuter Myokardinfarkt oder instabile Angina Pectoris
- Dekompensierte Herzinsuffizienz
- Akute entzündliche Herzerkrankung
- Akute Lungenembolie
- Dekompensierte pulmonale Erkrankung
- Symptomatische Aortenstenose
- Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
- Nicht beherrschbare Herzrhythmusstörungen
- Aortendissektion oder Aortenaneurysma

Als relative Kontraindikationen gelten:

- Vorbestehende Herzrhythmusstörungen
- Arterielle oder pulmonale Hypertonie
- Aortenstenose und Aortenisthmusstenose
- Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
- Anderweitige Stenosen des linksventrikulären Ausflusstrakts (Haas 2011).

### 3.4.2 Ablauf der Spiroergometrie

Prinzipiell wird zwischen der Laufband- und der Fahrradergometrie unterschieden. Die Laufbandergometrie entspricht eher der natürlichen Bewegung, weist allerdings mehr Bewegungsartefakte bei der Auswertung auf. In dieser Studie kam die Fahrradergometrie zum Einsatz. Auf dem Fahrrad bleibt der Oberkörper ruhiger, was die Ableitung des EKG's und die Blutdruckmessung vereinfacht. Das EKG dient der Erfassung ischämietypischer Veränderungen und ist neben der vorhandenen Notfallausrüstung obligat. Die Extremitätenableitungen können ebenfalls an der Brustwand angebracht werden, um Bewegungsartefakte zu minimieren. Die Untersuchungsdauer umfasste inklusive Lungenfunktionsuntersuchung in der Regel 45 Minuten. Der Patient sollte im Vorfeld nicht länger als ca. drei bis vier Stunden nüchtern sein. Es gibt eine Reihe verschiedener Belastungsprotokolle für die Durchführung der Spiroergometrie. Die Belastungsobergrenze wurde hier mit dem Erreichen der subjektiven Erschöpfung gleichgesetzt.

Der Untersuchungsablauf gestaltete sich wie folgt: Nach einer Gewöhnungsphase von drei Minuten ohne Bewegung startete die Belastung zunächst für drei weitere Minuten ohne Widerstand. Die Spiroergometrie wurde anschließend entweder nach dem Stufen- oder nach dem Rampenprotokoll durchgeführt. Beim Stufenprotokoll wird die Belastung „stufen-“weise, zum Beispiel jede Minute um eine gewisse Wattzahl, erhöht. Eine Zeitstufe beträgt zwischen ein und drei Minuten. Im Gegensatz dazu wird beim Rampenprotokoll die Belastung kontinuierlich gesteigert. Das heißt, der Widerstand wird so erhöht, dass der Patient nach jeder vergangenen Minute mehr leistet, als zuvor. Bei dieser Studie betrug die Steigerung patientenabhängig zwischen 5 bis 30 Watt pro Stufe. Die angestrebte Tretdauer betrug acht bis zwölf Minuten. Nach Belastungsende folgte eine Ehrholungsphase, in welcher der Patient wiederum drei Minuten lang mit minimalem Widerstand (zwischen 0 bis 30 Watt) nachbelastet wurde.

### 3.4.3 Messgrößen

Bei der Spiroergometrie werden, neben EKG und Blutdruck, der Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxidgehalt der Ausatemluft, das Atemzugvolumen ( $V_T$ ) und die Atemfrequenz (AF) erfasst. Der Untersucher errechnet aus den Messwerten oben genannter atemabhängiger Variablen die Sauerstoffaufnahme und die Kohlenstoffdioxidabgabe. Während der gesamten Untersuchung kann arterielles oder kapilläres Blut zur Blutgasanalyse gewonnen werden.

Das Atemzeitvolumen  $\dot{V}_E$  ist definiert als Produkt aus Atemzugvolumen  $V_T$  und Atemfrequenz (AF). Die Atemfrequenz (AF) weist physiologischerweise einen kontinuierlichen Anstieg unter Belastung auf. Eine maximale Steigerung bis auf das Dreifache des Ausgangswerts ist möglich. Dabei kann ein

Anstieg bis an die Grenze zur Ausbelastung stattfinden. Das Atemzugvolumen ( $V_T$ ) steigt bereits zu Beginn und erreicht schnell einen konstanten Wert, der ebenfalls etwa dem Dreifachen des Ruhewertes entspricht. Die Steigerung des Atemzeitvolumens über das Atemzugvolumen erfolgt vor allem in Bereichen niedriger Belastungsintensitäten. In Bereichen höherer Belastungsintensität wird eine Zunahme des Atemzeitvolumens über die Erhöhung der Atemfrequenz generiert.

Die Herzfrequenz (HF) steigt unter der Belastung kontinuierlich an und ist neben der Steigerung des Schlagvolumens für die Generierung eines ausreichenden Herzzeitvolumens unter Belastung verantwortlich. Bis zu einer Belastung von 70% der Maximalbelastung wird das Herzzeitvolumen über beide Komponenten, das Schlagvolumen und die Herzfrequenz, gesteigert. Danach erfolgt eine Erhöhung in erster Linie über einen Anstieg der Herzfrequenz. Ist die individuelle maximale Herzfrequenz erreicht, ist keine Steigerung des Herzminutenvolumens mehr möglich. Die maximale Herzfrequenz wird über folgende Formel berechnet (Tanaka 2001):

$$HF_{max} [S/min] = 208 - (0,7 \times \text{Alter}) \pm 15 \text{ Schläge}$$

Einen wichtigen Zeitpunkt während der Untersuchung stellt das Erreichen der ventilatorischen Schwelle (VT) dar: Die ventilatorische Schwelle beschreibt den Moment der Belastung, ab dem es zur anaeroben Energiegewinnung kommt. Ursächlich ist der relative Sauerstoffmangel. Als Korrelat lässt sich in der Blutgasanalyse ein Anstieg der Laktatwerte verzeichnen. Der Körper puffert die metabolische Azidose durch den Verbrauch von Bicarbonat. Folglich entsteht aus Laktat und Bicarbonat mehr Kohlenstoffdioxid. Dieser Mechanismus stellt für den Körper einen starken Atemantrieb dar. An der ventilatorischen Schwelle stellt der Untersucher folglich eine gesteigerte Kohlenstoffdioxidabgabe bei gleichbleibender Sauerstoffaufnahme fest.

Der aussagekräftigste Wert, um die kardiovaskuläre Leistungsfähigkeit einschätzen zu können, ist die maximale Sauerstoffaufnahme ( $\dot{V}O_2max$ ).  $\dot{V}O_2max$  beschreibt die maximale Menge an Sauerstoff, die aus dem inhalierten Gas pro Zeiteinheit extrahiert wird. Die  $\dot{V}O_2max$  kann aus dem Produkt des Herzzeitvolumens (HZV) und der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz ( $avDO_2$ ) errechnet werden:

$$\dot{V}O_2 = HZV \times avDO_2$$

Das Herzzeitvolumen wiederum setzt sich aus Herzfrequenz (HF) mal Schlagvolumen zusammen.

In Ruhe beläuft sich die Sauerstoffaufnahme ( $\dot{V}O_2$ ) auf etwa 3,5 ml/min/kg, den Wert, der auch als eine metabolische Einheit definiert ist. Im Verlauf der Spiroergometrie registriert der Untersucher einen kontinuierlichen Anstieg bis zum Erreichen der  $\dot{V}O_2max$ . Der gemessene Wert der Sauerstoffaufnahme bei Abbruch der Belastung wird  $\dot{V}O_2peak$  genannt. Er kann mit  $\dot{V}O_2max$  gleichgesetzt werden, wenn sich am Ende der Untersuchung ein Plateau gebildet hat. Die Formel zur Berechnung der Sauerstoffaufnahme lautet:

$$\dot{V}O_2 = \dot{V}E \times (F_{IO_2} - F_{EO_2})$$

( $\dot{V}E$  = Atemzeitvolumen,  $F_{IO_2}$  = Sauerstoffgehalt der eingeatmeten Luft,  $F_{EO_2}$  = Sauerstoffgehalt der ausgeatmeten Luft)

Der Sauerstoffpuls gibt den Sauerstoffverbrauch pro Herzschlag an und wird aus Sauerstoffaufnahme geteilt durch Herzfrequenz berechnet.



$$\text{Sauerstoffpuls} = \frac{\dot{V}O_2}{HF}$$

Erniedrigte Werte finden sich bei geringen Hb-Werten, ungenügender Oxygenierung und intrakardialen Rechts-Links-Shunt. Erhöhte Werte lassen sich beispielsweise unter  $\beta$ -Blocker-Therapie beobachten, da durch die Medikation die Herzfrequenz herunterreguliert wird. Normalerweise belaufen sich die Werte unter Ruhebedingungen auf 4-6 ml/min/kg. Unter maximaler Belastung ist eine Steigerung auf 10-20 ml/min/kg möglich.

Aufschluss über die Effektivität der Atemarbeit geben das Atemäquivalent für Sauerstoff ( $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$ ) und das Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid ( $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ ). Diese Parameter beschreiben jeweils die Menge an Ventilation, die nötig ist, um entweder einen Liter Sauerstoff aufzunehmen, oder einen Liter Kohlenstoffdioxid abzuatmen. Beobachtet man diese Parameter im Verlauf der Untersuchung, so lässt sich das minimale Atemäquivalent für Sauerstoff an der ventilatorischen Schwelle verzeichnen. Die ventilatorische Schwelle ist der Zeitpunkt während der Untersuchung, an dem der Anstieg der Atemfrequenz gleichzeitig mit dem Anstieg des Laktats erfolgt. Sie bezeichnet somit den Übergang von der anaeroben zur anaerob-aeroben Phase der Energiegewinnung. Hier liegt der optimale Wirkungsgrad für die Atemarbeit vor.

Das Atemäquivalent für Kohlenstoffdioxid erreicht erst später, am respiratorischen Kompensationspunkt, seinen kleinsten Wert. Der respiratorische Kompensationspunkt ist in der Untersuchung erreicht, wenn es zu einem zweiten überproportionalen Anstieg der Atmung kommt. Ab hier wird die Energiegewinnung von aerob-anaerob auf rein anaerob umgestellt.

Setzt man die Kohlenstoffdioxid-Produktion und den Sauerstoffverbrauch ins Verhältnis, so ergibt sich daraus der Respiratorische Quotient:

$$RQ = \frac{\dot{V}CO_2}{\dot{V}O_2}$$

Der RQ ist der theoretische Wert, der am Mitochondrium gemessen wird und ist abhängig vom metabolischen Substrat. Er gibt Aufschluss über den Anteil der Fett- oder Kohlenhydratverbrennung. Im Ruhestoffwechsel beträgt er bei reiner Kohlenhydratverbrennung 1,0. Werden ausschließlich Fette verstoffwechselt, beläuft sich der Wert des RQ's auf 0,7.

Der mit dem RQ vergleichbare Wert, der innerhalb der Spiroergometrie am Mundstück gemessen werden kann, ist die "Respiratory Exchange Ratio". Die RER errechnet sich aus dem Verhältnis von Kohlenstoffdioxidelimination zu Sauerstoffaufnahme. Unter hohen Belastungen, bei einer Laktatazidose, übersteigt die Kohlenstoffdioxidelimination die Sauerstoffaufnahme. Folglich ergeben sich Werte von über 1,0. Hohe Werte während der Untersuchung stehen für eine Ausbelastung des Probanden (Wonisch M. 2003).

### 3.4.4 Auswertung

Zur Auswertung der Spiroergometrie eignet sich die Neun-Felder-Tafel (nach Wassermann). Sie enthält sowohl Felder, welche die Parameter der kardialen Leistungsfähigkeit erfassen (Tafeln 2, 3, 5 und 8) als auch Tafeln die die Atemmechanik betreffen (Tafeln 1,4 und 7). Des Weiteren lässt sich der Gasaustausch mit Hilfe der Tafeln 6 und 9 beurteilen.

Abbildung 1 zeigt beispielhaft die Neun-Felder-Tafel nach Wassermann, wie sie zur Auswertung der Spiroergometrie verwendet wird.

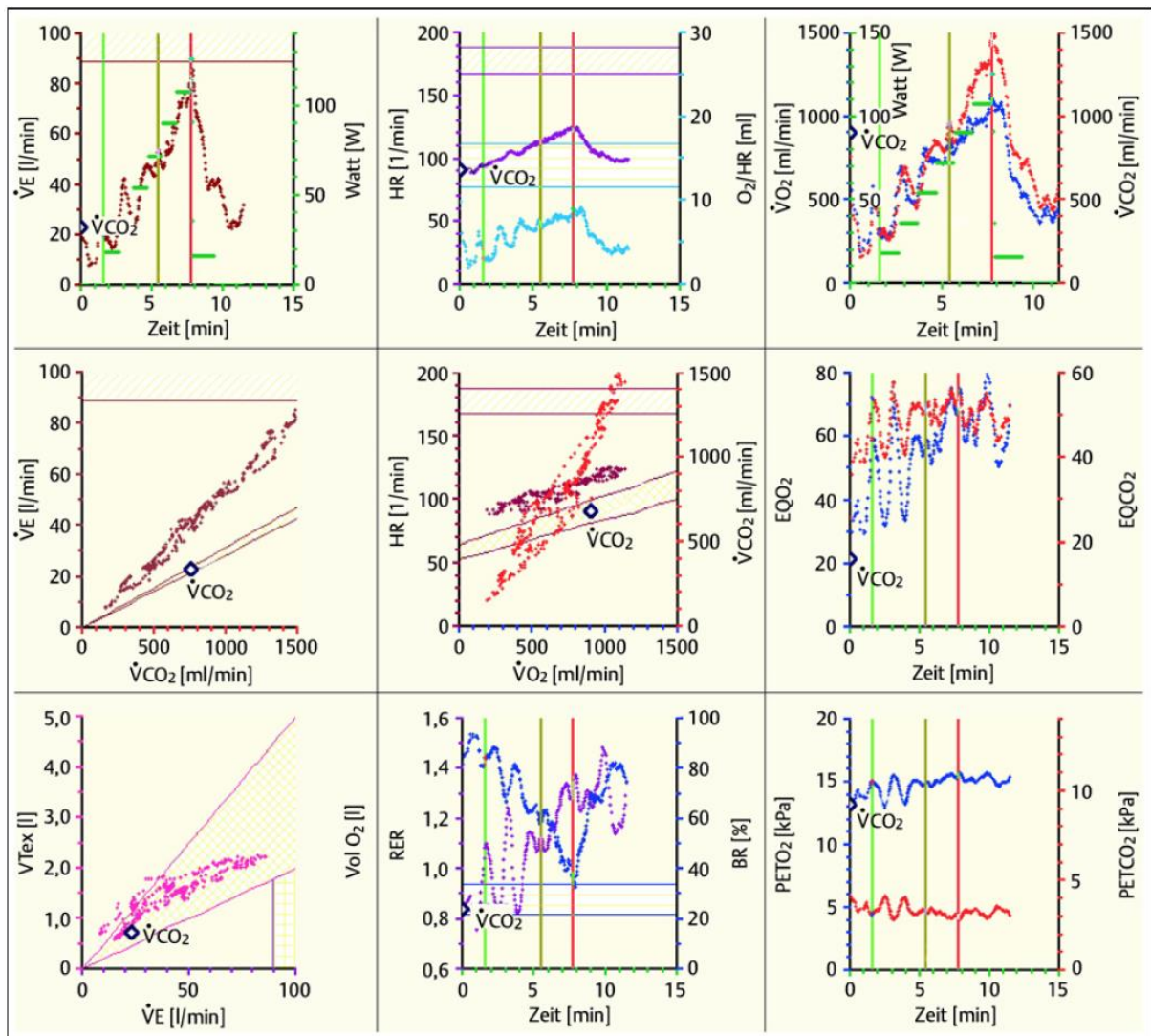


Abbildung 1: Neun-Felder-Tafel nach Wassermann (Kroidl 2010).

In Tafel eins kommt das Atemminutenvolumen leistungsabhängig zur Darstellung. Tafel zwei verdeutlicht den Zusammenhang zwischen Herzfrequenz, Sauerstoffpuls und Leistung. Tafel drei trägt die Sauerstoffaufnahme und Kohlenstoffdioxidabgabe gegenüber der Leistung auf. Tafel vier beschreibt das Atemminutenvolumen in Abhängigkeit zur Kohlenstoffdioxidabgabe. Tafel fünf korreliert die Kohlenstoffdioxidabgabe und die Herzfrequenz mit der Sauerstoffaufnahme. Tafel sechs stellt den Atemäquivalenten für Sauerstoff bzw. Kohlenstoffdioxid die Leistung gegenüber. Auf Tafel sieben ist das Atemzugvolumen gegen das Atemminutenvolumen aufgetragen. Tafel acht lässt das Verhalten des respiratorischen Quotienten unter steigender Leistung nachvollziehen. Die Abhängigkeit des endexpiratorischen Sauerstoff- bzw. Kohlendioxidgehalts lässt sich aus Tafel neun ablesen (Haas 2011).

## 4.0 Statistik

Das Vorgehen zur statistischen Überprüfung der Ergebnisse erfolgte gemäß der Empfehlung des Instituts für medizinische Statistik und Epidemiologie der Technischen Universität München. Zur Datenanalyse wurde das Statistik-Programm „SPSS Statistics 21“ der Firma IBM verwendet.

### 4.1 Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen hinsichtlich der Pulswellengeschwindigkeit, des Augmentationsindex und des zentralen Pulsdrucks

So wurde für die Überprüfung eines statistisch signifikanten Unterschiedes zwischen den verschiedenen Diagnosesubgruppen auf die Variablen der Gefäßsteifheit (PWV, AI, PD) zunächst die Verteilung der Variablen diagnosesubgruppenunabhängig anhand von Histogrammen grafisch dargestellt. Hinsichtlich der Variablen Pulswellengeschwindigkeit wurden an dieser Stelle für die grafische Darstellung im Histogramm nicht die absoluten Werte verwendet, sondern die Standard-deviation-score-(SDS-)Werte. Diese wurden mit der folgenden Formel berechnet:

$$SDS = \frac{\text{Messwert} - \text{Mittelwert}}{\text{Standardabweichung}}$$

Dies ermöglicht eine Aussage über die einzelnen Messwerte der Pulswellengeschwindigkeit in Bezug auf Mittelwert und Standardabweichung der Pulswellengeschwindigkeit.

Kamen die Histogramme mit der Verteilung einer Normalverteilung grafisch zur Deckung, so wurde aufgrund der hohen Fallzahl zur Prüfung oben genannter Unterschiede zunächst eine einfaktorielle Analysis of Variance (ANOVA) mit Post-Hoc-T-Test angewandt. Dies traf für alle Variablen der Gefäßsteifigkeit zu. Der T-Test ist relativ robust gegenüber kleinen Abweichungen von der Normalverteilung bei – wie hier vorliegend – hohen Fallzahlen, sodass auf eine Prüfung der Variablen auf Normalverteilung mit einem formalen Test (z. B. Kolmogorov-Smirnov) verzichtet wurde. Diese Tests reagieren stets sehr sensibel auf kleine Abweichungen von der Normalverteilung bei hohen Fallzahlen, auch wenn die Abweichungen nicht relevant sind.

### 4.2 Prüfung auf einen Zusammenhang zwischen den Frühmanifestationen der Atherosklerose und den kardiovaskulären Risikofaktoren

Zur Beantwortung der Frage nach einem Zusammenhang zwischen den Frühmanifestationen der Atherosklerose und den einzelnen atherosklerotischen Risikofaktoren, wurden nur die Risikofaktoren berücksichtigt, die mindestens zehnmal im Gesamtkollektiv auftraten. Eingeschlossen wurden die Risikofaktoren Hyperurikämie, arterielle Hypertone, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie und Adipositas. Bei nur neun Patienten mit Angabe von Nikotinkonsum und sechs Patienten mit der Diagnose Diabetes mellitus wäre die Aussagekraft darüber, ob ein statistisch signifikanter Zusammenhang zu den Frühmanifestationen besteht, aufgrund der geringen Fallzahl fraglich, sodass der Nikotinkonsum und das Vorliegen eines Diabetes mellitus als Risikofaktor nicht berücksichtigt wurden.

Konsequenterweise wurde bei der Prüfung der Variablen Pulswellengeschwindigkeit, Augmentationsindex und zentraler Pulsdruck auf einen Zusammenhang mit vaskulären Risikofaktoren der Korrelationskoeffizient nach Pearson für die stetigen Variablen Hyperurikämie, Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie verwendet, der ebenfalls von einer Normalverteilung der o. g. Variablen ausgeht. Um einen Zusammenhang zu den kategorialen

Variablen arterielle Hypertonie und Adipositas darzustellen, wurde der T-Test bei unabhängigen Stichproben durchgeführt.

#### **4.3 Prüfung auf einen Zusammenhang zwischen der Ruhesauerstoffsättigung und kardiovaskulären Risikofaktoren**

Das Histogramm der Variablen Ruhesauerstoffsättigung (Abb. 17) zeigt, dass diese Variable eindeutig nicht normalverteilt ist. Daher wurden für die Beantwortung dieser Frage die Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Spearman für die stetigen Variablen Hyperurikämie, Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie und der Mann-Whitney-U-Test für die kategorialen Variablen arterielle Hypertonie und Adipositas angewandt.

#### **4.4 Einfluss der Diagnose und des Risikoprofils auf die Leistungsfähigkeit in der Spiroergometrie und Assoziation der maximalen Sauerstoffaufnahme zu den Frühmanifestationen**

Aufgrund der grafischen Darstellung und der hohen Fallzahl kommen aus den oben genannten Gründen (s. Punkt 4.1) bei Berechnungen mit der Variablen  $\dot{V}O_2$  max. wiederum die ANOVA, der Korrelationskoeffizient nach Pearson und der T-Test bei unabhängigen Stichproben zur Anwendung. Um den Zusammenhang zwischen den Variablen PWV, AI und PD und der  $\dot{V}O_2$  max. zu berechnen, wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet.

## 5.0 Ergebnisse

### 5.1 Beschreibung des Gesamtkollektivs

Das Patientenkollektiv bestand insgesamt aus 188 Personen. Davon waren 89 Frauen und 99 Männer. Der Altersdurchschnitt betrug 33 Jahre. Der jüngste Patient war 12 Jahre alt, der älteste Patient war 74 Jahre alt. Unter den 188 Patienten fanden sich 22 Personen mit einer Ruhesauerstoffsättigung von unter 90%. Folglich hatten nur 12% der Probanden eine Zyanose. Die übrigen Patienten hatten unter Ruhebedingungen Werte von über 90% Sauerstoffsättigung im Blut.

### 5.2 Verteilung der Diagnosen der angeborenen Herzfehler

Die Patienten waren wegen der folgenden Hauptdiagnosen in kardiologischer Behandlung:

Am häufigsten waren der Atriumseptumdefekt (ASD) und die Transposition der großen Arterien (TGA) in je 26 Fällen (13,8%). Eine Fallot'sche Tetralogie (TOF) hatten 21 Patienten (11,2%). Bei 19 Patienten (10,1%) war eine Aortenisthmusstenose (CoA) vorhanden. 17 Patienten (9,0%) hatten eine Pulmonalatresie (PA). Bei 14 Personen (7,4%) wurde eine Aortenstenose (AS) nachgewiesen. Der Ventrikelseptumdefekt (VSD) und die Ebsteinanomalie (EBS) zeigten sich jeweils in 13 Fällen (6,9%). 12 Patienten (6,4%) wurden mit einer Atresie der Trikuspidalklappe (TA) geboren. Einen „double outlet“ des rechten Ventrikels (DORV) zeigten 7 Patienten (3,7%). Truncus arteriosus communis (TAC) und die angeborene Kardiomyopathie (CMP) war die Hauptdiagnose bei je 5 Patienten (2,7%). Wesentlich seltener zeigten sich die Krankheitsbilder des „double inlet“ des linken Ventrikels (DILV; 4 Patienten, 2,1%), sowie zu je zweimal (1,1% der Fälle) ein persistierendes Foramen ovale (PFO), eine Pulmonalstenose (PS) und eine Trikuspidalinsuffizienz (TI).

Abbildung 2 zeigt die absoluten und relativen Häufigkeiten der Fälle pro Diagnosegruppe:

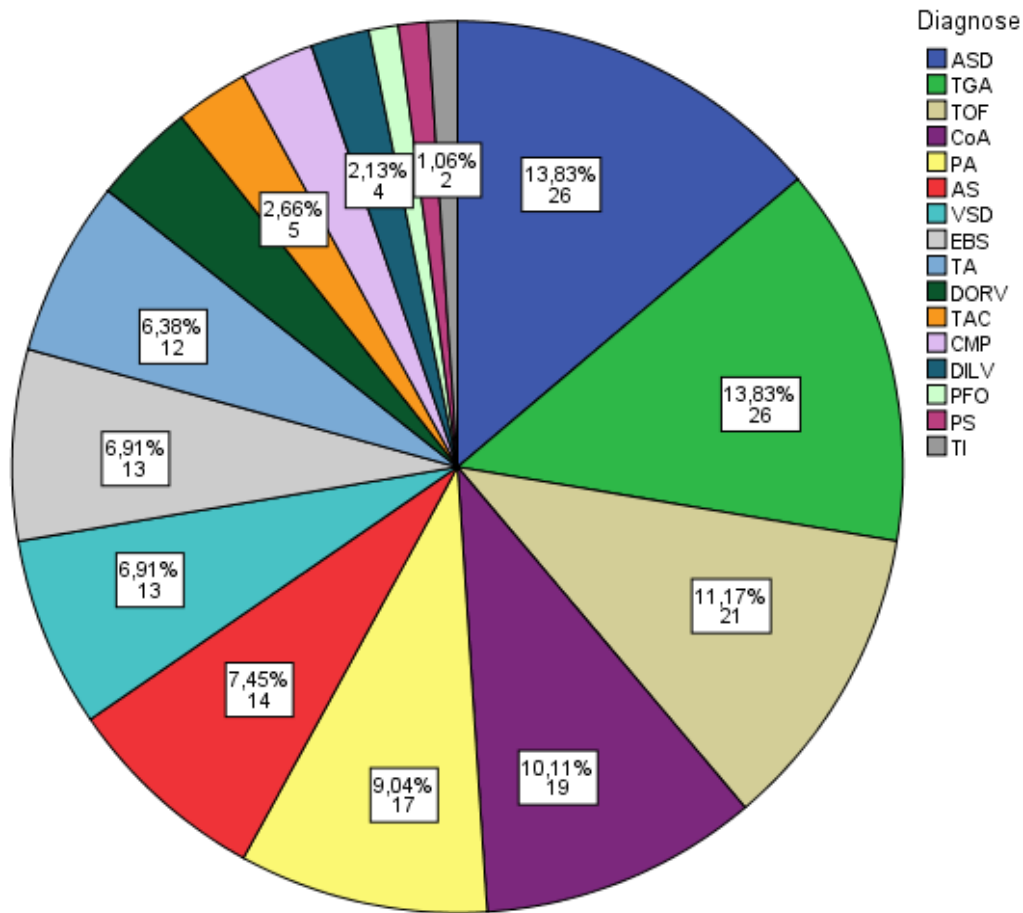


Abbildung 2: Verteilung der Diagnosen innerhalb des Kollektivs.

ASD = Atriumseptumdefekt, TGA = Transposition der großen Arterien, TOF = Fallot'sche Tetralogie, CoA = Aortenisthmusstenose, PA = Pulmonalatresie, AS = Aortenstenose, VSD = Ventrikelseptumdefekt, EBS = Ebsteinanomalie, TA = Trikuspidalatresie, DORV = „Double outlet“ des rechten Ventrikels, TAC = Truncus arteriosus communis, CMP = Cardiomyopathie, DILV = „Double inlet“ des linken Ventrikels, PFO = Persistierendes foramen ovale, PS = Pulmonalstenose, TI = Trikuspidalinsuffizienz.

### 5.3 Auftreten kardiovaskulärer Risikofaktoren

Wie sind die klassischen Risikofaktoren für die Atherosklerose innerhalb des Patientenkollektivs der Patienten mit angeborenem Herzfehler verteilt? Folgendes Verteilungsmuster der Risikofaktoren ließ sich im Gesamtkollektiv beobachten (s. Abb. 3): Die Hyperurikämie lag bei 43 Patienten vor (in 20,9% der Fälle). Der zweithäufigste Risikofaktor war (mit 19,4%) die arterielle Hypertonie bei 40 Patienten. Das Diagnosekriterium einer Hypercholesterinämie erfüllten 38 Personen (18,5% der Patienten). Gleich oft, zu je 35 mal (17%) waren die Patienten adipös oder litten an einer Hypertriglyceridämie. Selten fanden sich unter den Patienten Raucher (9 Patienten, 4,37%) oder Patienten mit der Nebendiagnose Diabetes mellitus (6 Personen, 2,91%).

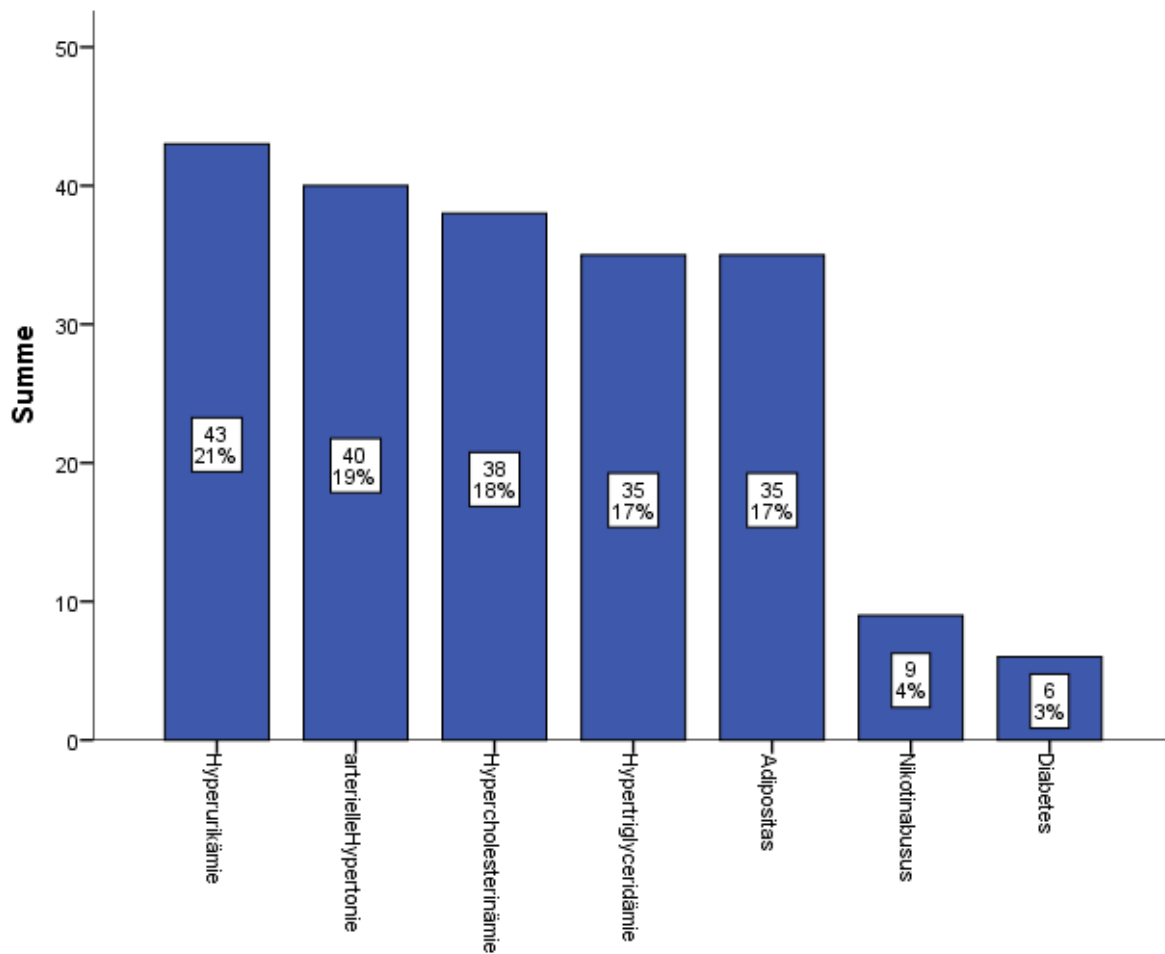


Abbildung 3: Verteilung der Risikofaktoren im Gesamtkollektiv.

Mit 45,7% hatten 86 Personen, das heißt beinahe die Hälfte des Gesamtkollektivs, keinen Risikofaktor für die Entwicklung einer Atherosklerose. Einen einzelnen Risikofaktor wiesen 40 Patienten (21,3%) auf. In 31 Fällen (16,5%) lagen zwei Risikofaktoren vor. 22 Patienten (11,7%) waren von drei Risikofaktoren betroffen, 7 Patienten (3,7%) von vier Risikofaktoren und 2 Patienten (1,1%) sogar von 5 Risikofaktoren (s. Abb. 4).

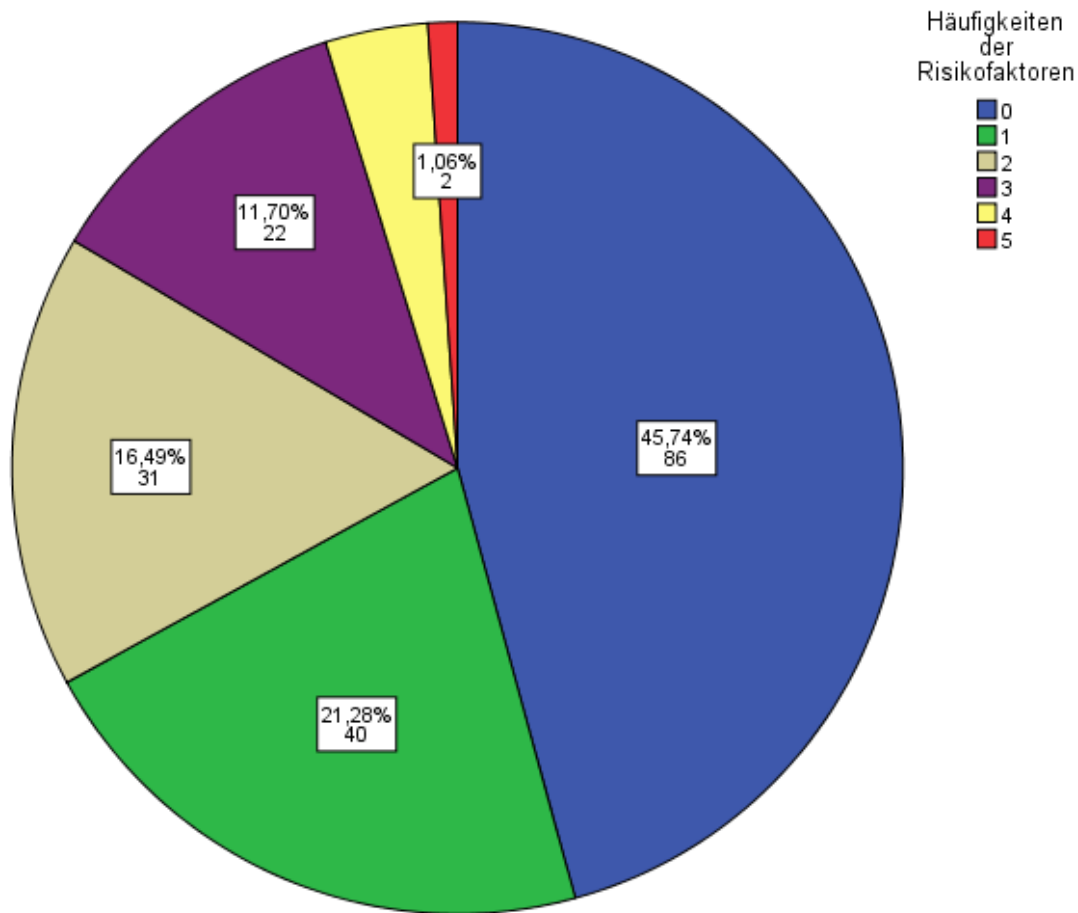


Abbildung 4: Auftreten der Risikofaktorkombinationen im Gesamtkollektiv.

Die Prozentzahlen geben die relativen Häufigkeiten der Risikofaktorkombinationen im Gesamtkollektiv wieder.



## 5.4 Zyanose und Diagnose

Innerhalb des untersuchten Kollektivs fanden sich 22 Patienten, deren Sauerstoffsättigung in Ruhe (RSpO<sub>2</sub>) unter 90% lag. Dies ist zwar ein kleines Kollektiv, allerdings lohnt es sich, diese Patienten gesondert zu betrachten. Bei 161 Patienten waren die Ruhesättigungen im Normbereich, bei fünf Patienten lag keine gültige Messung vor.

Abbildung 5 zeigt die Verteilung der Diagnosen innerhalb der Patientengruppe mit Zyanose.

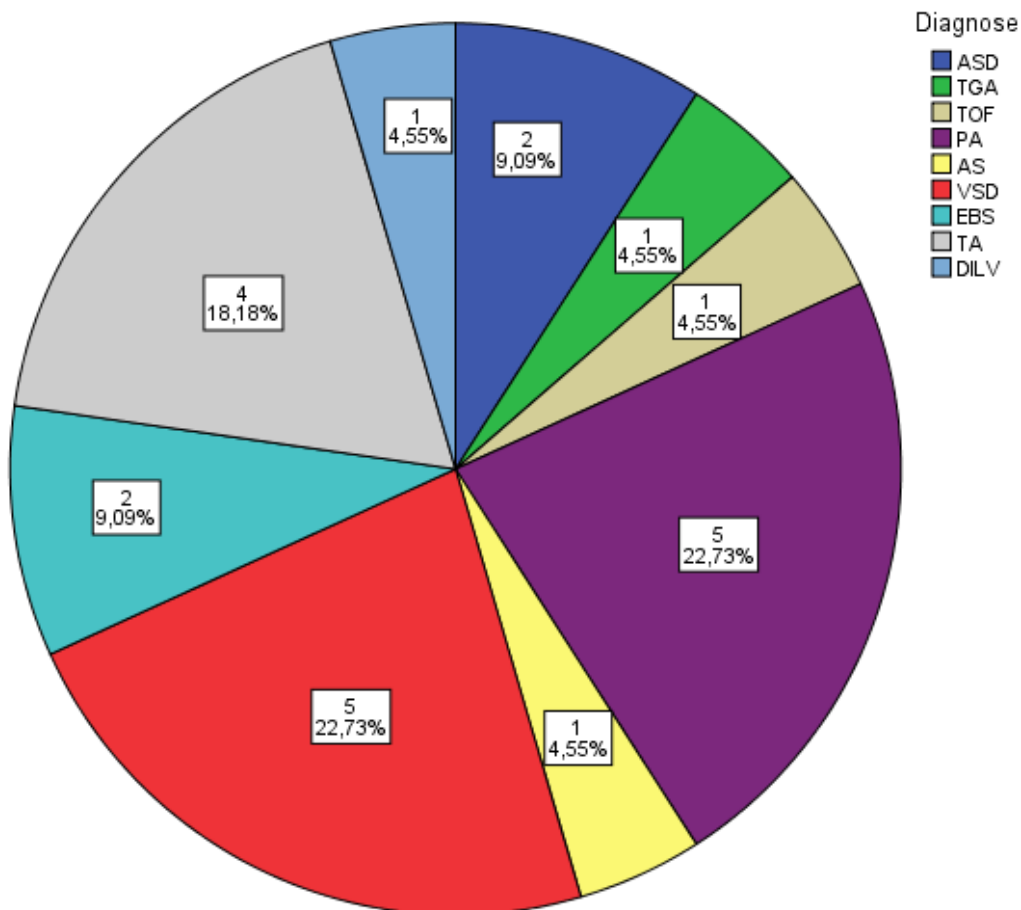


Abbildung 5: Diagnosehäufigkeiten bei Zyanose.

ASD = Atriumseptumdefekt, TGA = Transposition der großen Arterien, TOF = Fallot'sche Tetralogie, PA = Pulmonalatresie, AS = Aortenstenose, VSD = Ventrikelseptumdefekt, EBS = Ebsteinanomalie, TA = Trikuspidalatresie, DILV = „Double inlet“ des rechten Ventrikels.

Patienten mit VSD und PA waren die häufigsten Zyanotiker (22,7% der Fälle). Zu 18,1% waren Personen mit einer TA vertreten, gefolgt von Patienten mit EBS und ASD in je 9,0% der Fälle.

## 5.5 Beschreibung der Frühmanifestationen

Mit welcher Ausprägung zeigten sich Frühmanifestationen der Atherosklerose, das heißt die Erhöhung der Pulswellengeschwindigkeit, die Zunahme des Augmentationsindex und des zentralen Pulsdrucks innerhalb der Diagnosegruppen?

### 5.5.1 Diagnosespezifische Pulswellengeschwindigkeit

Die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) betrug durchschnittlich unter den 155 gültigen Messungen der Grundgesamtheit der Probanden  $6,6 \pm 1,53$  m/s. Der niedrigste Wert wurde mit 3,37 m/s gemessen. Der höchste Wert belief sich auf 11,87 m/s.

Betrachtet man das Histogramm der Standard-deviation-score-(SDS-)Werte der Pulswellengeschwindigkeit (siehe Abbildung 6), so zeigt dies keine großen Auffälligkeiten im Sinne einer Abweichung von der Normalverteilung.

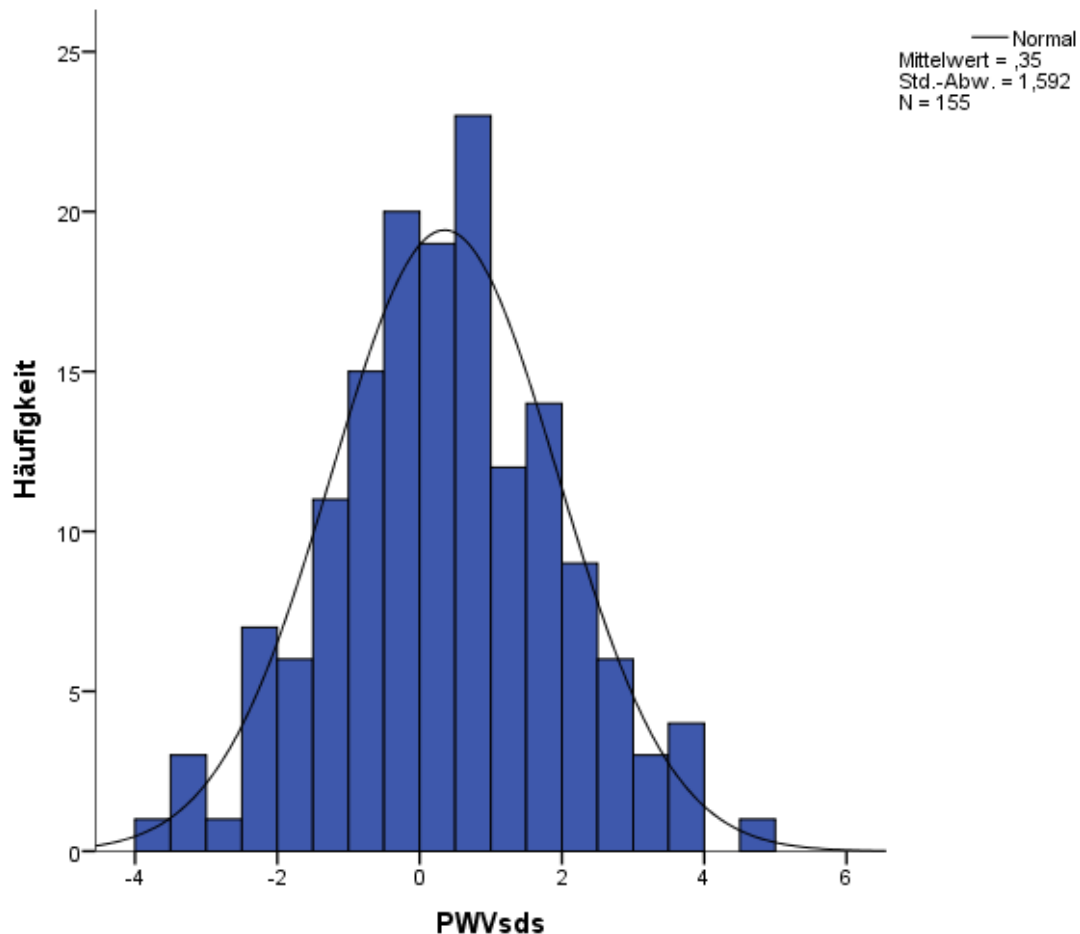


Abbildung 6: SDS-Werte der Pulswellengeschwindigkeit.

Unterscheiden sich die Diagnosegruppen hinsichtlich der Erhöhung der Pulswellengeschwindigkeit? Zunächst lässt sich beobachten, dass die Mittelwerte und die Messwerte der Variablen Pulswellengeschwindigkeit zwischen den einzelnen Diagnosegruppen variieren (Tab. 2/ Abb. 7). Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Mittelwerte in den Diagnosegruppen mit  $n \geq 10$  Patienten:

**Tabelle 2: Mittelwerte der Pulswellengeschwindigkeit in den Diagnosegruppen mit  $n \geq 10$  Patienten.**

Diagnose	Mittelwert PWV (m/s)
<b>ASD</b>	<b>7,62</b> +/- 1,47
EBS	7,26 +/- 2,01
TOF	6,97 +/- 1,80
PA	6,41 +/- 1,40
TGA	6,31 +/- 1,21
CoA	6,29 +/- 1,17
TA	6,02 +/- 1,15
<b>AS</b>	<b>6,02</b> +/- 0,91

ASD = Atriumseptumdefekt, EBS = Ebsteinanomalie, TOF = Fallot'sche Tetralogie, PA = Pulmonalatresie, TGA = Transposition der großen Arterien, CoA = Aortenisthmusstenose, TA = Trikuspidalatresie, AS = Aortenstenose.

Abbildung 7 stellt die Verteilung der Variablen Pulswellengeschwindigkeit über den Diagnosegruppen mit 10 oder mehr Patienten dar.

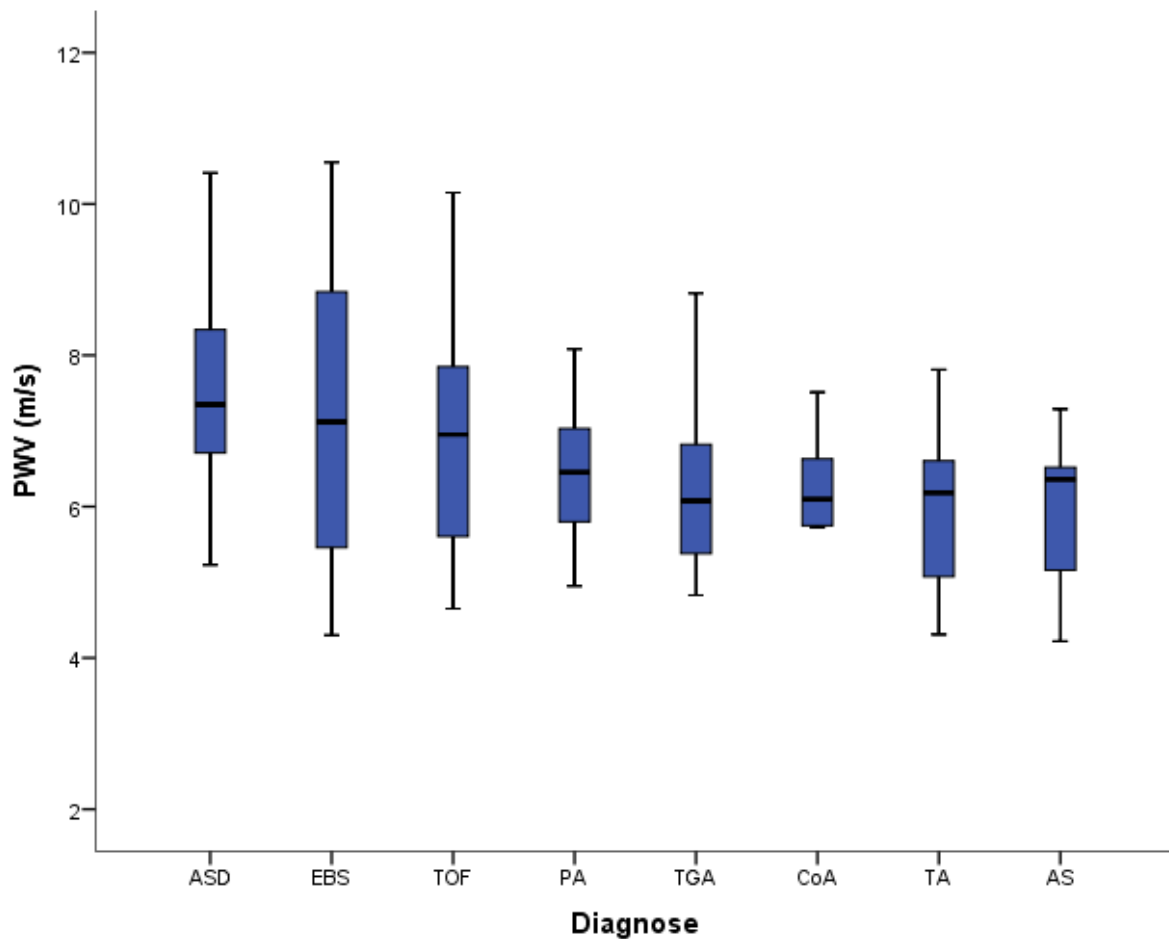


Abbildung 7: Boxplotdiagramme der PWV in den Diagnosegruppen mit  $n \geq 10$  Patienten.

ASD = Atriumseptumdefekt, EBS = Ebsteinanomalie, TOF = Fallot'sche Tetralogie, PA = Pulmonalatresie, TGA = Transposition der großen Arterien, CoA = Aortenisthmusstenose, TA = Trikuspidalatresie, AS = Aortenstenose.

Wie aus der Abbildung 7 ersichtlich, besteht ein Unterschied in den Diagnosesubgruppen bezüglich der gemessenen Werte für die Pulswellengeschwindigkeit. Mit welcher Ausprägung zeigt sich dieser Unterschied und ist er statistisch signifikant?

Mit einer Signifikanz von 0,01 in der einfaktorielle Analysis of Variance (ANOVA) ist davon auszugehen, dass die Verteilung der Variable Pulswellengeschwindigkeit über die Diagnosekategorien in den Patientengruppen mit mehr als 10 Patienten nicht gleich ist. Der anschließende Post-Hoc-Mehrfachvergleichstest belegte eine signifikante Mittelwertsdifferenz bezüglich der PWV in den Diagnosegruppen Atriumseptumdefekt (ASD: 7,62 m/s) und Aortenstenose (AS: 6,02 m/s), ( $p = 0,05$ ). Die mittlere Differenz beträgt 1,6 m/s. Zwischen den restlichen Diagnosegruppen bestand keine signifikante Mittelwertsdifferenz hinsichtlich der PWV.

### 5.5.2 Diagnosespezifischer Augmentationsindex

Wie zuvor beschrieben, gibt der Augmentationsindex (AI) die Erhöhung des zentralen Blutdrucks durch die reflektierte Pulswelle wieder. Innerhalb des Patientenkollektivs wurde von 164 Personen der Augmentationsindex gemessen. Der Mittelwert der Messung betrug 17,09 +/- 9,18. Das Histogramm des Augmentationsindexes (siehe Abb. 8) zeigt keine Auffälligkeiten im Sinne einer Abweichung von der Normalverteilung.

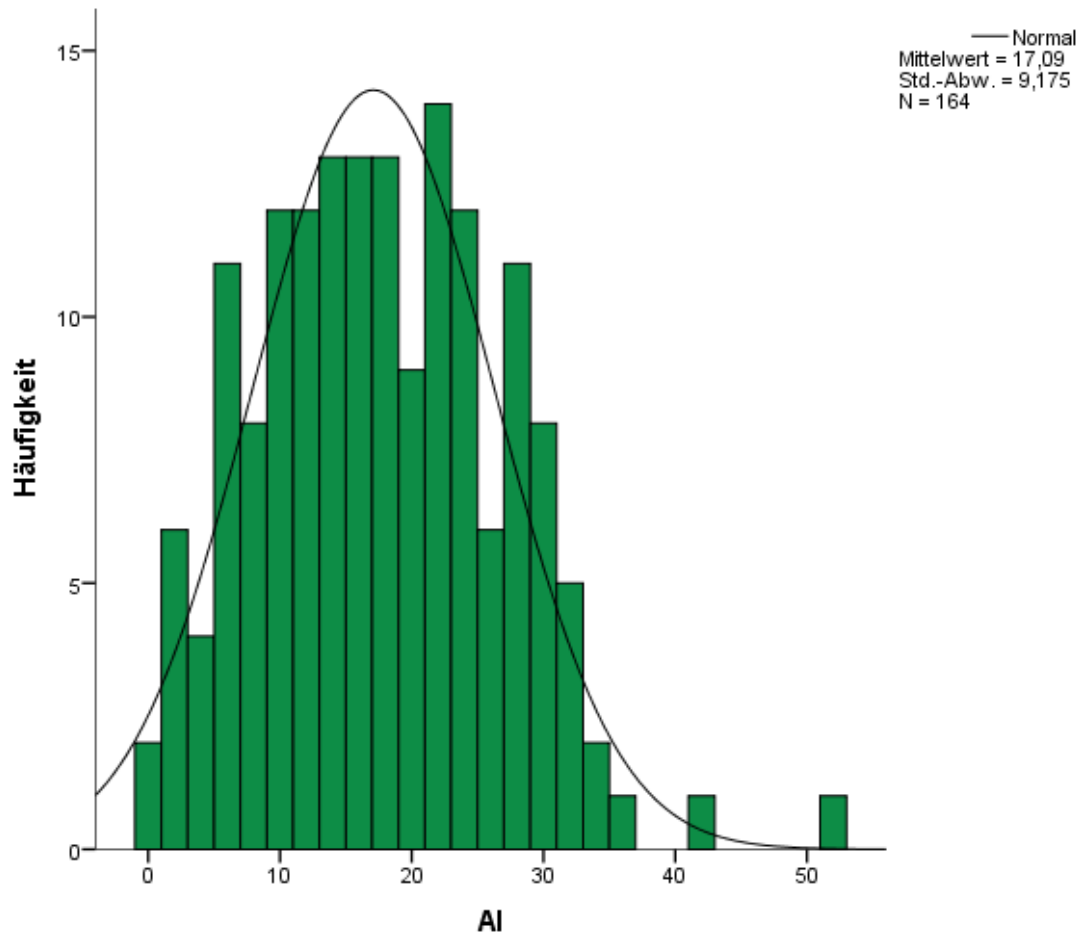


Abbildung 8: Histogramm der Variablen Augmentationsindex.

In der tabellarischen Auflistung (Tab. 3) und der grafischen Darstellung (Abb. 9) der Mittelwerte des Augmentationsindex lassen sich Unterschiede zwischen den einzelnen Diagnosegruppen erkennen.

Es besteht jedoch keine statistisch signifikante Differenz bei der Überprüfung mittels einfaktorieller ANOVA.

**Tabelle 3: Mittelwerte des Augmentationsindex in den Diagnosegruppen mit n ≥ 10 Patienten.**

Tabelle 3: Diagnose	Mittelwert AI
ASD	16,6 +/- 10,08
EBS	19,8 +/- 5,35
TOF	18,05 +/- 9,57
PA	17,59 +/- 8,84
TGA	18,78 +/- 7,94
CoA	11,76 +/- 6,53
TA	20,55 +/- 12,82
AS	17,15 +/- 11,87

ASD = Atriumseptumdefekt, EBS = Ebsteinanomalie, TOF = Fallot'sche Tetralogie, PA = Pulmonalatresie, TGA = Transposition der großen Arterien, CoA = Aortenisthmusstenose, TA = Trikuspidalatresie, AS = Aortenstenose.

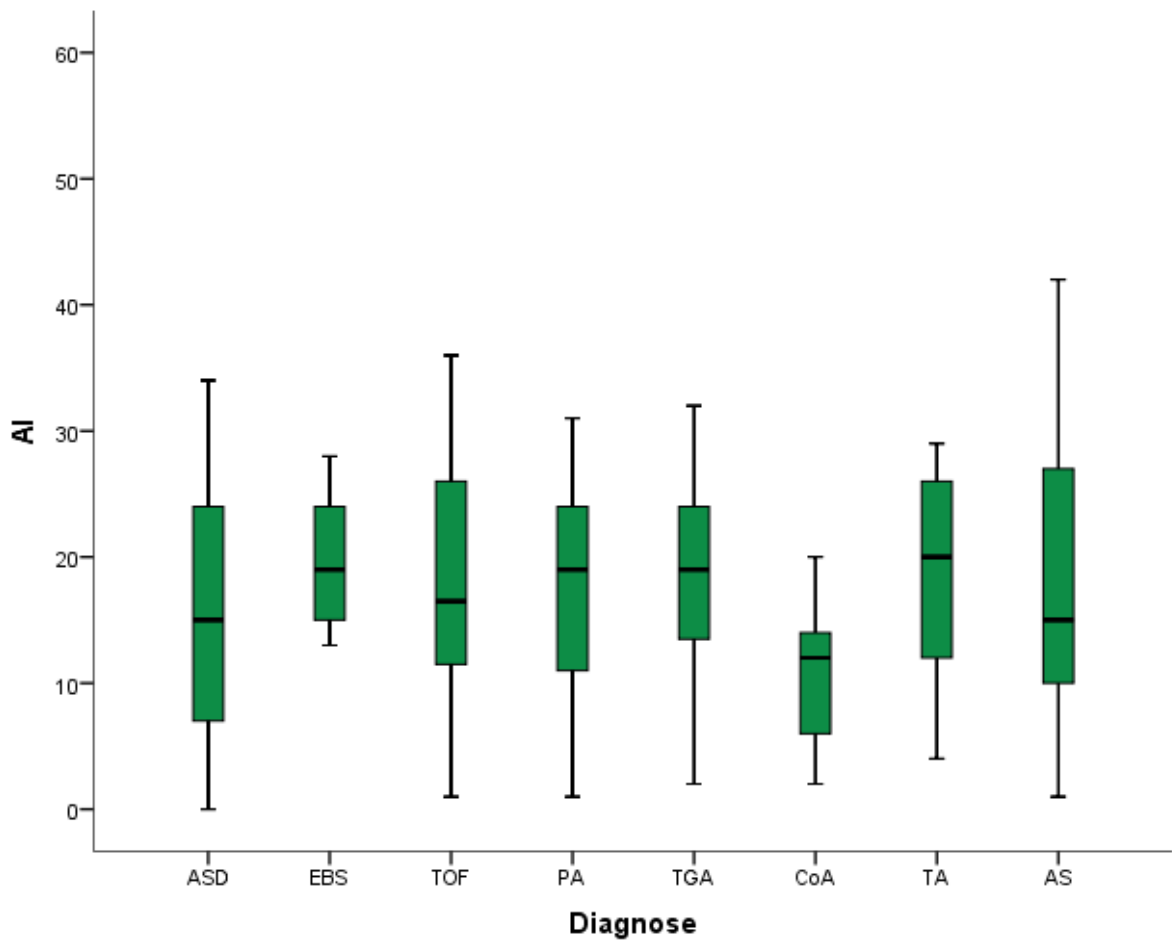


Abbildung 9: Boxplotdiagramme des AI in den Diagnosegruppen mit  $n \geq 10$  Patienten.

ASD = Atriumseptumdefekt, EBS = Ebsteinanomalie, TOF = Fallot'sche Tetralogie, PA = Pulmonalatresie, TGA = Transposition der großen Arterien, CoA = Aortenisthmusstenose, TA = Trikuspidalatresie, AS = Aortenstenose.

### 5.5.3 Diagnosespezifischer Zentraler Pulsdruck

Der zentrale Pulsdruck (PD) konnte innerhalb des Gesamtkollektivs bei 163 Patienten gültig gemessen werden. Er betrug im Mittel  $56,79 \pm 11,13$  mmHg. Abbildung 10 stellt das Histogramm der Variablen zentraler Pulsdruck ohne größere Abweichungen von der Normalverteilung dar.

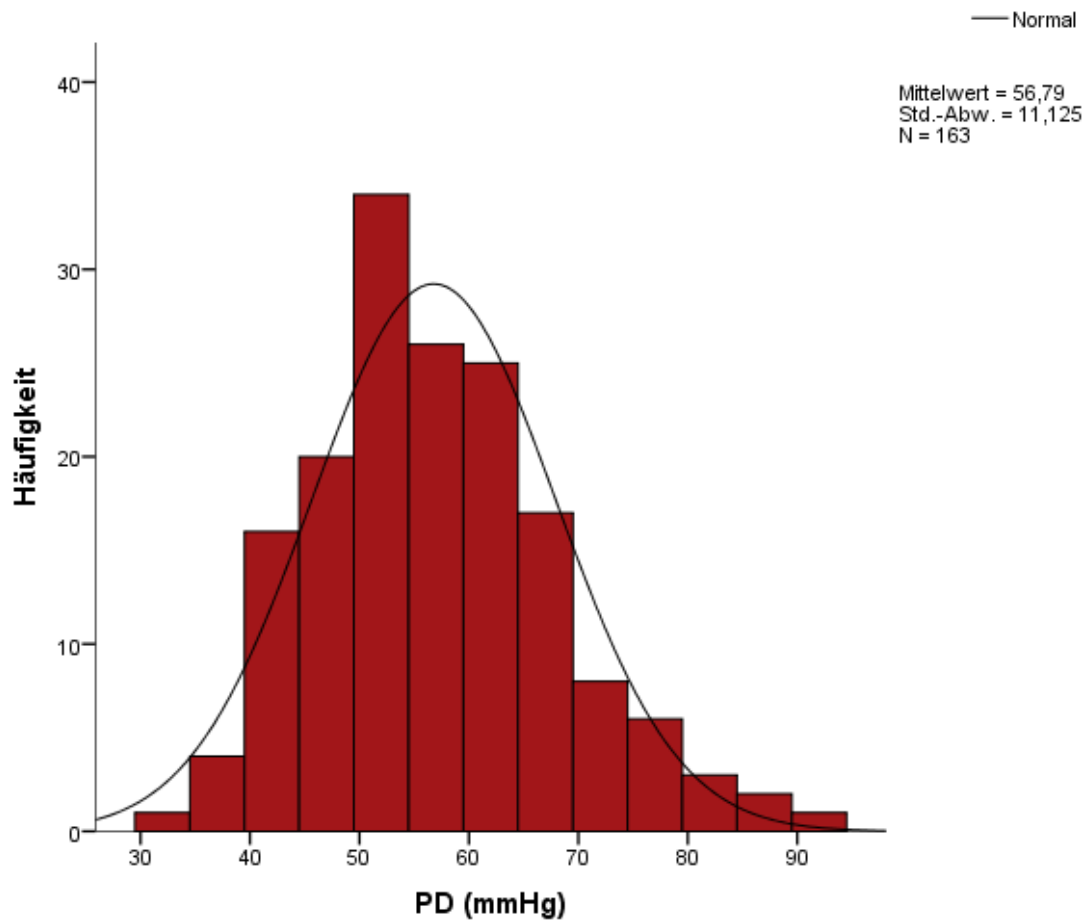


Abbildung 10: Histogramm der Variablen zentraler Pulsdruck.

Die Mittelwerte des zentralen Pulsdrucks in den jeweiligen Diagnoseuntergruppen mit zehn Patienten oder mehr beliefen sich auf folgende Werte (Tab. 4):

Tabelle 4: Mittelwerte des PD in den Diagnosegruppen mit  $n \geq 10$  Patienten.

Diagnose	Mittelwert PD (mmHg)
ASD	57,35 +/- 12,93
EBS	57,50 +/- 10,90
TOF	56,60 +/- 9,64
PA	60,12 +/- 11,9
<b>TGA</b>	<b>54,55 +/- 8,34</b>
<b>CoA</b>	<b>66,53 +/- 10,45</b>
<b>TA</b>	<b>53,36 +/- 7,76</b>
AS	53,38 +/- 10,33

ASD = Atriumseptumdefekt, EBS = Ebsteinanomalie, TOF = Fallot'sche Tetralogie, PA = Pulmonalatresie, TGA = Transposition der großen Arterien, CoA = Aortenisthmusstenose, TA = Trikuspidalatresie, AS = Aortenstenose.



Abbildung 11 zeigt die unterschiedlichen Messwerte für den zentralen Pulsdruck zwischen den Diagnosegruppen.

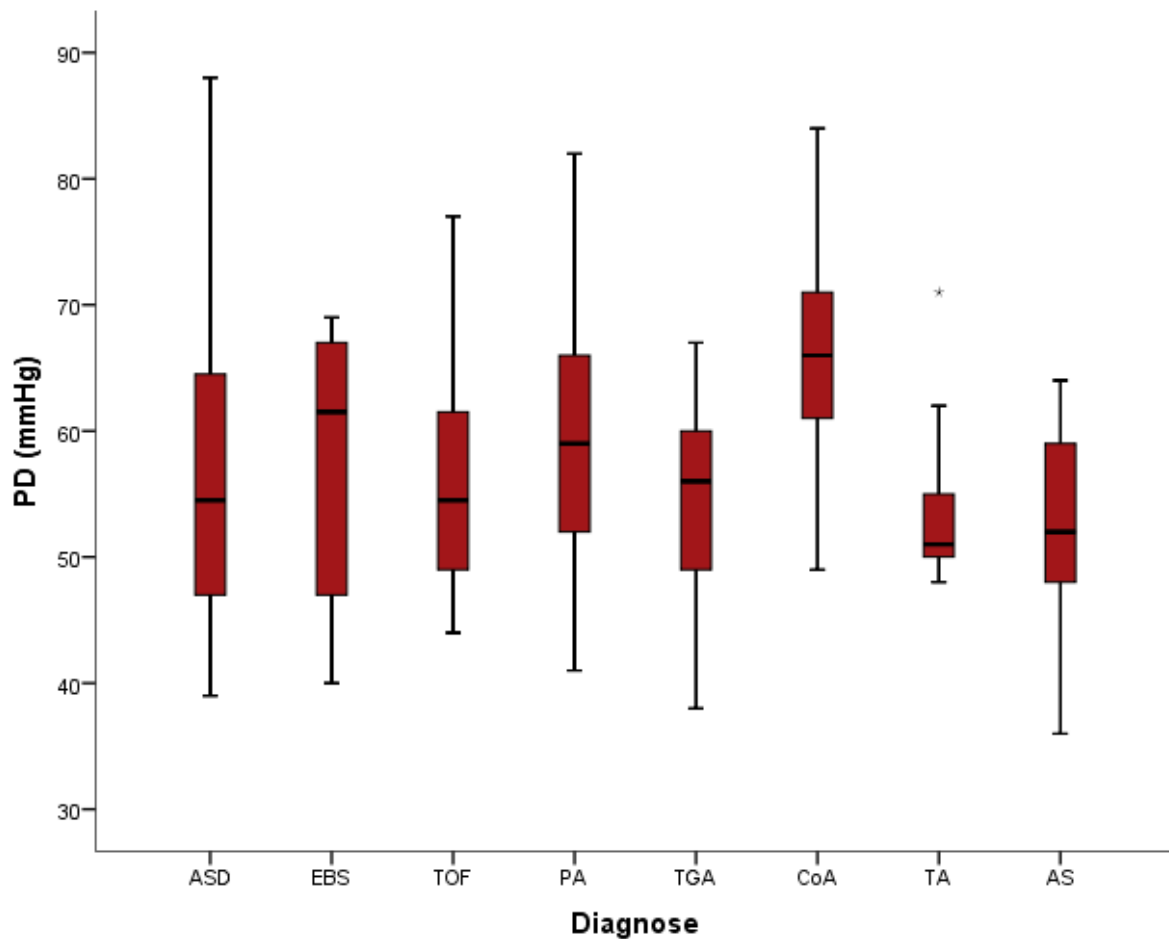


Abbildung 11: Verteilung der Variablen PD bei  $n \geq 10$  Patienten.

ASD = Atriumseptumdefekt, EBS = Ebsteinanomalie, TOF = Fallot'sche Tetralogie, PA = Pulmonalatresie, TGA = Transposition der großen Arterien, CoA = Aortenisthmusstenose, TA = Trikuspidalatresie, AS = Aortenstenose.

Die beobachteten Mittelwertsdifferenzen zwischen den Diagnosegruppen ließen sich durch die ANOVA als statistisch signifikant belegen: Mit einem Signifikanzniveau von  $p = 0,01$  besteht ein Unterschied zwischen den Diagnosegruppen hinsichtlich des gemessenen Pulsdrucks. Im folgenden Post-Hoc-T-Test ließ sich die signifikante Mittelwertsdifferenz ( $p = 0,05$ ) für die Diagnosegruppen TGA und CoA, sowie für die Diagnosen TA und CoA verifizieren. Die CoA ging im Mittel mit einer Pulsdruckerhöhung um jeweils 11,98 mmHg gegenüber der TGA und einer Erhöhung um 13,17 mmHg gegenüber der TA einher.

## 5.6 Darstellung der Frühmanifestationen in Abhängigkeit zu den Risikofaktoren

Schlägt sich die Exposition gegenüber kardiovaskulären Risikofaktoren im Sinne einer Steigerung der Gefäßsteifigkeit, gemessen an der Pulswellengeschwindigkeit, dem Augmentationsindex und dem zentralen Pulsdruck, nieder?

### 5.6.1 Pulswellengeschwindigkeit und Risikofaktoren

Bezüglich des Einflusses atherosklerotischer Risikofaktoren auf die Pulswellengeschwindigkeit lässt sich folgendes feststellen: Es besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Pulswellengeschwindigkeit, den Cholesterinwerten und den Triglyceridwerten. Zur arteriellen Hypertonie lässt sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang nachweisen. Im Mittel ist die Pulswellengeschwindigkeit der Patienten mit arterieller Hypertonie um 0,76 m/s höher (7,25 vs. 6,49 m/s bei Patienten mit vs. ohne Hypertonie).

Wie aus Tabelle 5 ersichtlich, ist die Korrelation zu den Cholesterinwerten mittelstark und die Korrelation zu den Triglyceridwerten schwach.

Tabelle 5: Zusammenhang zwischen PWV und den Risikofaktoren.

Risikofaktor	Test	P-Wert	Korrelations-Koeffizient
Hyperurikämie	Korrelation nach Pearson	$p = 0,087$	$r = 0,141$
<b>Hypercholesterinämie</b>	Korrelation nach Pearson	<b><math>p \leq 0,005^*</math></b>	$r = 0,35$
<b>Hypertriglyceridämie</b>	Korrelation nach Pearson	<b><math>p = 0,036^*</math></b>	$r = 0,171$
<b>Arterielle Hypertonie</b>	T - Test (unabhängig)	<b><math>p = 0,015^*</math></b>	-
Adipositas	T - Test (unabhängig)	$p = 0,80$	-

\* die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Abbildung 12 gibt den Zusammenhang der Variablen Pulswellengeschwindigkeit und Cholesterin grafisch wieder.

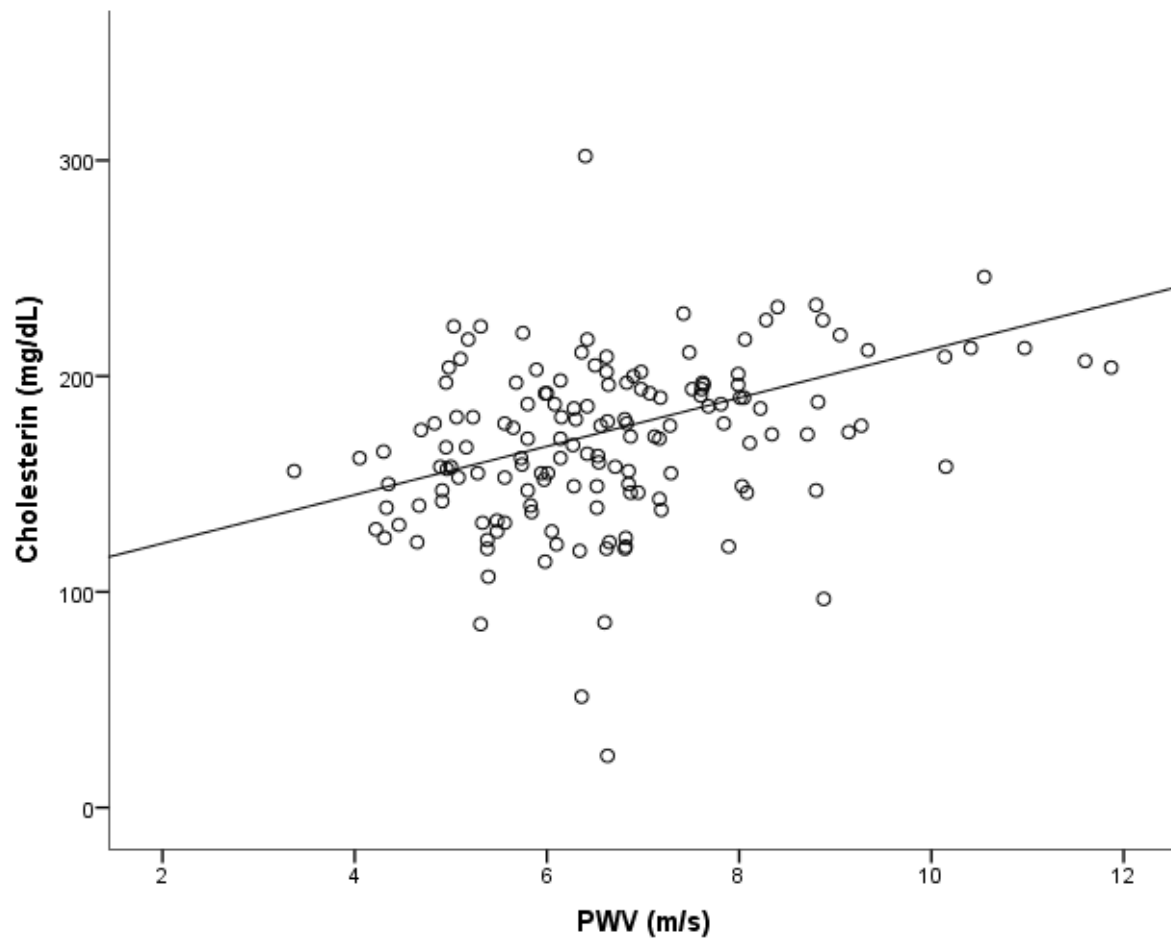


Abbildung 12: Streu-Punkt-Diagramm der PWV und der Cholesterinwerte.

Korrelation nach Pearson,  $n = 151$ ,  $r = 0,35$ ,  $p \leq 0,005$ .

Abbildung 13 verbildlicht den Zusammenhang zwischen den Messwerten der Pulswellengeschwindigkeit und den Triglyceriden.

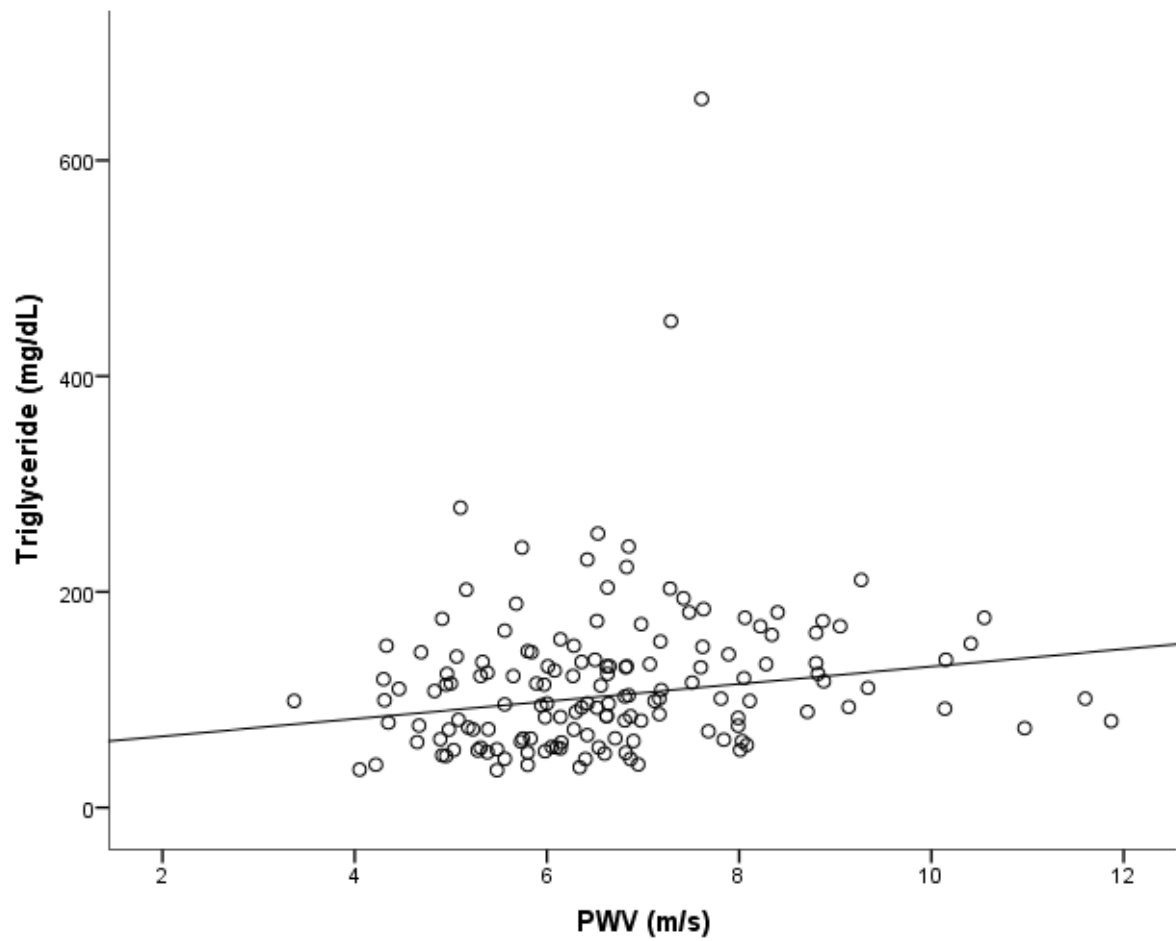


Abbildung 13: Streu-Punkt-Diagramm der PWV und der Triglyceride.

Korrelation nach Pearson,  $n = 151$ ,  $r = 0,171$ ,  $p = 0,036$ .

Abbildung 14 zeigt die unterschiedlichen Messwerte der PWV bei Patienten ohne und mit arterieller Hypertonie.

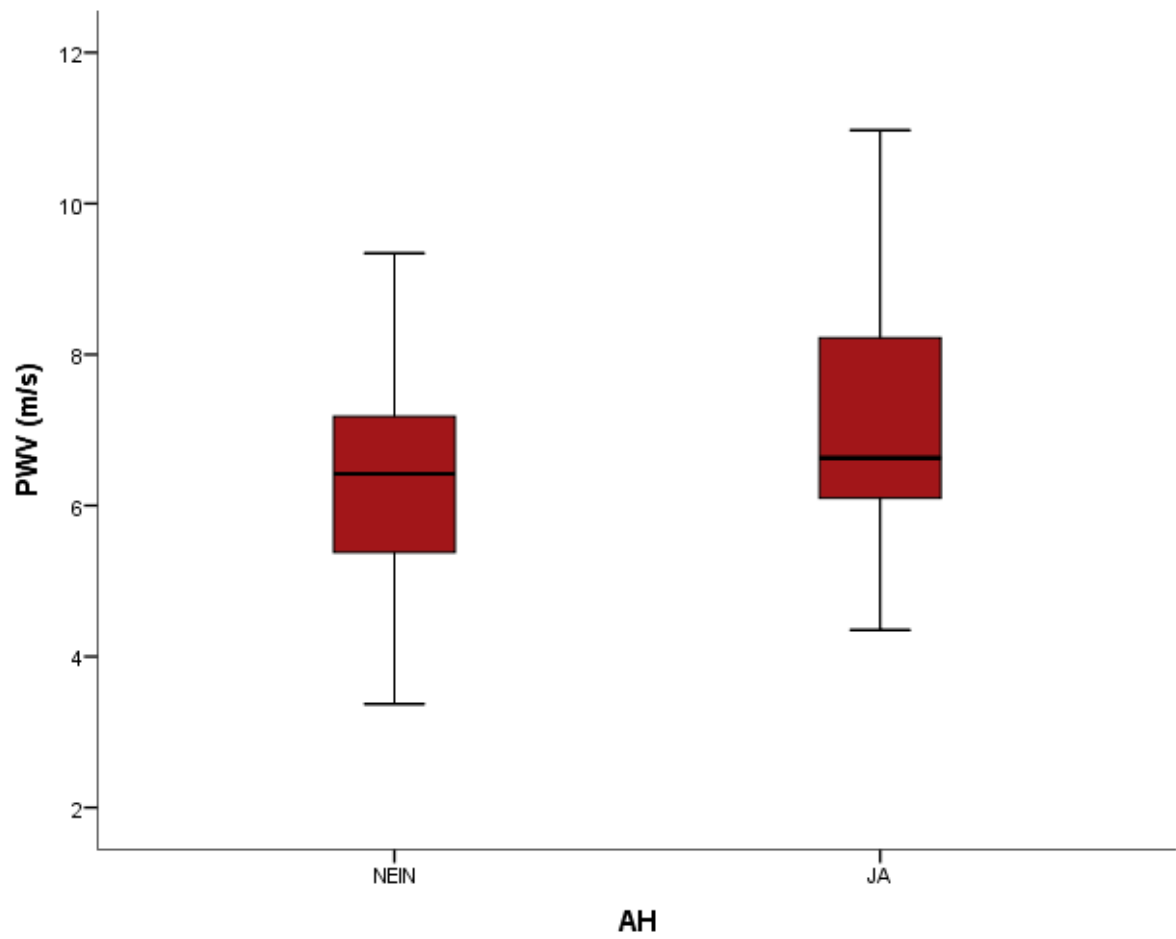


Abbildung 14: Boxplotdiagramm der PWV über die Kategorien der Variablen arterielle Hypertonie (AH).

T-Test (unabhängig),  $n = 125$ ,  $p = 0,015$ .

### 5.6.2 Augmentationsindex und Risikofaktoren

Für den Augmentationsindex lässt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zu den atherosklerotischen Risikofaktoren aufzeigen. Tabelle 6 enthält die Ergebnisse der Berechnung der Korrelationskoeffizienten für den AI und die Laborwerte, sowie das Ergebnis des T-Tests, um einen Zusammenhang der Variablen mit der arteriellen Hypertonie und mit der Adipositas zu überprüfen.

Tabelle 6: Zusammenhang zwischen AI und den Risikofaktoren.

Risikofaktor	Test	P-Wert	Korrelations-Koeffizient
Hyperurikämie	Korrelation nach Pearson	p = 0,214	r = 0,100
Hypercholesterinämie	Korrelation nach Pearson	p = 0,103	r = 0,130
Hypertriglyceridämie	Korrelation nach Pearson	p = 0,414	r = 0,065
Arterielle Hypertonie	T-Test (unabhängig)	p = 0,919	-
Adipositas	T-Test (unabhängig)	p = 0,529	-

### 5.6.3 Zentraler Pulsdruck und Risikofaktoren

Bezüglich des zentralen Pulsdrucks lassen sich folgende Aussagen treffen (Tab. 7): Bei den Harnsäurewerten lässt sich ein signifikanter Zusammenhang nachweisen. Die Korrelation ist negativ und schwach ausgeprägt. Niedrige Harnsäurewerte gehen mit einer Erhöhung des zentralen Pulsdrucks in diesem Kollektiv einher (Abb. 15). Dass der zentrale Pulsdruck zum Auftreten des Risikofaktors arterielle Hypertonie eine Assoziation zeigt, wird in Abbildung 16 deutlich. Rechnerisch konnte dies mit einem P-Wert von  $\leq 0,001$  gezeigt werden. Der Mittelwert der Patienten mit Hypertonie war um 8,77 mmHg höher als der Mittelwert der Patienten ohne Hypertonie (63,44 vs. 54,67 mmHg).

Zu den übrigen Risikofaktoren bestand kein Zusammenhang.

**Tabelle 7: Zusammenhang zwischen PD und den Risikofaktoren.**

Risikofaktor	Test	P-Wert	Korrelations-Koeffizient
Hyperurikämie	Korrelation nach Pearson	$p = 0,005^*$	$r = - 0,224$
Hypercholesterinämie	Korrelation nach Pearson	$p = 0,227$	$r = 0,096$
Hypertriglyceridämie	Korrelation nach Pearson	$p = 0,630$	$r = 0,38$
Arterielle Hypertonie	T-Test (unabhängig)	$p \leq 0,001^*$	-
Adipositas	T-Test (unabhängig)	$p = 0,541$	-

\* die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

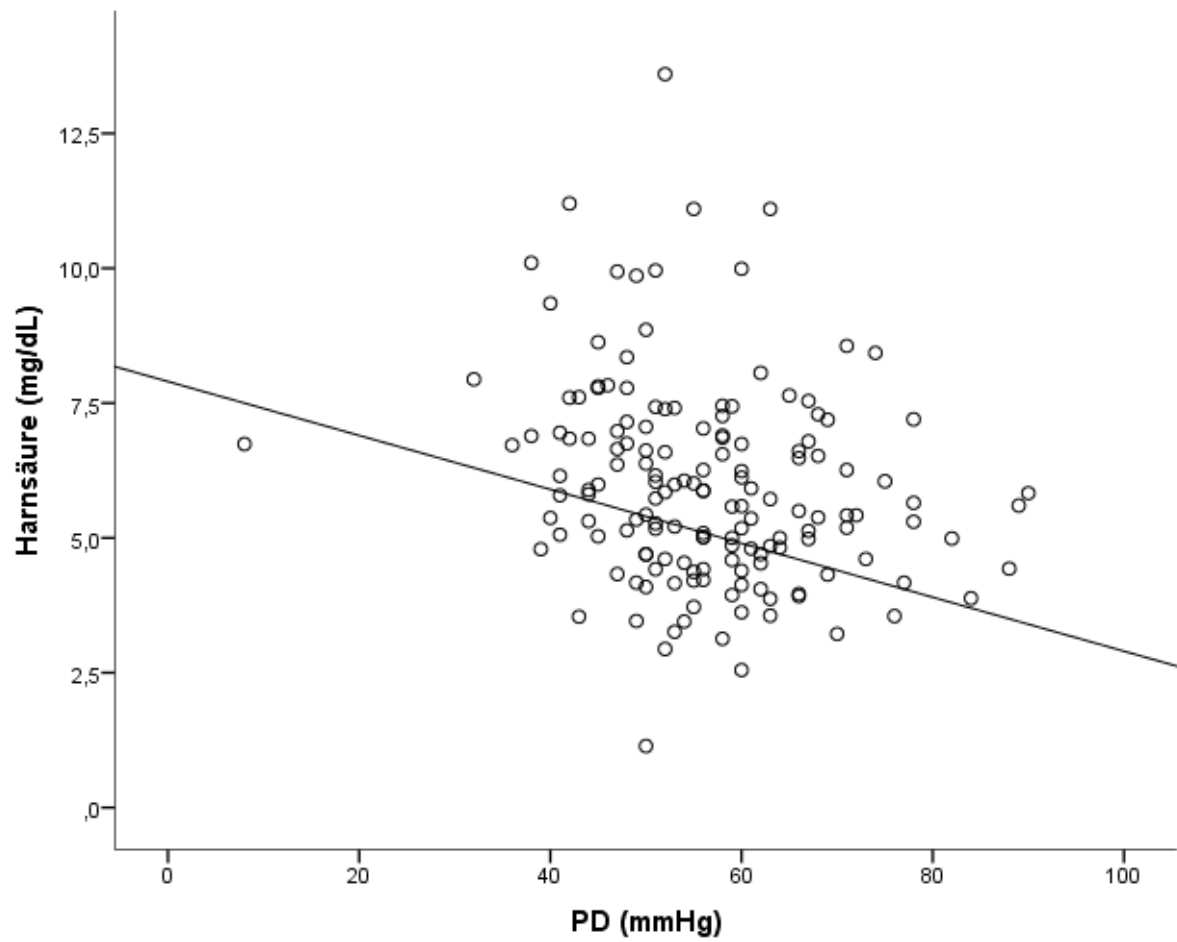


Abbildung 15: Streu-Punkt-Diagramm des PD und der Harnsäurewerte.

Korrelation nach Pearson,  $n = 156$  ,  $r = -0,224$  ,  $p = 0,005$ .



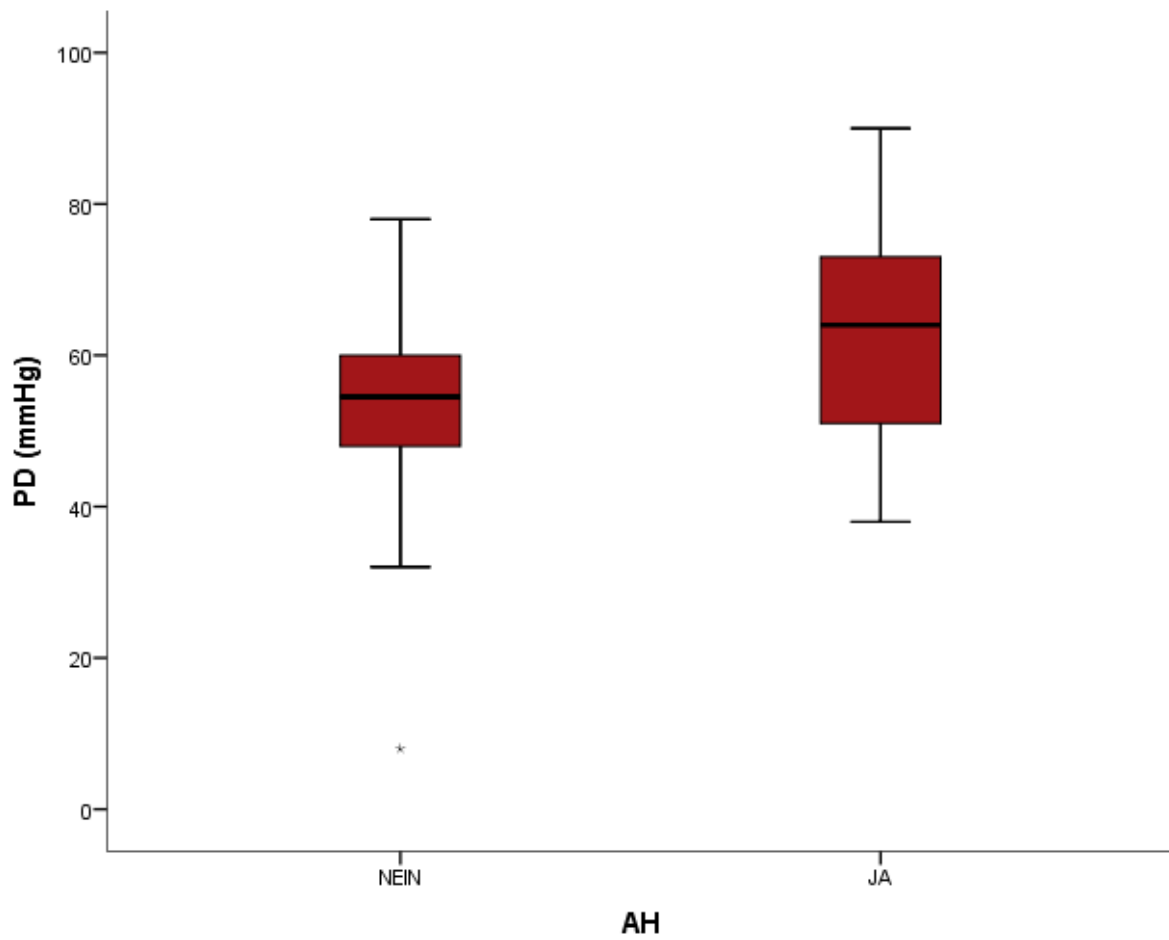


Abbildung 16: Boxplotdiagramm des PD über die Kategorien der Variablen arterielle Hypertonie.

T-Test (unabhängig),  $n = 130$ ,  $p \leq 0,001$ .

## 5.7 Ruhesauerstoffsättigung

Abbildung 17 zeigt das Histogramm der Variablen Ruhesauerstoffsättigung. Daraus ist deutlich ersichtlich, dass im Falle dieser Variablen nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann.

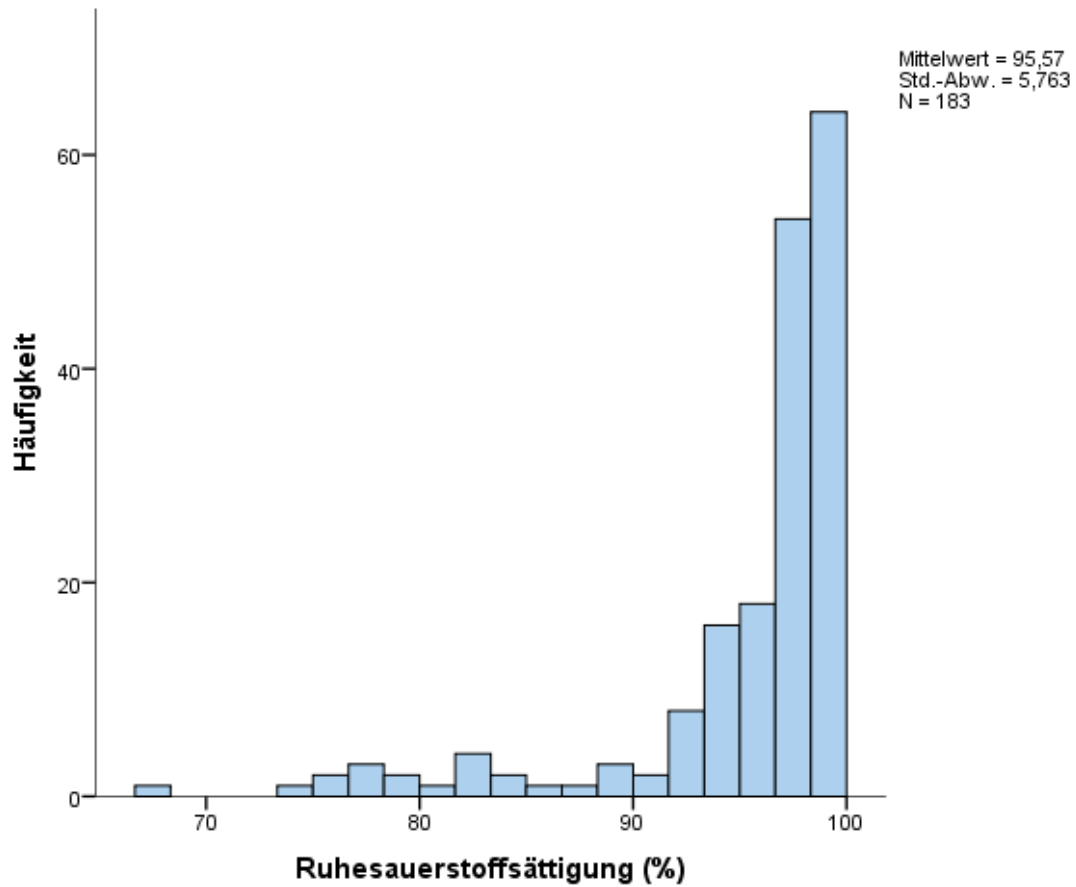


Abbildung 17: Histogramm der Variablen Ruhesauerstoffsättigung.

Bei Prüfung auf Korrelation zwischen der Ruhesauerstoffsättigung und den Risikofaktoren nach Spearman ergab sich ein schwacher und negativer Zusammenhang zwischen der Ruhesauerstoffsättigung und den Harnsäurewerten der Patienten (s. Abb. 18). Geringe Werte der Ruhesauerstoffsättigung gehen mit einer leichten Erhöhung der Harnsäurewerte einher.

Die Ruhesauerstoffsättigung ist zudem über die Kategorien der Variablen Adipositas nicht gleich verteilt. Abbildung 19 zeigt, dass adipöse Patienten im Schnitt eine geringere Ruhesauerstoffsättigung aufwiesen.

Zu den übrigen Risikofaktoren konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. Tabelle 8 gibt die Ergebnisse der Berechnungen wieder.

**Tabelle 8: Zusammenhang zwischen der Ruhesauerstoffsättigung und den Risikofaktoren.**

Risikofaktor	Test	P-Wert	Korrelations-Koeffizient
Hyperurikämie	Korrelation nach Spearman	$p = 0,001^*$	$r = - 0,242$
Hypercholesterinämie	Korrelation nach Spearman	$p = 0,475$	$r = 0,054$
Hypertriglyceridämie	Korrelation nach Spearman	$p = 0,138$	$r = - 0,112$
Arterielle Hypertonie	Mann-Whitney-U-Test	$p = 0,227$	-
Adipositas	Mann-Whitney-U-Test	$p = 0,046^*$	-

\* die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

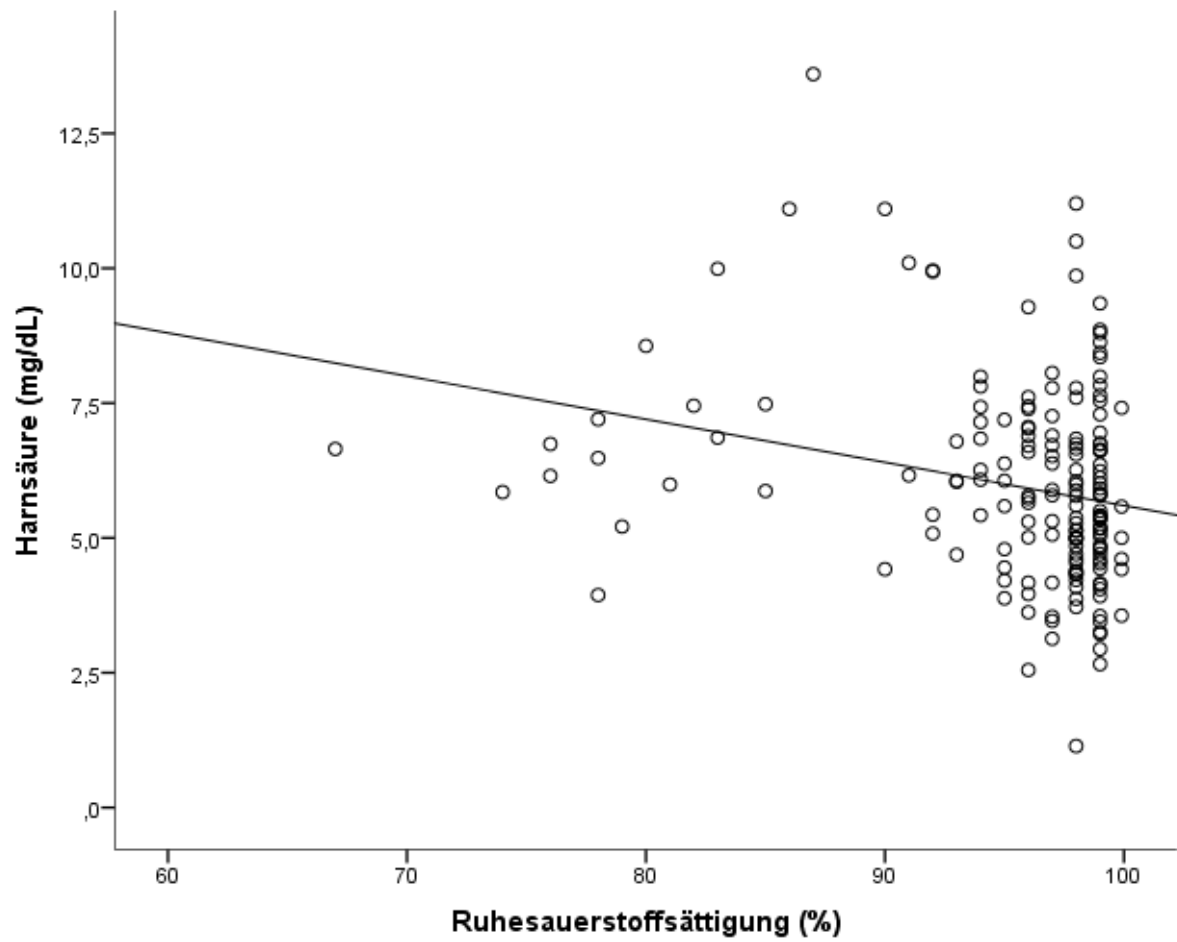


Abbildung 18: Streu-Punkt-Diagramm der Ruhesauerstoffsättigung und der Harnsäurewerte.

Korrelation nach Spearman,  $n = 173$ ,  $r = -0,242$ ,  $p = 0,001$

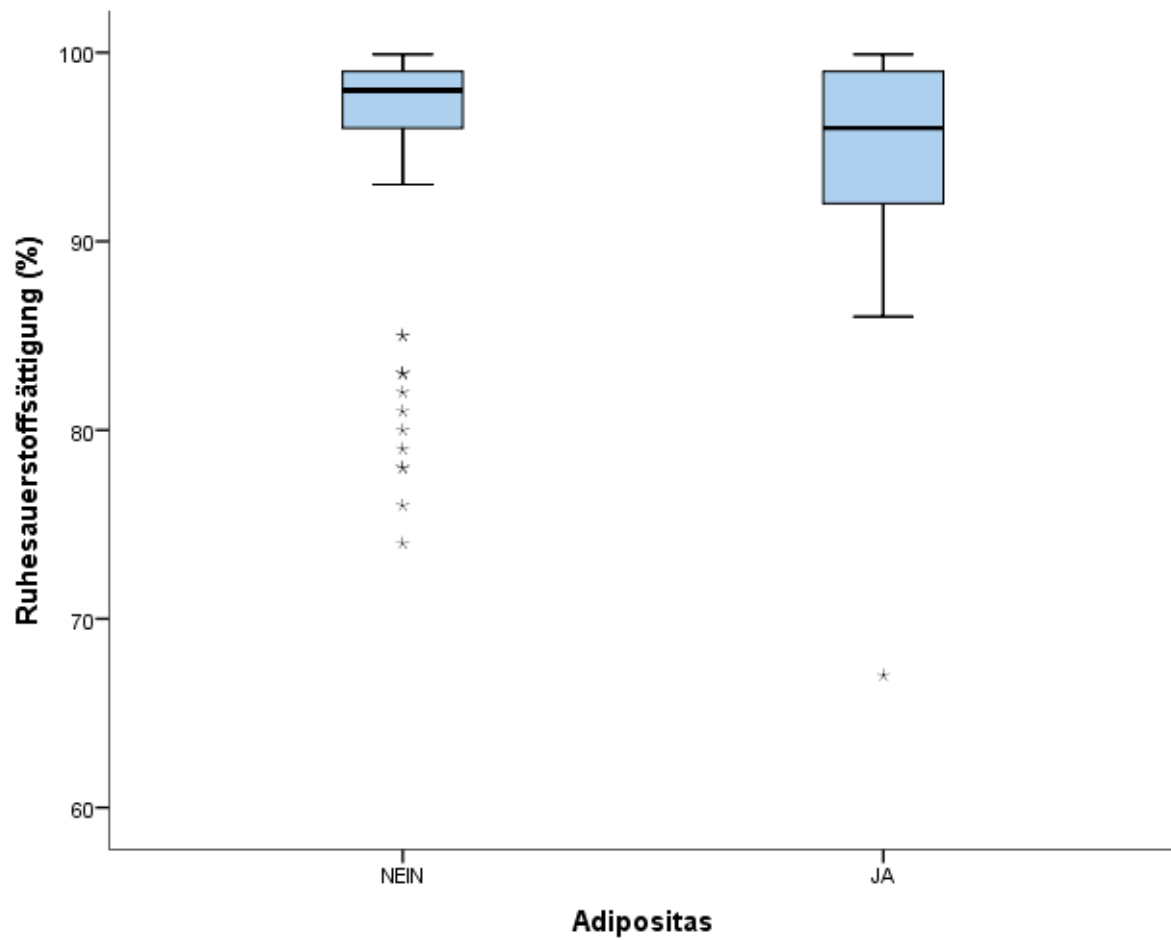


Abbildung 19: Boxplotdiagramm der Variablen Ruhesauerstoffsättigung über die Kategorien der Variablen Adipositas.

Man-Whitney-U-Test, n = 149, p = 0,046.

## 5.8 Einfluss der Diagnose und des Risikoprofils auf die Leistungsfähigkeit in der Spiroergometrie

Die maximale Sauerstoffaufnahme während der Untersuchung ( $\dot{V}O_2$  peak) quantifiziert das obere Limit der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit und gilt als objektives Maß der körperlichen Belastbarkeit.  $\dot{V}O_2$  peak kann mit  $\dot{V}O_2$  max gleichgesetzt werden, wenn sich am Ende der Untersuchung ein Plateau gebildet hat. Daher ist es sinnvoll,  $\dot{V}O_2$  max für die Darstellung der Leistungsfähigkeit in Abhängigkeit zum kardiovaskulären Risikoprofil zu verwenden.

### 5.8.1 Beschreibung der $\dot{V}O_2$ max.

Der Mittelwert der  $\dot{V}O_2$  max. unter den Probanden mit angeborenem Herzfehler betrug 23,93 +/- 8,56 ml/min/kg. Der Messwert konnte bei insgesamt 182 Probanden gültig bestimmt werden.

Abbildung 20 zeigt das Histogramm der Variablen  $\dot{V}O_2$  max.

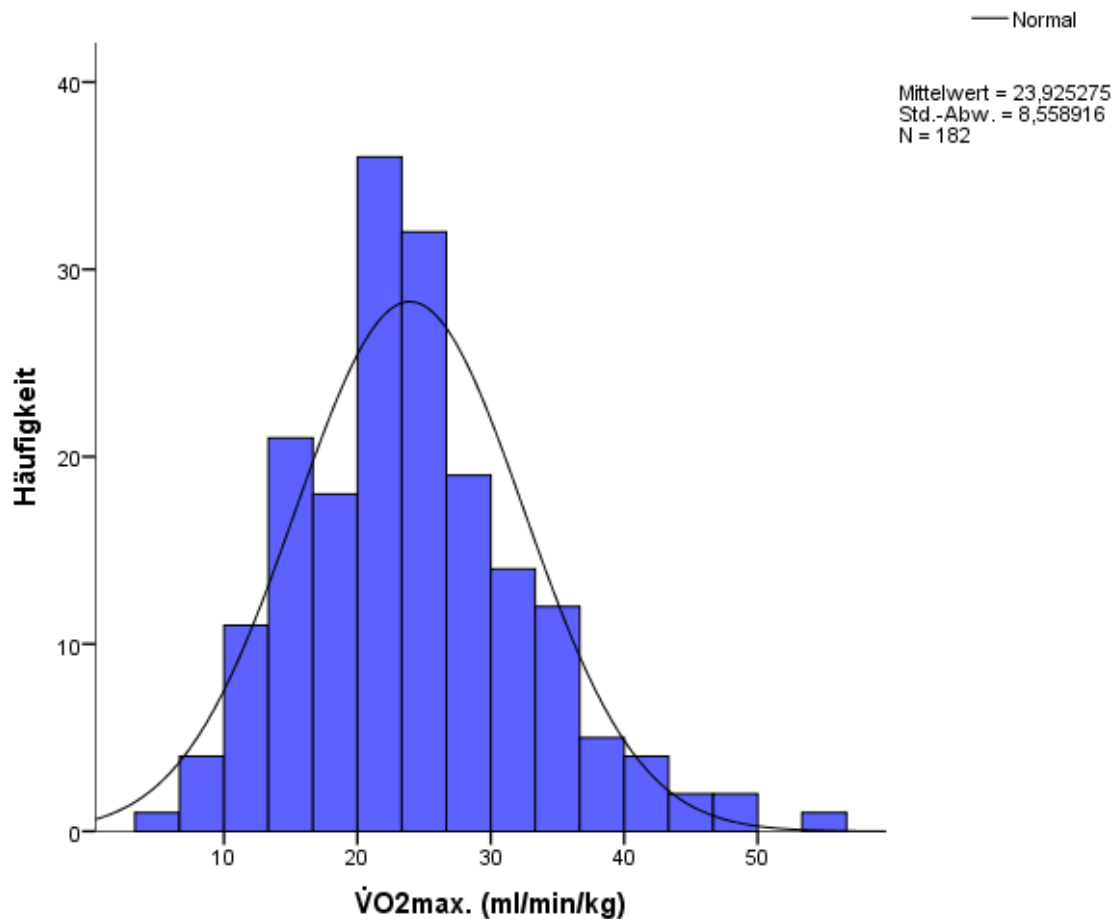


Abbildung 20: Histogramm der Variablen  $\dot{V}O_2$  max.

### 5.8.2 Diagnosespezifische $\dot{V}O_2\text{max.}$

Die einfaktorielle ANOVA von  $\dot{V}O_2\text{max.}$  und den Diagnosen ergab eine signifikante Mittelwertsdifferenz über die Diagnosegruppen mit mehr als zehn Patienten ( $p \leq 0,001$ ). Dies lässt sich grafisch in Abbildung 21 nachvollziehen.

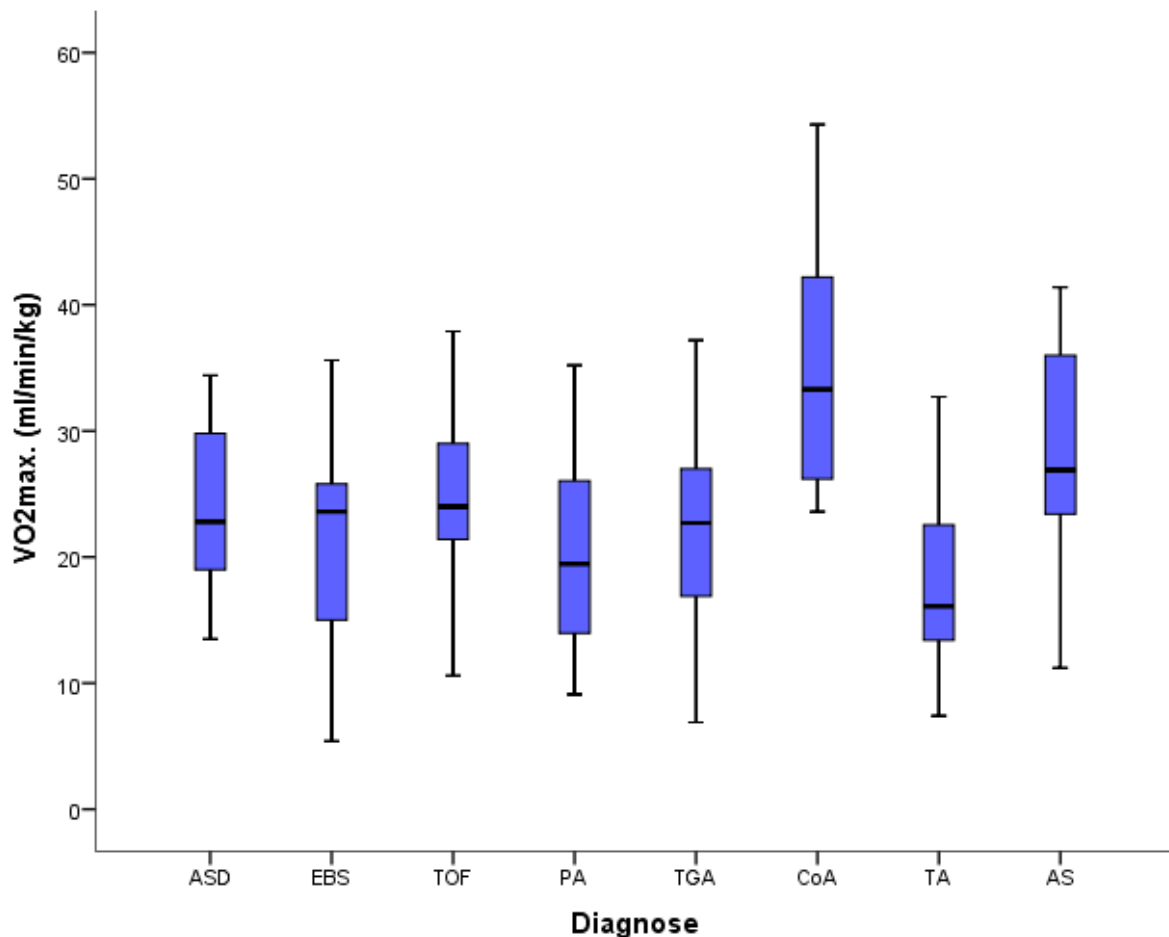


Abbildung 21: Boxplotdiagramme der  $\dot{V}O_2\text{max.}$  in den Diagnosegruppen mit  $n \geq 10$  Patienten.

ASD = Atriumseptumdefekt, EBS = Ebsteinanomalie, TOF = Fallot'sche Tetralogie, PA = Pulmonalatresie, TGA = Transposition der großen Arterien, CoA = Aortenisthmusstenose, TA = Trikuspidalatresie, AS = Aortenstenose.

Der Post-Hoc-T-test ergab eine signifikante Mittelwertsdifferenz auf einem Signifikanzniveau von  $p = 0,05$  zwischen den Patienten mit Aortenisthmusstenose und den Patienten mit den jeweilig folgenden Diagnosen:

Bezüglich der maximalen Sauerstoffaufnahme übertrafen die CoA-Patienten die ASD-Patienten um 10,81 ml/min/kg, die TGA-Patienten um 12,08 ml/min/kg, die TOF-Patienten um 9,45 ml/min/kg, die PA-Patienten um 14,17 ml/min/kg, die EBS-Patienten um 12,98 ml/min/kg und die TA-Patienten um 16,26 ml/min/kg. Somit wiesen CoA-Patienten mit einer maximalen Sauerstoffaufnahme von 34,43 +/- 9,2 ml/min/kg die höchste maximale Sauerstoffaufnahme auf.

### 5.8.3 Abhängigkeit der $\dot{V}O_2\text{max.}$ von den Risikofaktoren und der Ruhesauerstoffsättigung

Die maximale Sauerstoffaufnahme ist mittelstark positiv zu den Harnsäurewerten und mittelstark negativ zu den Ruhesauerstoffsättigungswerten korreliert. Ein schwacher negativer Zusammenhang besteht zu den Triglyceridwerten.

Zudem konnte im T-Test unabhängiger Stichproben eine Assoziation zwischen dem Risikofaktor der Adipositas und  $\dot{V}O_2\text{max.}$  nachgewiesen werden. Adipöse Patienten erreichten eine  $\dot{V}O_2\text{max.}$  von 19,72 ml/min/kg. Nicht adipöse Patienten hingegen kamen durchschnittlich auf Werte von 25,17 ml/min/kg.

Tabelle 9 gibt einen Überblick über die Berechnungen:

**Tabelle 9: Zusammenhang zwischen  $\dot{V}O_2\text{max.}$ , den Risikofaktoren und der Ruhesauerstoffsättigung.**

Risikofaktor	Test	P-Wert	Korrelations-Koeffizient
Hyperurikämie	Korrelation nach Pearson	$p \leq 0,001^*$	$r = - 0,343$
Hypercholesterinämie	Korrelation nach Pearson	$p = 0,477$	$r = 0,054$
Hypertriglyceridämie	Korrelation nach Pearson	$p = 0,014^*$	$r = - 0,184$
Arterielle Hypertonie	T-Test (unabhängig)	$p = 0,885$	-
Adipositas	T-Test (unabhängig)	$p = 0,002^*$	-
Ruhsauerstoffsättigung	Korrelation nach Spearman	$p \leq 0,001^*$	$r = 0,387$

\* die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.



Die Abbildungen 22, 23 und 24 geben das Verhältnis von  $\dot{V}O_2\text{max.}$  zu den Harnsäurewerten (Abb. 22), den Triglyceridwerten (Abb. 23) und den Werten der Ruhesauerstoffsättigung (Abb. 24) wieder. Abbildung 25 zeigt die Verteilung der Variablen  $\dot{V}O_2\text{max.}$  über die Kategorien der Variablen arterielle Hypertonie.

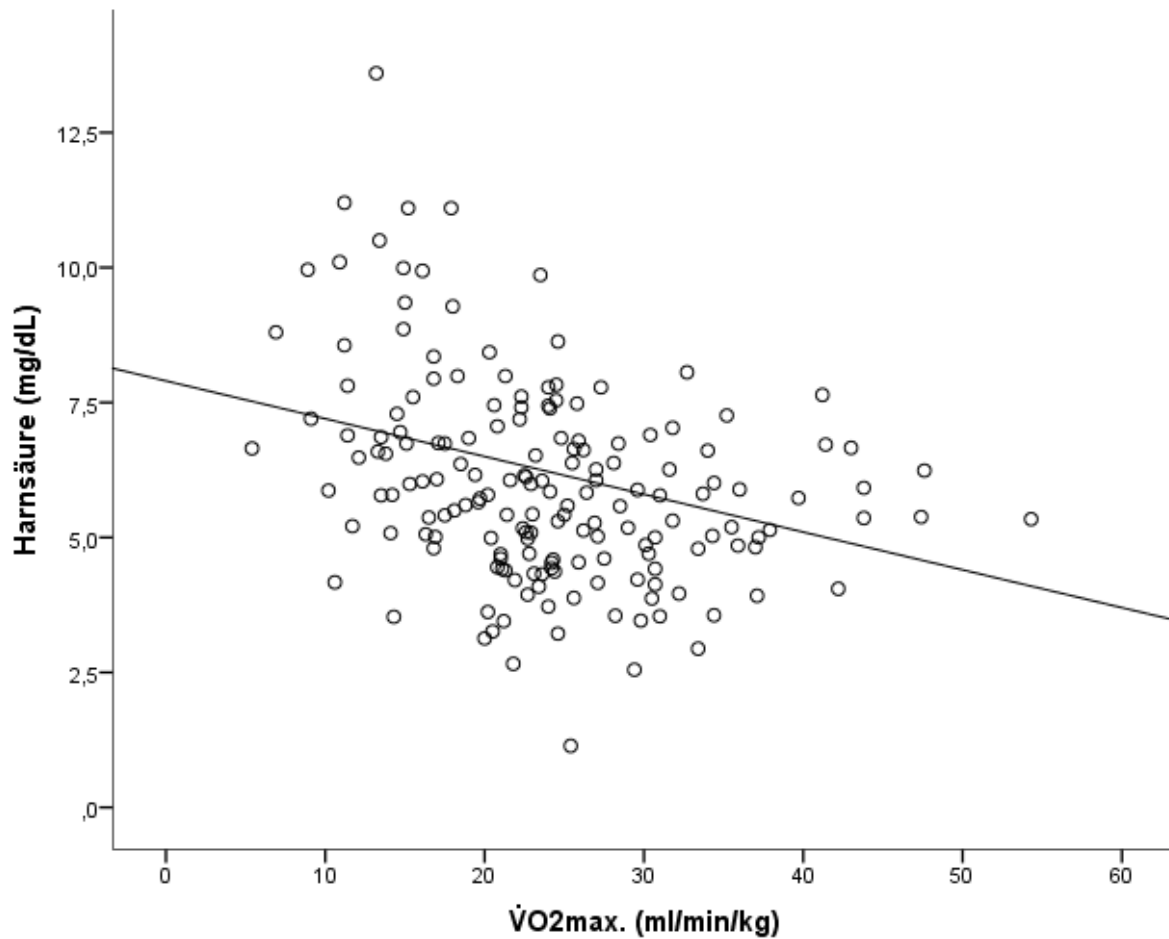


Abbildung 22: Streu-Punkt-Diagramm der  $\dot{V}O_2\text{max.}$  und der Harnsäurewerte.

Korrelation nach Pearson,  $n = 173$ ,  $r = -0,343$ ,  $p \leq 0,001$ .

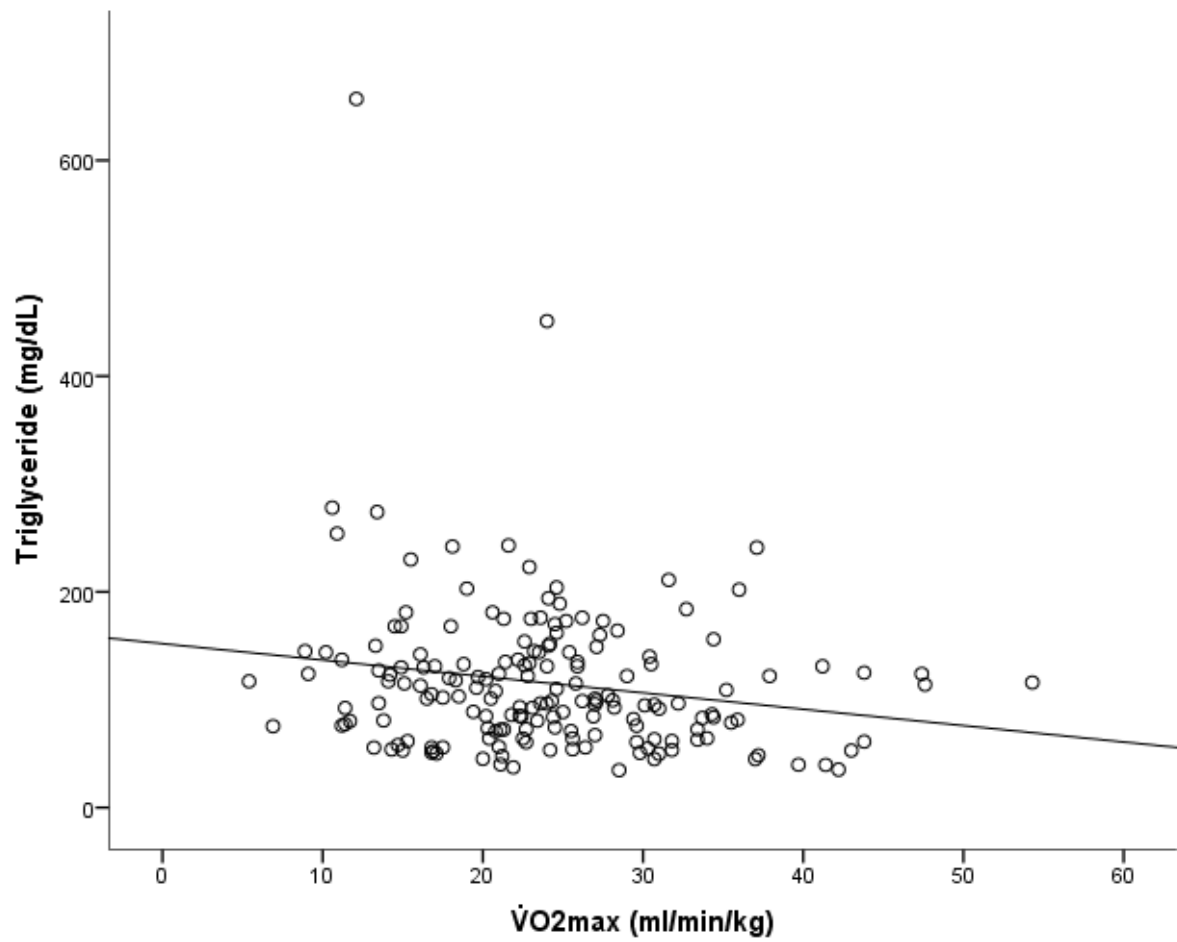


Abbildung 23: Streu-Punkt-Diagramm der  $\dot{V}O_2\text{max}$ . und der Triglyceridwerte.

Korrelation nach Pearson,  $n = 176$ ,  $r = -0,184$ ,  $p = 0,014$ .

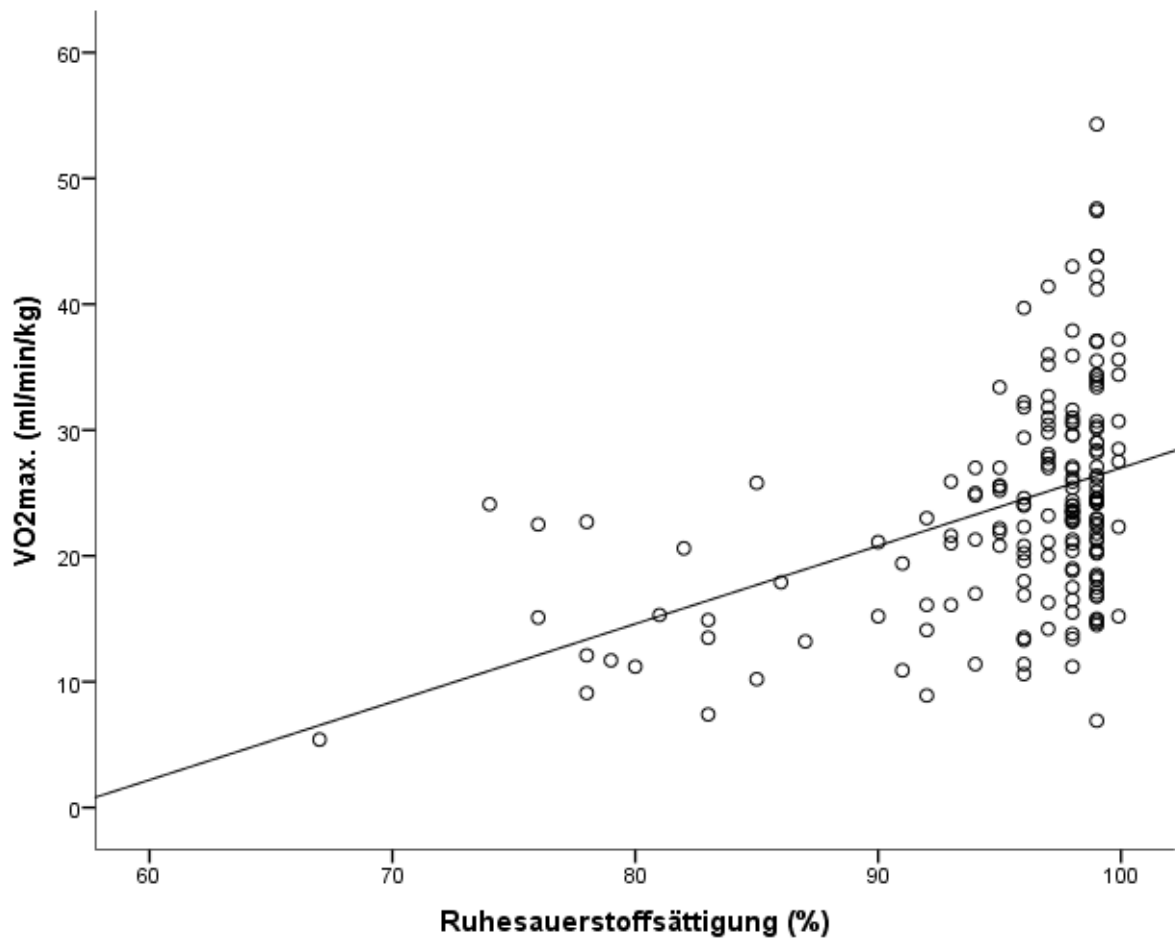


Abbildung 24: Streu-Punkt-Diagramm der  $V O_2\text{max.}$  und der Ruhesauerstoffsättigung.

Korrelation nach Spearman,  $n = 178$ ,  $r = 0,387$ ,  $p \leq 0,001$ .

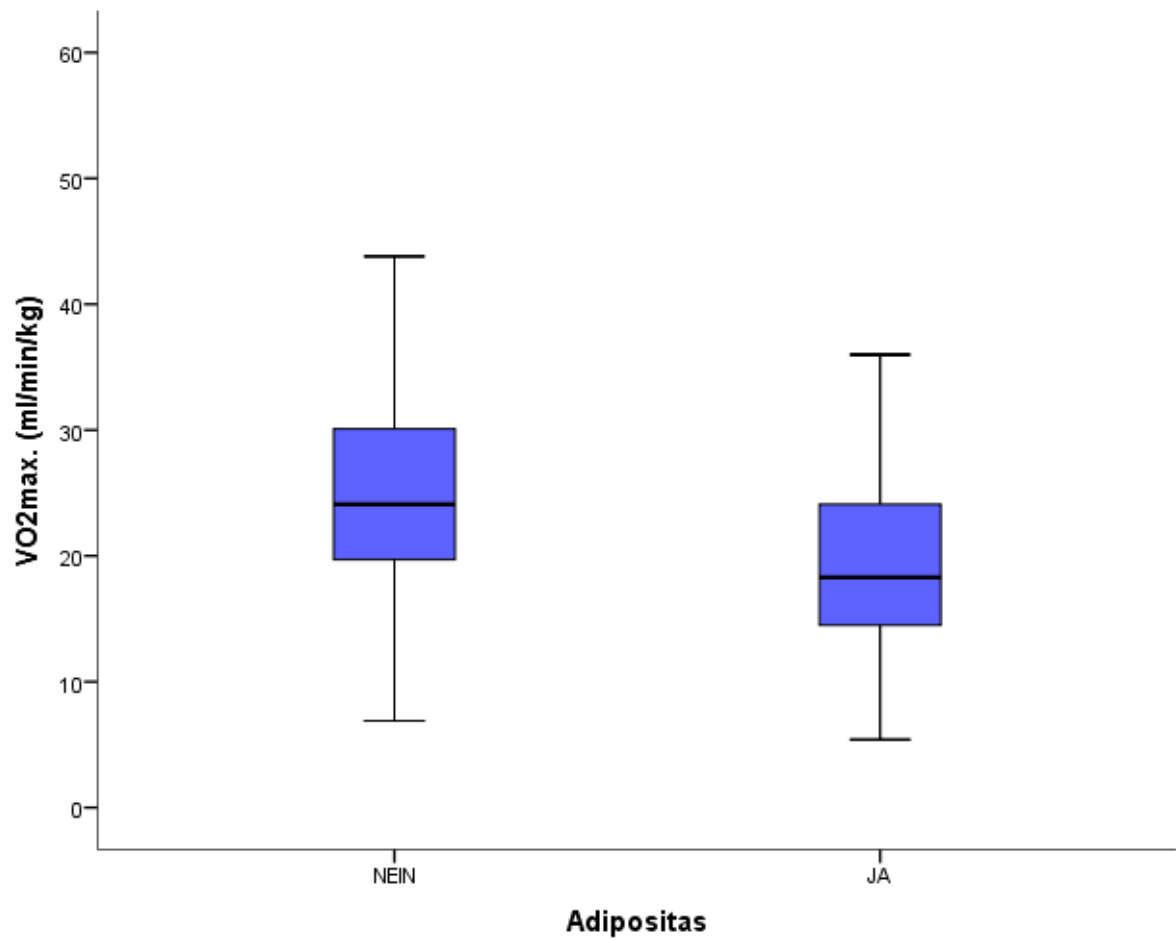


Abbildung 25: Boxplotdiagramm der Variablen  $V O_2\text{max.}$  über die Kategorien der Variablen Adipositas.

T-Test (unabhängig),  $n = 149$ ,  $p = 0,002$ .

#### 5.8.4 Assoziation der $\dot{V}O_2\text{max.}$ zu den Frühmanifestationen

Die  $\dot{V}O_2\text{max.}$  korreliert negativ mit zwei der drei Variablen der Frühmanifestation der Atherosklerose (Tab. 10/ Abb. 26, 27). Zur Pulswellengeschwindigkeit ist die  $\dot{V}O_2\text{max.}$  schwach negativ korreliert. Zum Augmentationsindex ist eine mittelstarke negative Korrelation nachweisbar. Zum Pulsdruck besteht rechnerisch kein Zusammenhang.

Tabelle 10: Zusammenhang zwischen  $\dot{V}O_2\text{max.}$  und den Frühmanifestationen.

Frühfaktor	Test	P-Wert	Korrelations-Koeffizient
PWV	Korrelation nach Pearson	$p = 0,005^*$	$r = - 0,225$
AI	Korrelation nach Pearson	$p \leq 0,001^*$	$r = - 0,371$
PD	Korrelation nach Pearson	$p = 0,263$	$r = 0,089$

\* die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

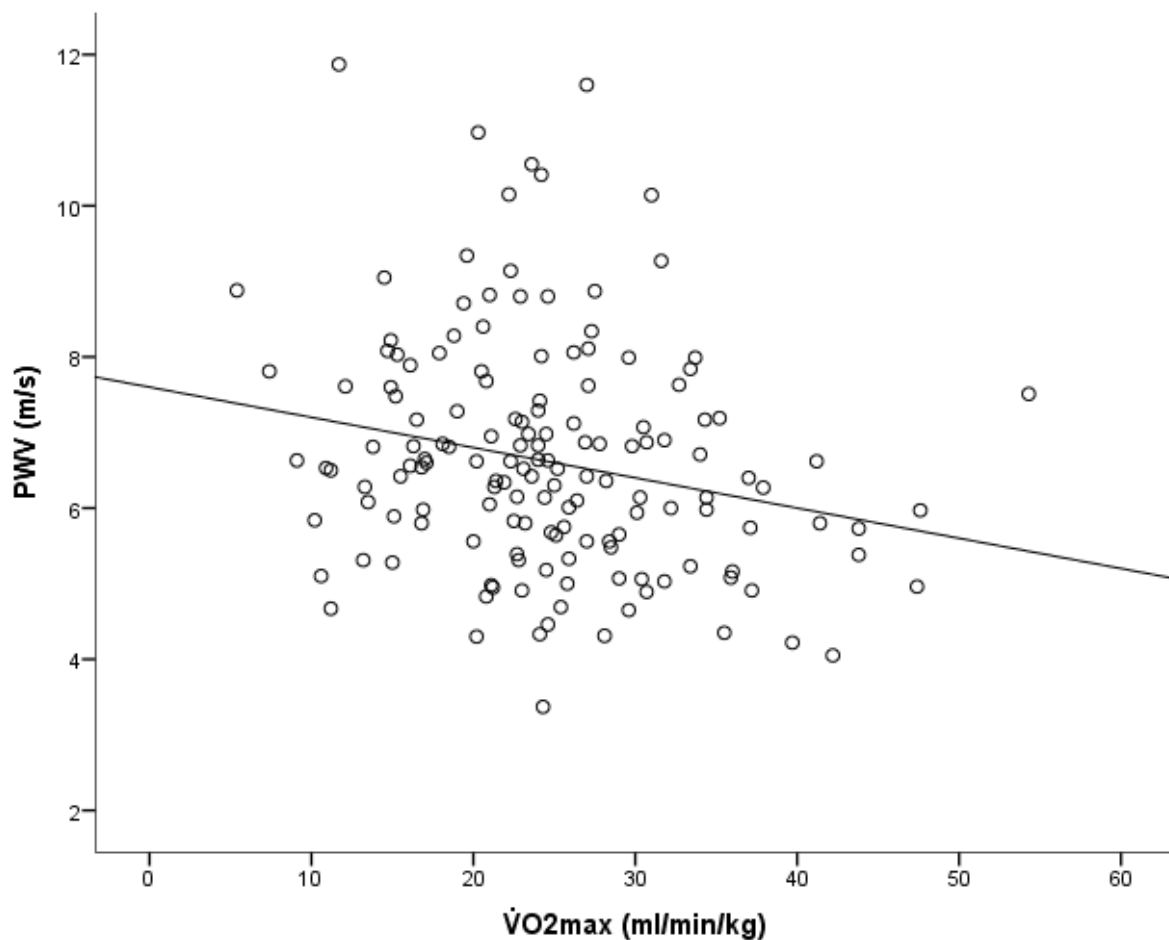


Abbildung 26: Streu-Punkt-Diagramm der  $\dot{V}O_2\text{max.}$  und der PWV.

Korrelation nach Pearson,  $n = 152$ ,  $r = - 0,225$ ,  $p = 0,005$ .

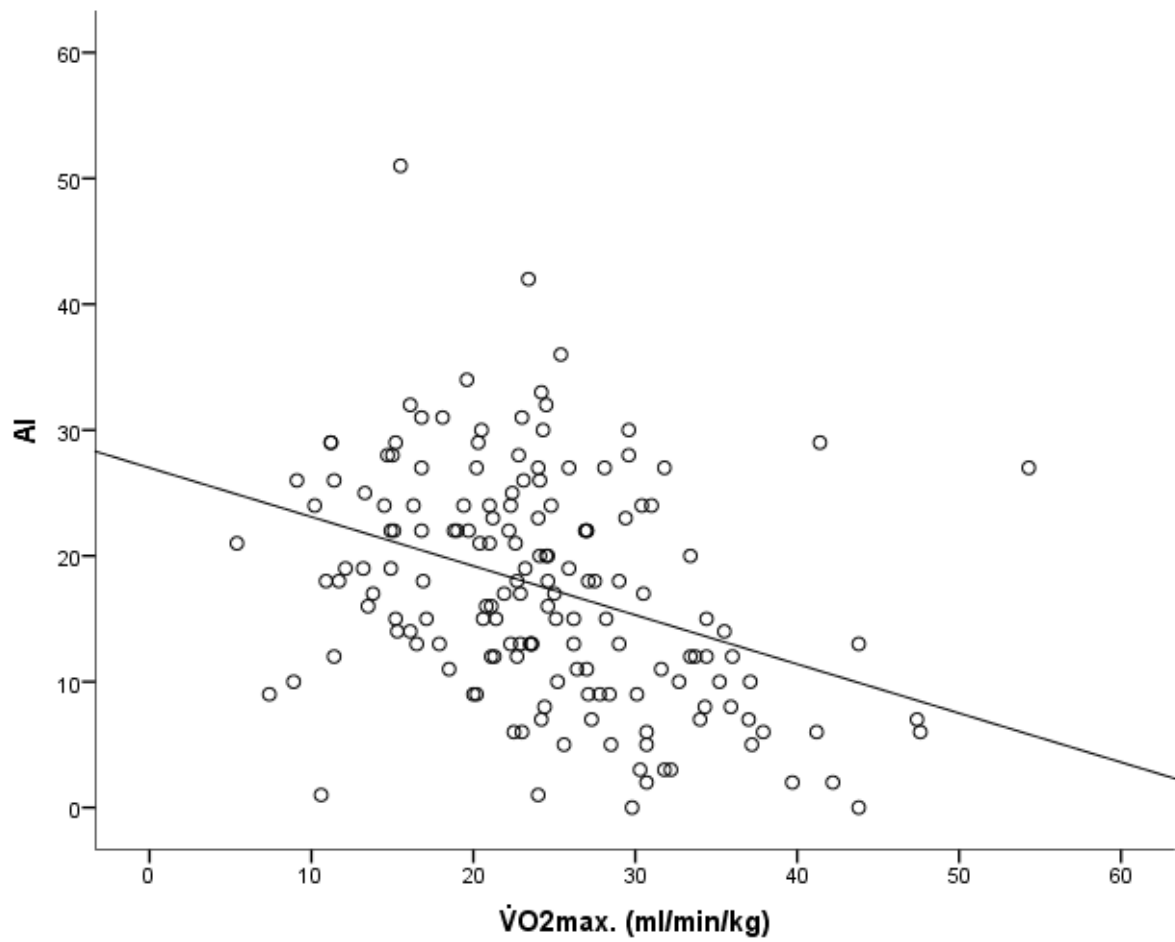


Abbildung 27: Streu-Punkt-Diagramm der  $\dot{V}O_2\text{max.}$  und des AI.

Korrelation nach Pearson,  $n = 160$ ,  $r = -0,371$ ,  $p \leq 0,001$ .

## 6.0 Diskussion

### 6.1 Auftreten der Diagnosen, Risikofaktoren und der Zyanose

#### 6.1.1 Diagnosehäufigkeiten angeborener Herzfehler in Deutschland (2007): Die PAN-Studie

Um einen gewissen Bezug zum Auftreten angeborener Herzfehler in der deutschen Bevölkerung zu erhalten, wird zum Vergleich die PAN-Studie (Prevalence of Congenital Heart Defects in Newborns in Germany) zu Rate gezogen:

In der PAN-Studie wurde von Juli 2006 bis Juni 2007 die Prävalenz aller Kinder mit angeborenem Herzfehler in Deutschland bestimmt. Die Gesamtprävalenz der Krankheitsbilder betrug 1,08%. Tabelle 11 präsentiert die häufigsten Herzfehler in Deutschland im Vergleich zu den Diagnosen innerhalb des Patientenkollektivs im Deutschen Herzzentrum München (DHM).

**Tabelle 11: Prozentuale Verteilung der Diagnosen angeborener Herzfehler in Deutschland und im Studienkollektiv der PAN-Studie.**

	PAN (%)	DHM (%)
VSD	48,9	6,9
ASD	17,0	13,8
PS	6,1	1,1
PDA	4,3	0
CoA	3,6	10,1
TOF	2,5	11,2
TGA	2,2	13,8

VSD = Ventrikelseptumdefekt, ASD = Atriumseptumdefekt, PS = Pulmonalstenose, PDA = Persistierender Ductus arteriosus, CoA = Aortenisthmusstenose, TOF = Fallot'sche Tetralogie, TGA = Transposition der großen Arterien.

Wie aus dieser Auflistung ersichtlich, unterscheidet sich die Verteilung in der Gesamtheit der angeborenen Herzfehler in Deutschland deutlich von den Patienten im DHM. Im vorliegenden Studienkollektiv sind vor allem komplexe Herzfehler vertreten, die einer operativen Korrektur bedürfen und sich daher im Krankenhauskollektiv häufen. Der VSD, der unter allen Herzfehlern in Deutschland am häufigsten auftritt, bedarf bei kleinem Defekt keiner Therapie und kann auch bis hin ins Erwachsenenalter klinisch unbemerkt bleiben. Dies erklärt die hohe Diskrepanz in der prozentualen Erfassung dieses Herzfehlers zwischen den beiden Vergleichsgruppen. Die in der PAN-Studie häufig vertretenen einfachen Herzfehler deuten auf ein hohes diagnostisches Niveau in der kardiologischen Diagnostik in Deutschland hin (Lindinger 2010).

### **6.1.2 Verteilung der Risikofaktoren in Deutschland – Zahlen des Robert Koch Instituts**

Die „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS) lieferte mit der Erhebungswelle von 2008 bis 2011 zum ersten Mal seit dem Bundes-Gesundheitssurvey 1998 Daten zur Verteilung der kardiovaskulären Risikofaktoren in Deutschland bei 18- bis 79-Jährigen. Es nahmen 8152 Personen teil. Dabei ließen sich die folgenden Aussagen bezüglich der Prävalenz der kardiovaskulären Risikofaktoren in Deutschland treffen:

Insgesamt wurde die Prävalenz der arteriellen Hypertonie in der Untersuchungsgruppe mit 25,9% bei den Frauen und mit 26% bei den Männern festgestellt. Dies ergab eine durchschnittliche Prävalenz von 25,9% (Neuhauser 2013).

Bei den Erwachsenen im Alter von 18 bis 79 Jahren hatten 56,6% der Männer und 60,5% der Frauen ein erhöhtes Gesamtcholesterin im Serum. Insgesamt lautete bei 58,55% die Diagnose Hypercholesterinämie (Scheidt-Nave 2013).

Über die letzten Jahrzehnte hinweg zeichnete sich deutlich eine Zunahme der Adipositas ab. Dies betraf vor allen Dingen Männer und Personen im jungen Erwachsenenalter. 23% der Männer und 24% der Frauen waren adipös (Mensink 2013).

Nach den Daten der DEGS-Studie betrieben 29,7% der 18- bis 79-Jährigen regelmäßigen Nikotinkonsum. Frauen rauchten in 26,9% der Fälle, Männer in 32,6% der Fälle. Die höchste Prävalenz zeigte sich in der Altersgruppe der 18- bis 29-Jährigen: Hier waren es 40,0% der Frauen und 47,0% der Männer, die rauchten (Lampert 2013).

Insgesamt waren 7,2% der Personen in Deutschland zwischen 18 und 79 Jahren von der Diagnose Diabetes mellitus betroffen. Im Vergleich zur Vorgängerstudie Bundes-Gesundheitssurvey im Jahre 1998 zeichnete sich eine Zunahme der Diagnosehäufigkeit um 3,8% ab, wobei 14% dieses Zugewinns durch das steigende Alter der Population bedingt sein mag. Die steigende Prävalenz ist auch durch die verbesserte Therapie und der sich daraus ergebenden geringeren Komplikationsrate und Mortalität erklärbar. Außerdem machten bessere Diagnostik und die Veränderung im Risikoverhalten diese Tendenz plausibel (Heidemann 2013).



Tabelle 12 vergleicht die Prävalenz der Risikofaktoren zwischen den Daten des RKI's der Normalbevölkerung und der Gruppe der Patienten mit angeborenen Herzfehlern. Bezüglich der Hyperurikämie und der Hypertriglyceridämie sind aktuell keine Daten aus dieser Studie veröffentlicht.

**Tabelle 12: Vergleich der Prävalenz der Risikofaktoren zwischen den Daten des RKI's der Normalbevölkerung und der Gruppe der Patienten mit angeborenen Herzfehlern.**

Risikofaktor	Daten des RKI's (%)	Vorliegende Studienpopulation (%)
Arterielle Hypertonie	25,9	19,4
Hyperurikämie	-	20,9
Hypercholesterinämie	58,6	18,5
Hypertriglyceridämie	-	17,0
Adipositas	23,6	17,0
Nikotinkonsum	29,7	4,4
Diabetes mellitus	7,2	2,9

Aus der Gegenüberstellung wird ersichtlich, dass die Patienten mit angeborenem Herzfehler anscheinend einen gesünderen Lebensstil haben und seltener kardiovaskulären Risikofaktoren ausgesetzt sind, als die Allgemeinbevölkerung. Natürlich lässt sich dieser Vergleich nicht eins zu eins auf die beiden Gruppen anwenden, da das Grundkollektiv der Allgemeinbevölkerung sicherlich in einigen Punkten, wie beispielsweise bezüglich der Altersverteilung, des Geschlechts und des sozioökonomischen Status, abweicht. Dennoch lässt sich aus dieser Gegenüberstellung tendenziell eine geringere Exposition gegenüber kardiovaskulärer Risikofaktoren in der Patientengruppe feststellen.

Die Forschergruppe um C. Zomer stellte 2012 ebenfalls Untersuchungen an, die sich mit dem Lebensstil bei Patienten mit angeborenem Herzfehler befassten. Eine Stichprobe aus dem holländischen Register für Personen mit angeborenem Herzfehler wurde mit einer Referenzgruppe gesunder Probanden bezüglich der Ausbildung, des Beschäftigungsverhältnisses, des Beziehungsstatus und des Lebensstils verglichen. Es konnte unter Beachtung möglicher Einflussfaktoren gezeigt werden, dass Personen mit angeborenem Herzfehler in dieser Vergleichsgruppe signifikant seltener rauchten, mehr Sport betrieben und seltener adipös waren. Die Hauptdiagnosen dieser Studienpopulation waren tendenziell häufige Herzfehler wie der Ventrikelseptumdefekt, der Atriumseptumdefekt, die Aortenisthmusstenose, die Fallot'sche Tetralogie und die Aortenstenose (Zomer 2012).

Möglicherweise spiegeln diese Ergebnisse ein anderes Gesundheitsbewusstsein in der Gruppe der Patienten mit angeborenem Herzfehler wieder. Patienten mit angeborenem Herzfehler wissen von Anfang an um ihre Krankheit, lernen mit dieser zu leben und müssen ihre Lebensumstände an diese anpassen. Demnach erscheint es als logische Konsequenz, dass sich diese Personen und auch ihre Angehörigen bewusster mit dem Thema Gesundheit und Krankheitsprävention auseinandersetzen, mögliche Gesundheitsrisiken eher vermeiden und einen präventiven Lebensstil verfolgen. Diese Vermutung wird durch die Tatsache weiter bekräftigt, dass sich fast die Hälfte der Patienten im Deutschen Herzzentrum (45,7%) ohne kardiovaskulären Risikofaktor präsentierte.

Ein Risikofaktor, der als Teil des Krankheitsbildes der Aortenisthmusstenose auftritt und daher nicht von einem gesundheitsbewussten Verhalten beeinflusst werden kann, ist die arterielle Hypertonie. In den meisten Fällen besteht die Hypertonie auch nach erfolgter Korrektur weiterhin fort. In der

Studienpopulation des Deutschen Herzzentrums war der Risikofaktor arterielle Hypertonie mit 19% häufig vertreten.

Moons et al. sammelten über vier Jahre hinweg Daten von fast 2000 Patienten mit angeborenen Herzfehlern und werteten die Ergebnisse hinsichtlich des Auftretens kardiovaskulärer Risikofaktoren aus. Es zeigte sich ebenfalls, dass die Patienten mit angeborenem Herzfehler weniger rauchten und mehr Sport betrieben. Allerdings waren durchschnittlich nur 21% der Patienten gegenüber keinem Risikofaktor exponiert. Häufige Risikofaktoren waren Diabetes und arterielle Hypertonie (Moons 2006). Es zeigt sich, dass die Patienten mit angeborenem Herzfehler ebenso wie die Allgemeinbevölkerung gegenüber kardiovaskulären Risikofaktoren exponiert sind, die Art der Exposition sich aber in der Hinsicht unterscheidet, dass weniger der bewusst vermeidbaren Risikofaktoren auftraten. Dabei erhöht schon die Grunderkrankung an sich möglicherweise das kardiovaskuläre Risiko. Demnach ist es für Patienten mit angeborenem Herzfehler relevant, primäre Prävention im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse zu betreiben und die Zusatzbelastung der Atherosklerose bestmöglich zu vermeiden.

### 6.1.3 Zyanose und Diagnose

Innerhalb des untersuchten Kollektivs fanden sich 22 Patienten, deren Sauerstoffsättigung in Ruhe (RSpO<sub>2</sub>) unter 90% lag. Bei 161 Patienten waren die Ruhesättigungen im Normbereich, bei fünf Patienten lag keine gültige Messung vor. VSD und PA waren die häufigsten Zyanotiker (22,7% der Fälle). Zu 18,1% waren Personen mit einer TA vertreten, gefolgt von Patienten mit EBS und ASD in je 9,1% der Fälle. Im Gesamtkollektiv waren die Patienten mit ASD zu 13,83%, die Patienten mit VSD und EBS mit je 6,91%, die Patienten mit TA zu 6,38% und die Patienten mit PA zu 9,04% vertreten.

Die in der PAN-Studie in Deutschland am häufigsten vertretenen zyanotischen Herzfehler waren die Fallot'sche Tetralogie mit 2,5% aller Herzfehler, die TGA in 2,2% und ein univentrikuläres Herz bei 2,8%, wovon die Hälfte ein hypoplastisches Linksherzsyndrom aufwies (Lindinger 2010).

Die in dieser Studienpopulation vertretenen Diagnosen mit Zyanose unterscheiden sich demnach von den Diagnosen der angeborenen Herzfehler mit Zyanose in der Gesamtbevölkerung in Deutschland. So werden im Krankenhauskollektiv die Patienten mit großen Rechts-Links-Shunts und daraus resultierender Zyanose aufgenommen. Die Zyanose spricht für die Schwere des jeweiligen Krankheitsbildes und die vermehrte körperliche Beeinträchtigung der Patienten. Ein Patient mit kleinerem ASD oder VSD und daher geringfügigem Rechts-Links-Shunt wird womöglich gar nicht erst klinisch auffällig und wäre daher beispielsweise in der PAN-Studie zu den Patienten mit angeborenem, aber nicht zyanotischen Herzfehler gerechnet worden, wohingegen die in unserer Studie registrierten Patienten mit ASD oder VSD aufgrund der Schwere der Fehlbildung eher eine Zyanose aufweisen.

Die Patienten mit TOF und TGA hingegen, die sich nach der Geburt mit einer Zyanose präsentieren und einer raschen Behandlung bedürfen, zeigen sich im Langzeitverlauf nach erfolgter Therapie bei Klinikaufnahme mit normalen Ruhesauerstoffsättigungen. Dies spricht für den Erfolg der operativen therapeutischen Interventionen, die im Laufe des Patientenlebens stattfanden. Das Patientenkollektiv der Jugendlichen und Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern unterscheidet sich demnach in den hämodynamischen und den pathophysiologischen Gesichtspunkten von den Neugeborenen.

Zwei Diagnosegruppen, die sich sowohl in der Gesamtbevölkerung, als auch im Krankenhauskollektiv bei den häufig vertretenen zyanotischen Herzfehlern finden, sind die PA und die TA. Bei Geburt liegen meist gleichzeitig überlebenswichtige Shuntverbindungen, wie ein VSD bei der PA oder ein offener Ductus arteriosus Botalli bei der TA vor. Im weiteren Verlauf ist nun primäres Therapieziel die Lungendurchblutung zu gewährleisten.

Bei der Pulmonalatresie mit gleichzeitig vorliegendem VSD erfolgt dies zunächst palliativ mittels der Anlage eines aortopulmonalen Shunts (sog. Blalock-Taussig-Shunt). Die definitive Therapie schließt sich im Alter von 6-9 Monaten an. Die Operation besteht aus dem Verschluss des vorbestehenden VSD's und der Implantation eines klappentragenden Röhrchens zur Verbindung von Pulmonalarterie und rechter Herzkammer. Dabei ist die Langzeitprognose sehr variabel. Dies erklärt das häufige Fortbestehen der Zyanose trotz bester therapeutischer Versorgung.

Ähnlich ist es bei Patienten mit Trikuspidalatresie: Therapieziel ist die Anlage einer Fontanzirkulation (s. Punkt 6.2.3). In der Langzeitprognose sollte ein normales Alltagsleben mit mäßiger körperlicher Belastbarkeit möglich sein. Dennoch bleibt eine Zyanose häufig bestehen.

## 6.2 Ausprägung der Frühmanifestationen innerhalb der Diagnosegruppen

Die Untersuchung der Frühmanifestationen in den einzelnen Diagnoseuntergruppen gibt einen Hinweis darauf, welche Diagnosegruppe besonders für die Manifestation der Atherosklerose prädisponiert ist.

### 6.2.1 Pulswellengeschwindigkeit und Diagnose

Gemäß der ANOVA variieren die Mittelwerte der Pulswellengeschwindigkeit innerhalb der Diagnosegruppen. Als Ergebnis des Post-Hoc-Tests ließ sich ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Mittelwerts der Pulswellengeschwindigkeit zwischen den Patienten mit Vorhofseptumdefekt (ASD 7,62 m/s) und den Patienten mit Aortenklappenstenose (AS 6,02 m/s) feststellen.

Ist Öffnungsfläche der Aortenklappe kleiner als 2,5 cm, spricht man von einer Aortenklappenstenose. Häufig ist die angeborene Variante der Aortenklappenstenose bei bikuspider Aortenklappe. Daneben können eine Verengung des Klappenrings oder eine Verwachsung, bzw. eine Verdickung der Taschen vorkommen. Charakteristischerweise präsentiert sich die Aortenklappenstenose mit einem niedrigen Blutdruck mit kleiner Blutdruckamplitude. Der „Pulsus parvus et tardus“ zählt dabei zu den Diagnosekriterien, ebenso wie die Druckdifferenz, die prä- und poststenotisch im Herzkatheter messbar ist.

Bei einem Vorhofseptumdefekt besteht ein mehr oder weniger großer Defekt an unterschiedlichen Stellen in der Trennwand zwischen den Herzvorhöfen. Aufgrund der Druckdifferenz zwischen linkem und rechtem Vorhof kann es durch dieses Loch zum Blutfluss aus dem linken in den rechten Vorhof kommen. Dies wird als Links-Rechts-Shunt bezeichnet. Das geschuntete Blut fließt über die rechte Kammer weiter in den Lungenkreislauf und führt dort zu einer vermehrten Volumenbelastung. Da der Druck in den Vorhöfen gering ist, ist nicht mit der Ausbildung einer pulmonalen Hypertonie zu rechnen. Patienten mit kleinem Vorhofseptumdefekt zeigen daher eine verhältnismäßig „normale“ hämodynamische Situation und sind diesbezüglich unter den Patienten mit angeborenen Herzfehlern noch am ehesten mit den Personen aus der Normalbevölkerung gleich zu setzen.

Weshalb Patienten mit Aortenklappenstenose eine niedrigere Pulswellengeschwindigkeit im Verhältnis zu Patienten mit Vorhofseptumdefekt aufweisen, kann physiologisch nicht hergeleitet werden und bleibt daher unklar.

### 6.2.2 Augmentationsindex und Diagnose

Bezüglich des Augmentationsindex konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Diagnosegruppen dargestellt werden.

### 6.2.3 Zentraler Pulsdruck und Diagnose

Der zentrale Pulsdruck zeigt sich laut ANOVA ebenfalls über die unterschiedlichen Diagnosegruppen ungleich verteilt: Der Post-Hoc-Test beweist einen signifikanten Unterschied zwischen den CoA-Patienten und den Patienten mit TGA. Hierbei wurde im Mittel eine zentrale Pulsdruckdifferenz von 11,98 mmHg gemessen, um die die Werte bei Patienten mit Aortenisthmusstenose höher lagen.

Auch gegenüber den Patienten mit Trikuspidalatresie hatten die CoA-Patienten im Mittel (mit einer zentralen Pulsdruckdifferenz von plus 13,16 mmHg) signifikant höhere Werte.

Das Krankheitsbild der Aortenisthmusstenose kennzeichnet sich durch eine punktuelle Verengung und allgemeine Versteifung der Aorta. Diese Verengung liegt vor, an oder nach der Einmündung des Ductus arteriosus Botalli (Gefäßverbindung zwischen Pulmonalarterie und Aorta beim ungeborenen Kind). Betroffene präsentieren sich mit Symptomen der prästenotischen arteriellen Hypertonie und einer erhöhten zentralen Pulsdruckdifferenz. Symptome sind beispielsweise rezidivierendes Nasenbluten oder die erhöhte Gefahr der Hirnblutung, bei gleichzeitigem Hypotonus der poststenotischen abhängigen Körperpartien. Die Leistenpulse sind häufig nur abgeschwächt tastbar und die Patienten berichten von Schmerzen in den Beinen. Die arterielle Hypertonie ist eine schwerwiegende Langzeitkomplikation dieses Krankheitsbildes. Sie besteht auch nach operativer End-zu-End-Anastomosierung weiterhin fort, weshalb in der Regel eine lebenslange antihypertensive Therapie notwendig ist.

Bei der Transposition der großen Arterien entspringen die Aorta aus der rechten Herzkammer und die Pulmonalarterie aus der linken Herzkammer. Dies führt zu einer Parallelschaltung beider Kreisläufe. Ein Überleben des Organismus ist nur durch eine Sauerstoffanreicherung des sauerstoffarmen Blutes im Körperkreislauf aufgrund eines großen Vorhof- oder Ventrikelseptumdefekts möglich. Heutzutage wird schnellstmöglich die operative Korrektur durch die Arterielle Switch-Operation oder durch die Operation nach Senning-Mustard angestrebt, durch die normale anatomische Verhältnisse erzeugt werden sollen. Bei der arteriellen Switch-Operation werden Aorta und Pulmonalarterie ausgetauscht und auf den jeweilig „richtigen“ Ventrikel angeschlossen. Ein wichtiger Operationsschritt ist dabei die Umimplantation der Koronararterien. Wiederholte Operationen sind manchmal aufgrund einer Verengung des rechtsventrikulären Ausflusstrakts nötig. Diese Verengung ist aufgrund der Verlagerung der Pulmonalarterie in der Korrekturoperation zu erklären. Die Pulmonalarterie wird nach vorne verlegt und kann nun unter einer größeren Spannung stehen. Des Weiteren kann es zu Verengung der Koronarien oder zur Beeinträchtigung der Aortenklappenfunktion kommen. Nach der Operation sind die Patienten meist gut belastbar und können ein normales Leben führen. Mit einer dauerhaften Erhöhung des Blutdrucks ist bei diesem Krankheitsbild nicht zu rechnen.

Die Trikuspidalklappenatresie beschreibt eine „Nicht-Anlage“ der Trikuspidalklappe. Während der Entwicklung des Herzschauchs finden sich der rechte Vorhof und der rechte Ventrikel nicht zusammen. Das Blut aus Vena cava superior et inferior erreicht über einen Vorhofseptumdefekt linken Vorhof und linke Kammer. Von dort aus fließt es über einen Ventrikelseptumdefekt in die endgültige Strombahn, über den rechten Ventrikel in die Lunge. Hauptsymptom dieser Patienten ist die Zyanose aufgrund des hohen Shuntvolumens. Falls der erforderliche Vorhofseptumdefekt bei dem Neugeborenen zu klein ist, muss er im Notfall durch einen Palliativeingriff erweitert werden. Die erforderliche Herzkatheterprozedur wird als „Rashkind-Manöver“ oder „Ballon-Atrioseptostomie“ bezeichnet. Manchmal ist ein medikamentöses Offenhalten des persistierenden Ductus Arteriosus Botalli durch Prostaglandine nötig, um ein größeres Shuntvolumen zu erzeugen. Der erste Schritt der Palliation erfolgt mittels der Einlage eines Kunststoffröhrchens zwischen Aorta und Pulmonalarterie zur Aufrechterhaltung der Lungenperfusion. Im Alter von drei bis sechs Monaten kann Anlage einer oberen cavopulmonalen Anastomose unternommen werden. Dabei wird das Kunststoffröhrchen entfernt und eine Verbindung zwischen der Vena cava superior und der Pulmonalarterie hergestellt. Der Venendruck ist ab diesem Alter ausreichend, das Blut in die Lungen fließen zu lassen. Ab einem

Alter von 18 Monaten kann die Operation komplettiert werden. Die Fontan-Operation umfasst eine Verbindung auch der Vena cava inferior mit der Pulmonalarterie. Diese Konstruktion wird als „Totale-Cavo-Pulmonale-Anastomose“ bezeichnet. Um einer Lungenüberflutung in Belastungssituationen vorzubeugen wird als eine Art „Überlaufventil“ ein Vorhofseptumdefekt belassen. Dieser Defekt kann ca. ein Jahr nach der Operation mittels einer Schirmcheneinlage im Herzkatheter verschlossen werden. Im Langzeitverlauf sind die Patienten leistungsfähig und belastbar.

Die Patienten mit TGA und TA zeichnen sich aufgrund der Hämodynamik durch den Shuntfluss mit einer erhöhten Zyanoseneigung aus. Sie unterliegen nicht dem zusätzlichen Risiko, aufgrund ihres Herzfehlers eine arterielle Hypertonie zu entwickeln. Im Gegensatz dazu sind die arterielle Hypertonie und die Blutdruckdifferenz zwischen oberer und unterer Extremität bei der Aortenisthmusstenose pathognomonisch. Diese Überlegungen mögen eine Erklärung für die signifikante Differenz der Mittelwerte des zentralen Pulsdrucks innerhalb dieser Diagnosegruppen liefern.

## **6.3 Zusammenhang der Risikofaktoren und der Ruhesauerstoffsättigung mit den Frühmanifestationen der Atherosklerose**

### **6.3.1 Pulswellengeschwindigkeit und Risikofaktoren**

Die Pulswellengeschwindigkeit ist ein Maß für die Geschwindigkeit, mit der die von der Kontraktion des Herzens generierte Druckwelle die Arterien durchläuft. Sie hängt von der Elastizität des Gefäßes ab. Je größer die atherosklerotischen Veränderungen und je steifer das Gefäß, desto höher ist die Pulswellengeschwindigkeit. Kardiovaskuläre Risikofaktoren beschleunigen die Manifestation der Atherosklerose. Daher wäre eine erhöhte Pulswellengeschwindigkeit bei Personen mit vermehrter Exposition gegenüber den Risikofaktoren zu erwarten.

Im Versuchskollektiv der Patienten mit angeborenen Herzfehlern konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Pulswellengeschwindigkeit, den Cholesterinwerten und den Triglyceridwerten nachgewiesen werden. Die Korrelation zu den Cholesterinwerten ist mittelstark ( $r = 0,35$ ) und die Korrelation zu den Triglyceridwerten ist schwach ( $r = 0,171$ ). Zur arteriellen Hypertonie lässt sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang nachweisen. Im Mittel liegt die Pulswellengeschwindigkeit der Patienten mit arterieller Hypertonie um 0,76 m/s höher (7,25 vs. 6,49 m/s bei Patienten mit vs. ohne Hypertonie). Diese Ergebnisse unterstreichen die Rolle der Hypercholesterinämie, der Hypertriglyceridämie und der arteriellen Hypertonie als kardiovaskuläre Risikofaktoren.

Zu den Risikofaktoren Adipositas und Hyperurikämie konnte dieser Zusammenhang nicht statistisch signifikant nachvollzogen werden. Eine mögliche Erklärung mag eventuell die Pathophysiologie hinter den jeweiligen Risikofaktoren liefern: Die arterielle Hypertonie hat direkt Einfluss auf die Gefäßwand und führt über Permeabilitätssteigerung, Wandverdickung und Einwirken von Scherkräften zur Atherosklerose. Ebenso trägt die Hyperlipidämie unmittelbar zur Atheroskleroseformation bei: Die Akkumulation von Cholesterin in der Gefäßwand und die reaktive Entzündung sind die Schlüsselprozesse der Atherogenese. Dabei ist übernimmt die Hypercholesterinämie direkt Einfluss auf das atherosklerotische Geschehen. Die Hypertriglyceridämie trägt indirekt über multiple Interaktionen im Lipidstoffwechsel zur Atherogenese bei. Daher ist ein vergleichsweise stärkerer Einfluss der Hypercholesterinämie plausibel.

Die Hyperurikämie und die Adipositas führen über komplexe pathophysiologische Prozesse zur Entwicklung von Atherosklerose (s. 1.3.2 und 1.3.5). Im Falle der Hyperurikämie erfolgt dies indirekt über die Aktivierung des RAAS, die Störung der Endothelfunktion aufgrund geringerer Vasodilatation durch Stickstoffmonoxidmangel und somit über den „Umweg“ der arteriellen Hypertonie. Bei adipösen Patienten trägt das proinflammatorische Milieu und die Störungen im Insulinstoffwechsel zur erhöhten Atheroskleroseneigung bei. Hyperurikämie und Adipositas leisten auf komplexe Weise einen Beitrag zur Atherogenese. Daher gestaltet es sich schwierig, den Einfluss dieser Risikofaktoren auf die Manifestation der Atherosklerose im Sinne einer Erhöhung der Pulswellengeschwindigkeit hier auch rechnerisch nachzuvollziehen.

### **6.3.2 Augmentationsindex und Risikofaktoren**

Zwischen dem Augmentationsindex und den kardiovaskulären Risikofaktoren ist kein statistisch signifikanter Zusammenhang festzustellen.

### **6.3.3 Zentraler Pulsdruck und Risikofaktoren**

Der erhöhte zentrale Pulsdruck ist der Schlüsselparameter für degenerative Veränderungen der großen Arterien. Er wird aus der Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck berechnet. Physiologisch kann eine Erhöhung durch zunehmendes Alter bedingt sein, wohingegen Krankheiten wie Hypertonie, Diabetes und Atherosklerose zu einer pathologischen Erhöhung führen. Die physiologische Zunahme des systolischen Blutdrucks von zentral nach peripher lässt sich einerseits durch die Zunahme der Gefäßsteifigkeit bei gleichzeitiger Abnahme des Gefäßradius und andererseits durch die Überlagerung mit der reflektierten Pulswelle erklären. Der diastolische Blutdruck und der mittlere arterielle Druck bleiben dabei weitgehend konstant.

Der zentrale Pulsdruck korreliert signifikant mit dem Risikofaktor „arterielle Hypertonie“. Die isolierte systolische Hypertonie ist direkt mit einer vergrößerten arteriellen Steifigkeit vergesellschaftet. Bei hoher Pulswellengeschwindigkeit und vermehrter Pulswellenreflexion wird der systolische Blutdruck in einem größeren Maß erhöht als der diastolische Blutdruck (Dr. Johannes Baulmann 2010). Daher ist der Zusammenhang zwischen dem Vorliegen der arteriellen Hypertonie und dem gleichzeitigen Auftreten einer größeren zentralen Pulsdruckdifferenz logisch nachzuvollziehen.

Es besteht außerdem ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem zentralen Pulsdruck und den Harnsäurewerten. Die Korrelation ist schwach negativ ausgeprägt ( $r = -0,224$ ). Diese Berechnung widerspricht dem eigentlich zu erwartenden Anstieg des Pulsdrucks bei erhöhten Harnsäurewerten. Im Tierexperiment konnte ein direkter linearer Zusammenhang zwischen Blutdruck und Harnsäurespiegel nachgewiesen werden (Mazzali 2001). Weshalb diese Abhängigkeit in dem Patientenkollektiv mit angeborenen Herzfehlern nicht demonstriert werden konnte, bleibt unklar.

Möglicherweise ist dies dem Einfluss der CoA-Patienten geschuldet: Die Gruppe der Patienten mit Aortenisthmusstenose zeichnet sich in 84,2% durch das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie aus und geht mit einer signifikant erhöhten zentralen Pulsdruckdifferenz gegenüber den Patienten mit TGA und TA einher. Dabei ist kein einziger CoA-Patient zyanotisch. Da sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Zyanose und Hyperurikämie darstellen lässt (s. Punkt 5.7 und 6.3.4), wirkt

der Einfluss der CoA-Patienten eventuell hier derartig, dass sich eine schwach negative Korrelation zwischen den Blutdruckwerten und den Harnsäurewerten ergibt. Daher ist in diesem Punkt ein Confoundereffekt der CoA-Patienten bezüglich der Korrelation der Hyperurikämie und der arteriellen Hypertonie zu diskutieren.

#### 6.3.4 Ruhesauerstoffsättigung und Risikofaktoren

Die Ruhesauerstoffsättigung zeigt sich schwach negativ zu den Harnsäurewerten korreliert ( $r = -0,242$ ). Das heißt, je geringer die Sauerstoffsättigung in Ruhe war, desto höhere Harnsäurewerte konnten bei den Patienten gemessen werden.

Generell spielen sich unter Hypoxie im Organismus folgende Stoffwechselfvorgänge ab, die einen gesteigerten Purinkatabolismus bedingen und diese Korrelation pathophysiologisch erklären können: Einerseits bedingt eine niedrige Ruhesauerstoffsättigung eine reaktive Polyglobulie und daher einen erhöhten Abbau und Umsatz an Erythrozyten. Dies führt zu einem vermehrten Anfall von Purinabbauprodukten mit konsekutiver Erhöhung der Harnsäurespiegel. Andererseits kann unter Sauerstoffmangel der ubiquitär benötigte Energielieferant Adenosintriphosphat (ATP) nicht in ausreichendem Maße aus Adenosindiphosphat (ADP) generiert werden. ADP kann daher nicht genügend phosphoryliert und zu ATP umgewandelt werden. Es akkumuliert in den Zellen und wird über Adenosinmonophosphat oder Inosinmonophosphat zu Inosin abgebaut. Aus Inosin entsteht Hypoxanthin, welches über Xanthin letztendlich zu Harnsäure umgewandelt wird.

Einige Studien belegen den verstärkten Anfall von ATP-Abbauprodukten in abhängigen Geweben unter temporärer Ischämie: Beispielsweise zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Adenosin-, Inosin- und Hypoxanthin- Konzentration bei temporärem, segmentalem Verschluss einer Koronararterie am Hund. Auch beim Menschen konnte die gleiche Gruppe an Wissenschaftlern ein erhöhtes Vorkommen dieser Moleküle im venösen Blut des Sinus coronarius, infolge einer Ischämie bei kardialem Arrest, während einer Herzoperation feststellen (Fox 1979). Inadäquate Sauerstoffversorgung der arbeitenden Muskulatur führt zur Freisetzung von Adenosin. Nach Induktion einer Angina pectoris bei Patienten mit Koronarsklerose unter schneller Stimulierung durch den atrialen Schrittmacher kam es zu einem Anstieg der Adenosinkonzentration (Fox 1974).

Nicht nur bei kurzzeitiger Hypoxie lässt sich der vermehrte Purinkatabolismus beobachten. Auch unter chronischem Sauerstoffmangel fallen verstärkt ATP-Abbauprodukte an. So wurde eine verstärkte Ausscheidung von Harnsäure im Urin bei Patienten mit akutem Lungenversagen, also einer hypoxischen und gegebenenfalls zyanotischen Patientengruppe, nachgewiesen (Christensen 1992).

Bei kritisch kranken Patienten konnte ein ATP-Katabolismus beobachtet werden. Die Messungen lieferten erhöhte Konzentrationen von Hypoxanthin als Hinweis auf eine zelluläre Hypoxie (Grum 1985).

Unter diesem Gesichtspunkt scheint es plausibel, dass unter den Patienten mit zyanotischen Herzfehlern hohe Harnstoffspiegel messbar sind und ein gegensätzlicher Zusammenhang zwischen den Werten der Ruhesauerstoffsättigung und den Harnsäurewerten berechnet werden konnte.

Daneben zeigte sich ein Zusammenhang zum Risikofaktor der Adipositas: Adipöse Patienten präsentierten sich mit einer schlechteren Ruhesauerstoffsättigung ( $p = 0,046$ ). Der Zusammenhang



zwischen dem Übergewicht und der erniedrigten Ruhesauerstoffsättigung ist so zu erklären, dass diejenigen Patienten, die sich mit Zyanose präsentierten, schwerwiegendere Herzfehler aufwiesen. Patienten mit VSD und PA waren die häufigsten Zyanotiker (22,7% der Fälle). Zu 18,1% waren Personen mit einer TA vertreten.

Das Vorliegen der Zyanose gibt Hinweis auf die Schwere des Krankheitsbildes: Patienten mit zyanotischen Herzfehlern sind aufgrund ihrer Erkrankung stark in ihren körperlichen Aktivitäten eingeschränkt. Daher ist es unwahrscheinlich, dass sich diese Patienten vermehrt körperlichen Belastungen aussetzen und Sport betreiben. Wenig Bewegungsmöglichkeit begünstigt eine Gewichtszunahme.

Im Widerspruch hierzu sind chronische hypoxische Zustände, wie sie beispielsweise in großer Höhe herrschen, generell eher mit einem Gewichtsverlust assoziiert. Dies ist bedingt durch eine Reduktion sowohl der Energieaufnahme, als auch der Energieverwertung durch den Organismus, sowie ein generell gesteigerter Energiebedarf (Hamad 2006).

Ein anderer Gesichtspunkt, der sich wiederum gut mit unserer Beobachtung vereinigen lässt ist, dass Adipositas häufig mit dem obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndrom einhergeht. Dieses Syndrom geht mit intermittierenden chronisch hypoxischen Zuständen des Organismus einher, was weitreichende Konsequenzen für das Herzkreislaufsystem und den Metabolismus mit sich bringt (Levy 2008). Ob sich allerdings innerhalb unserer Patienten auch Personen mit der Diagnose des Schlaf-Apnoe-Syndroms befanden, ist dennoch unklar.

#### **6.4 Korrelation zwischen Diagnose, Risikofaktoren, Frühmanifestationen und der Leistungsfähigkeit in der Spiroergometrie**

Die hohe kardiopulmonale Leistungsfähigkeit spricht für eine gute Fitness der Probanden. Körperliche Aktivität wirkt protektiv in Hinblick auf kardiovaskuläre Komplikationen. Ist dieser Zusammenhang auch innerhalb unseres Patientenkollektivs nachzuvollziehen?

##### **6.4.1 Leistung und Diagnose**

Um zu überprüfen, ob die Leistungsfähigkeit, gemessen an der maximalen Sauerstoffaufnahme in der Spiroergometrie, über alle Diagnosegruppen gleich verteilt ist, wurde eine ANOVA durchgeführt. Der Post-Hoc-Mehrfachvergleichstest ergab eine signifikante Mittelwertsdifferenz auf einem Signifikanzniveau von  $p = 0,05$  zwischen den Patienten mit Aortenisthmusstenose und den Patienten mit den jeweilig folgenden Diagnosen: Bezüglich der maximalen Sauerstoffaufnahme übertrafen die CoA-Patienten die ASD-Patienten um 10,81 ml/min/kg, die TGA-Patienten um 12,08 ml/min/kg, die TOF-Patienten um 9,45 ml/min/kg, die PA-Patienten um 14,17 ml/min/kg, die EBS-Patienten um 12,98 ml/min/kg und die TA-Patienten um 16,26 ml/min/kg. Somit wiesen CoA-Patienten mit einer maximalen Sauerstoffaufnahme von 34,43 +/- 9,2 ml/min/kg die höchste maximale Sauerstoffaufnahme auf. Diese Werte sind vergleichbar mit den Werten, die untrainierte Personen aus der Normalbevölkerung in der Spiroergometrie erzielen.

Dabei fällt zunächst einmal auf, dass die Patienten mit signifikant geringerer maximaler Sauerstoffaufnahme eher den Diagnosegruppen zuzuordnen sind, die sich mit einem zyanotischen Herzfehler präsentieren: Die Patienten mit ASD, TGA, TOF, PA, EBS und TA stellen einen Anteil von

68,19% an den Zyanotikern. Zwischen der  $\dot{V}O_2\text{max.}$  und der Ruhesauerstoffsättigung ist ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang rechnerisch darstellbar (s. Punkt 5.8.3). Dies erklärt die geringere  $\dot{V}O_2\text{max.}$  in der Gruppe der Patienten mit ASD, TGA, TOF, PA, EBS und TA.

In der Literatur gibt es zum Thema der Leistungsfähigkeit von Patienten mit Aortenisthmusstenose unterschiedliche Ansichten. Am deutschen Herzzentrum in München wurde eine Studie mit 260 Patienten mit angeborener Aortenisthmusstenose und operativer Korrektur durchgeführt. Die Patienten nahmen an einer Spiroergometrie teil. Die erreichte Leistung war signifikant geringer als in der gleichaltrigen und gleichgroßen Referenzgruppe. Dabei konnte kein Unterschied in der Leistungsfähigkeit bezüglich des Alters, in dem die Korrektur erfolgte, der Art der Operation oder der Blutdruckdifferenz zwischen unterer und oberer Extremität festgestellt werden (Hager 2008).

Eine Studie von 84 Kindern mit angeborenen Herzfehlern im Alter zwischen vier und elf Jahren, die eine Korrekturoperation erhalten hatten, konnte einen signifikanten Unterschied in der Leistungsfähigkeit bei Kindern mit „einfachen“ Fehlbildungen, wie ASD, VSD oder CoA, zu Kindern mit „komplexen“ Herzfehlern, wie TOF oder PA, feststellen. Die Leistung der Kinder wurde sowohl zwischen den Diagnosegruppen, als auch mit der Leistung gleichaltriger und gesunder Kinder verglichen. Erstaunlicherweise zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Kindern mit „einfachen“ Herzfehlern und Kindern aus der Normalbevölkerung (Norozi 2005).

Der Altersdurchschnitt der ersten Studie war mit ca. 30 Jahren vergleichbar mit dem Altersdurchschnitt innerhalb der Studienpopulation der Patienten mit angeborenen Herzfehlern am Deutschen Herzzentrum in München. Aus den aufgeführten Beobachtungen lässt sich die Tendenz ablesen, dass die Leistung der CoA-Patienten in der Kindheit auf dem Niveau der Gleichaltrigen liegt und im Laufe des Erwachsenwerdens abfällt. Möglicherweise liegt dies an der trotz Korrektur fortbestehenden geänderten Hämodynamik und der arteriellen Hypertonie. Betrachtet man nun jedoch die Gruppe der CoA-Patienten Jahre nach der Korrektur im Verhältnis zu anderen Diagnosegruppen mit angeborenen Herzfehlern, so stellen Patienten mit CoA die leistungsstärkste Gruppe dar.

#### 6.4.2 Leistung und Risikofaktor/Zyanose

Die maximale Sauerstoffaufnahme ist einerseits mittelstark negativ zu den gemessenen Harnsäurewerten und andererseits mittelstark positiv zu den Werten der Ruhesauerstoffsättigung korreliert. Besteht also ein Zusammenhang zwischen der maximalen Sauerstoffaufnahme und der Ruhesauerstoffsättigung, der sich durch den Harnsäuremetabolismus erklären lässt?

Hypoxie führt zu ATP-Katabolismus (siehe Punkt 6.3.4). Als Resultat sind im Organismus erhöhte Harnsäurewerte messbar. Die Ruhesättigung korreliert negativ mit den Harnsäurewerten der Patienten ( $r = -0,242$ ).

Weitere Berechnungen belegen einen mittelstarken Zusammenhang zwischen der reduzierten Ruhesauerstoffsättigung und der eingeschränkten Belastbarkeit in der Spiroergometrie ( $r = +0,387$ ). Das heißt, je höher die Ruhesauerstoffsättigung bei den Patienten war, desto höhere Werte erreichten die Patienten bei der maximal möglichen Sauerstoffaufnahme unter Belastung.

Wie zuvor beschrieben, ist die Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung gleich dem Produkt des Herzzeitvolumens und der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz (Wonisch M. 2003).

$$\dot{V}O_2 \max = HZV \times avDO_2$$

Ein Zyanotiker startet mit einem geringeren Level der arteriellen Sauerstoffkonzentration. Dies spiegelt sich auch bei unseren Ergebnissen wieder. Zyanotische Patienten erreichen geringere Werte für die maximale Sauerstoffaufnahme.

Zudem lässt sich eine Assoziation zwischen der maximalen Sauerstoffaufnahme und den gemessenen Harnsäurewerten nachweisen: Diese sind negativ miteinander korreliert. Höhe Harnsäurewerte gehen mit einer Einschränkung der  $\dot{V}O_2 \max$  einher ( $r = -0,343$ ). Aufgrund des Einflusses der Ruhesauerstoffsättigung einerseits auf die Harnsäurewerte und andererseits auf die maximale Sauerstoffaufnahme muss in diesem Punkt daher ein Confoundereffekt durch die Ruhesauerstoffsättigung in Betracht gezogen werden.

Des Weiteren beeinflusst der Risikofaktor Adipositas gleichzeitig die Ruhesauerstoffsättigung und die Leistungsfähigkeit: Die Adipositas ist mit geringeren Ruhesauerstoffsättigungswerten vergesellschaftet ( $p = 0,046$ ) und führt zu signifikant geringeren Werten der maximalen Sauerstoffaufnahme ( $p = 0,002$ ). Adipöse Patienten erzielten eine  $\dot{V}O_2 \max$  von 19,72 ml/min/kg, wobei normalgewichtige Patienten durchschnittlich auf Werte von 24,86 ml/min/kg für die maximale Sauerstoffaufnahme unter Belastung kamen. Daher beeinflusst das Vorliegen von Übergewicht möglicherweise die Werte der Ruhesauerstoffsättigung und der maximalen Sauerstoffaufnahme im Sinne eines Confounders.

Ein signifikanter negativer Zusammenhang besteht zu den Triglyceridwerten ( $r = -0,184$ ). Personen mit geringeren Triglyceriden scheinen offenbar eine bessere körperliche Belastbarkeit zu zeigen. Interventionsstudien, in denen die Probanden sich einem aeroben Ausdauertraining unterzogen, zeigten, dass körperliche Aktivität zur Modifikation des Lipidprofils beiträgt (Wood 1983), (Marti 1990), (Després 1988), (LeMura 2000). Oftmals konnte eine signifikante Reduktion der Triglyceride im Blut nachgewiesen werden. Zusätzlich ließ sich durch das Training eine signifikante Erhöhung des HDL-Cholesterinspiegels im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe erzielen. Regelmäßige sportliche Betätigung im aeroben Bereich führt zu einer Zunahme der  $\dot{V}O_2 \max$  und einer gleichzeitigen Abnahme des Gehalts an Körperfett. Dies erklärt den gegensätzlichen Zusammenhang zwischen den Werten der  $\dot{V}O_2 \max$  und den Triglyceridspiegeln, der sich innerhalb unseres Studienkollektivs nachvollziehen lässt.

### 6.4.3 Leistung und Frühmanifestationen

Es zeigt sich eine schwach negative signifikante Korrelation zwischen  $\dot{V}O_2 \max$  und der Pulswellengeschwindigkeit ( $r = -0,225$ ). Zum Augmentationsindex besteht ein mittelstarker negativer Zusammenhang ( $r = -0,371$ ). Das heißt, diese beiden Variablen einer eingeschränkten Gefäßcompliance korrelieren negativ mit der Leistungsfähigkeit in der Spiroergometrie. Demnach zeigt sich ein gewisses Niveau an körperlicher Fitness innerhalb des Kollektivs der Patienten mit angeborenen Herzfehlern als protektiv gegenüber kardiovaskulären Veränderungen.

Die maximale Sauerstoffaufnahme spiegelt die körperliche Leistungsfähigkeit wieder und ist daher vom Trainingszustand des Probanden abhängig. Es ist hinlänglich bekannt, dass sich Sport positiv auf das kardiovaskuläre Risiko auswirkt. Eine Studie unter Jugendlichen untersuchte ebenfalls die

Assoziation zwischen der Fitness und der frühen Atherosklerosemanifestation. Dabei lässt sich ein gegensätzlicher Zusammenhang zwischen Intima-Media-Dicke in Aorta und A. carotis und dem Fitnesslevel, gemessen an  $\dot{V}O_2\text{max.}$ , feststellen. Das Risiko einer erniedrigten Gefäßcompliance sinkt mit einem höheren Level an kardiorespiratorischer Leistungsfähigkeit (Pahkala 2013).

Umgekehrt konnten Tanaka et al. in einer Interventionsstudie die Verbesserung der Gefäßcompliance durch regelmäßige sportliche Betätigung im aeroben Bereich nach nur drei Monaten feststellen. Schon eine behutsame Verbesserung der körperlichen Aktivität durch Walking mit langsamer Steigerung der Trainingsintensität und Trainingsdauer vermochte eine 25%ige Zunahme der arteriellen Compliance und eine 20%ige Reduktion des Steifheitsgrades hervorzubringen (Tanaka 2000).

Regelmäßiges aerobes Training kann dem altersbedingten Verlust der Fähigkeit zur Vasodilation vorbeugen. Untersuchungen bestätigten, dass Personen mit primär bewegungsarmer Lebensführung wieder mit dem gleichen Maß an Vasodilation auf die Infusion von Acetylcholin und Natriumnitroprussid reagierten, nachdem sie sich regelmäßig körperlich betätigten (DeSouza 2000).

Diese Beobachtungen unterstreichen den Beitrag der körperlichen Aktivität zur Reduktion der Atherosklerose und zur Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse. Auch im vorliegenden Kollektiv wird der Effekt der eingeschränkten Leistungsfähigkeit und des fehlenden Trainings auf die frühe Manifestation der Atherosklerose sichtbar. Je leistungsfähiger die Patienten waren, desto niedriger waren Pulswellengeschwindigkeit und Augmentationsindex.

Zwischen  $\dot{V}O_2\text{max.}$  und dem zentralen Pulsdruck lässt sich keine Beziehung ableiten. Eine Erklärung hierfür mag sich ergeben, wenn man die Gruppe der Patienten mit Aortenisthmusstenose genauer betrachtet: 84,2% der CoA-Patienten haben eine arterielle Hypertonie. Diese ist zugleich mit 48,48% der häufigste Risikofaktor unter den CoA-Patienten. CoA-Patienten weisen eine erhöhte Pulsdruckdifferenz auf: Mit einem Mittelwert von 66,53 +/- 10,45 mmHg ordnet sich die Gruppe der CoA-Patienten in eine Kategorie ein, in der Handlungsbedarf besteht. Ab dem Wert von über 65 mmHg sollten therapeutische Konsequenzen folgen. Zu den Diagnosegruppen TGA und TA lässt sich dieser Unterschied signifikant ( $p = 0,05$ ) nachvollziehen. Im Verhältnis haben CoA-Patienten eine Pulsdruckdifferenz, die gegenüber der TGA um 11,98 mmHg und gegenüber der TA um 13,17 mmHg höher liegt.

Auf der anderen Seite haben CoA-Patienten eine gute Leistungsfähigkeit. Die  $\dot{V}O_2\text{max.}$  als objektives Maß der körperlichen Belastbarkeit beträgt bei ihnen im Mittel 34,43 +/- 9,2 ml/min/kg. Bezüglich der maximalen Sauerstoffaufnahme übertreffen die CoA-Patienten signifikant die ASD-Patienten um 10,81 ml/min/kg, die TGA-Patienten um 12,08 ml/min/kg, die TOF-Patienten um 9,45 ml/min/kg, die PA-Patienten um 14,17 ml/min/kg, die EBS-Patienten um 12,98 ml/min/kg und die TA-Patienten um 16,26 ml/min/kg.

Das Krankheitsbild Aortenisthmusstenose geht sowohl mit einer großen Pulsdruckdifferenz, als auch mit einer guten Leistungsfähigkeit in der Spiroergometrie einher. Dieser Einfluss erklärt, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhtem Pulsdruck und körperlicher Leistung, gemessen an  $\dot{V}O_2\text{max.}$ , hergestellt werden kann. Gegensätzlich dazu besteht zu den übrigen Parametern der eingeschränkten Gefäßcompliance, der erhöhten Pulswellengeschwindigkeit und dem gesteigerten Augmentationsindex, sowohl ein Zusammenhang mit einer Verminderung der  $\dot{V}O_2\text{max.}$

## 7.0 Zusammenfassung

Diese Studie erfasste 89 Frauen und 99 Männer mit angeborenen Herzfehlern, die im Deutschen Herzzentrum in München behandelt wurden. Im Durchschnitt waren die Patienten dabei 33 Jahre alt. Die Altersspanne erstreckte sich zwischen 12 und 74 Jahren. Von allen Patienten wurden die Daten über deren Geschlecht, Alter, Diagnose, BMI und Sauerstoffsättigung unter Ruhebedingungen erhoben. Hinsichtlich des Auftretens der kardiovaskulären Risikofaktoren wurde überprüft, ob eine arterielle Hypertonie, Adipositas, Diabetes mellitus oder Nikotinabusus vorlagen. Die gewonnenen Laborwerte gaben Aufschluss über das Vorliegen von Hyperurikämie, Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie.

Um die Atherosklerosemanifestation zu klassifizieren, wurden die Pulswellengeschwindigkeit, der Augmentationsindex und der zentrale Pulsdruck gemessen. Bei allen Patienten wurde eine Spiroergometrie zur Erfassung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit durchgeführt. Der aussagekräftigste Wert hierfür ist die  $\dot{V}O_2\text{max}$ . Dieser Wert beschreibt in der Spiroergometrie die Menge an Sauerstoff, die aus dem inhalierten Gas pro Zeiteinheit extrahiert wird.

Die gewonnenen Daten wurden diese hinsichtlich folgender Fragestellung ausgewertet:

1. Wie sind die Diagnosen innerhalb unseres Patientenkollektivs der Patienten mit angeborenen Herzfehlern verteilt?
2. Wie sind die kardiovaskulären Risikofaktoren im Patientenkollektiv verteilt?
3. Wie viele und welche Patienten innerhalb dieses Kollektivs haben einen zyanotischen Herzfehler?
4. Mit welcher Ausprägung zeigen sich Frühmanifestationen einer Atherosklerose, das heißt Indikatoren einer eingeschränkten Gefäßcompliance innerhalb der jeweiligen Diagnosegruppen?
5. Wie verhält es sich mit dem Einfluss der atherosklerotischen Risikofaktoren auf die Frühmanifestationen der Atherosklerose?
6. Besteht ein Zusammenhang zwischen der Ruhesauerstoffsättigung und dem Risikoprofil?
7. Unterscheiden sich die Diagnosegruppen hinsichtlich der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit in der Spiroergometrie?
8. Gibt es eine Korrelation zwischen der Leistungsfähigkeit der Exposition gegenüber kardiovaskulären Risikofaktoren?
9. Hängt die Leistungsfähigkeit von der Ruhesauerstoffsättigung ab?
10. Ist die Leistungsfähigkeit der Patienten in der Spiroergometrie zu den atherosklerotischen Frühmanifestationen assoziiert?

Die statistische Auswertung führte zu folgenden Ergebnissen:

Im Vergleich zur Prävalenz der angeborenen Herzfehler in Deutschland (PAN-Studie, Prevalence of Congenital Heart Defects in Newborns in Germany) sind im vorliegenden Studienkollektiv vor allem komplexe Herzfehler vertreten, die einer operativen Korrektur bedürfen. Diese Herzfehler häufen sich daher im Krankenhauskollektiv. Die in der PAN-Studie häufig vertretenen einfachen Herzfehler deuten auf ein hohes diagnostisches Niveau in der kardiologischen Diagnostik in Deutschland hin (s. Tab. 11).

Aus der Gegenüberstellung der Prävalenz der Risikofaktoren in der Normalbevölkerung und in der Gruppe der Patienten mit angeborenen Herzfehlern (s. Tab. 12), wird ersichtlich, dass die Patienten mit angeborenem Herzfehler seltener kardiovaskulären Risikofaktoren ausgesetzt sind.

Möglicherweise spiegeln diese Ergebnisse ein anderes Gesundheitsbewusstsein in der Gruppe der Patienten mit angeborenem Herzfehler wieder.

Diejenigen Diagnosegruppen, die mit einer Zyanose einhergehen, sind Patienten mit VSD, PA, TA, EBS und ASD. Sie unterscheiden sich von den häufigen Diagnosen der angeborenen Herzfehler mit Zyanose in der Gesamtbevölkerung in Deutschland. Dies liegt einerseits am Therapieerfolg, der zum Beheben der Zyanose führt. Andererseits bedingt das hohe diagnostische Niveau in Deutschland, dass auch bei klinisch unauffälligen Neugeborenen der Herzfehler erkannt wird, obwohl er im Verlauf keiner Behandlung bedarf und somit diese Kinder sich nicht im weiteren Verlauf im Krankenhauskollektiv wiederfinden. Zwei Diagnosegruppen, die sowohl in der Gesamtbevölkerung, als auch im Krankenhauskollektiv bei den häufig vertretenen zyanotischen Herzfehlern auftreten, sind die Pulmonalatresie und die Trikuspidalatresie. Diese beiden schwerwiegenden Krankheitsbilder bedürfen immer einer Therapie. Selbst nach erfolgter Behandlung besteht die Zyanose weitgehend fort.

Bezüglich der Ausprägung der Frühfaktoren zwischen den Diagnosegruppen sind folgende Auffälligkeiten zu erwähnen: Es lässt sich ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Mittelwerts der Pulswellengeschwindigkeit zwischen den Patienten mit Vorhofseptumdefekt und den Patienten mit Aortenklappenstenose feststellen (PWV (ASD) = 7,62 m/s; PWV (AS) = 6,02 m/s). Weshalb Patienten mit Aortenklappenstenose eine niedrigere Pulswellengeschwindigkeit im Verhältnis zu Patienten mit Vorhofseptumdefekt aufweisen, kann physiologisch nicht hergeleitet werden und bleibt daher unklar.

Der zentrale Pulsdruck bei Patienten mit Aortenisthmusstenose liegt jeweils um 11,98 mmHg höher als bei TGA-Patienten und um 13,16 mmHg höher als bei TA-Patienten. Da die arterielle Hypertonie eine schwerwiegende Langzeitkomplikation der Aortenisthmusstenose ist und die Patienten mit TGA und TA nicht zusätzlich dem Risiko unterliegen, aufgrund ihres Herzfehlers eine arterielle Hypertonie zu entwickeln, erscheint diese Beobachtung logisch nachvollziehbar.

Der Einfluss der Risikofaktoren auf die Frühmanifestationen der Atherosklerose kann in unserem Patientenkollektiv für die Risikofaktoren Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie und arterielle Hypertonie nachvollzogen werden. Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie und arterielle Hypertonie führen zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der Pulswellengeschwindigkeit. Das Auftreten der arteriellen Hypertonie korreliert positiv mit der Erhöhung des zentralen Pulsdrucks.

Normalerweise würde man einen Anstieg des zentralen Pulsdrucks bei erhöhten Harnsäurewerten erwarten. Dies lässt sich in unserer Studie nicht nachvollziehen. Es lässt sich im vorliegenden Kollektiv negativer Zusammenhang zwischen dem zentralen Pulsdruck und den Harnsäurewerten berechnen. Möglicherweise wirkt sich an dieser Stelle der Einfluss der Patienten mit CoA aus: Die Gruppe der Patienten mit Aortenisthmusstenose geht mit einer signifikant erhöhten zentralen Pulsdruckdifferenz gegenüber den Patienten mit TGA und TA einher. Zudem besteht ein gleichgerichteter signifikanter Zusammenhang zwischen Zyanose und Hyperurikämie, wobei kein einziger CoA-Patient zyanotisch ist.

Bezüglich der Ruhesauerstoffsättigung und der Risikofaktoren konnten diese Feststellungen getroffen werden: Je niedriger die Sauerstoffsättigung in Ruhe war, desto höhere Harnsäurewerte konnten bei den Patienten gemessen werden. Diese Beobachtung lässt sich über den vermehrten Purinkatabolismus und die reaktive Polyglobulie unter Hypoxie erklären. Beide Mechanismen führen über einen verstärkten Purinanfall zur Hyperurikämie.

Daneben zeigte sich ein Zusammenhang zum Risikofaktor der Adipositas: Adipöse Patienten präsentierten sich mit einer schlechteren Ruhesauerstoffsättigung. Aufgrund der Schwere des angeborenen Herzfehlers, der mit einer Zyanose einhergeht, neigen die Patienten möglicherweise dazu, sich körperlich weniger zu belasten oder sportlich zu betätigen. Daher sind diese Patienten für die Gewichtszunahme eher prädisponiert.

Die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit, gemessen an  $\dot{V}O_2\text{max.}$ , ist in den einzelnen Diagnosegruppen unterschiedlich gut: Die CoA-Patienten haben unter allen Probanden die beste Leistungsfähigkeit. Sie präsentieren sich mit einer  $\dot{V}O_2\text{max.}$  von  $34,43 \pm 9,2$  ml/min/kg, einem Wert, der mit der Leistung von untrainierten Personen aus der Normalbevölkerung vergleichbar ist. In Studien unter Kindern mit CoA lässt sich nach erfolgter Korrektur eine gleichgute Leistungsfähigkeit wie in der Normalbevölkerung nachweisen. Im Langzeitverlauf ist die Leistungsfähigkeit der CoA-Patienten der Leistungsfähigkeit der Personen aus der Normalbevölkerung aber nicht ganz gleichzusetzen, auch wenn sie dieser nahe kommt. Daher liegt die Vermutung nahe, dass sich die Folgen der geänderten Hämodynamik und der fortbestehenden Hypertonie bei den Patienten trotz optimaler Therapie bemerkbar machen.

Folgende Risikofaktoren korrelieren mit der gemessenen maximalen Sauerstoffaufnahme in der Spiroergometrie: Die maximale Sauerstoffaufnahme ist mittelstark und negativ zu den gemessenen Harnsäurewerten korreliert. Des Weiteren konnte zu den Werten der Ruhesauerstoffsättigung ein mittelstarker gleichgerichteter Zusammenhang berechnet werden. Zyanotische Patienten, das umfasst vor allen Dingen Patienten mit komplexen und schweren Herzfehlern, neigen zu hohen Harnsäurewerten aufgrund des verstärkten Purinkatabolismus. Gleichzeitig sind dies auch die Patienten, die körperlich nicht gut belastbar sind. Dieser Einfluss der Ruhesauerstoffsättigung auf Harnsäurewerte und Leistungsfähigkeit erklärt, warum hohe Harnsäurewerte mit einer niedrigen maximalen Sauerstoffaufnahme in der Spiroergometrie einhergehen.

Adipöse Patienten erreichen einen signifikant geringeren Wert für die maximale Sauerstoffaufnahme. Gleichzeitig ist die Adipositas mit einer geringeren Ruhesauerstoffsättigung vergesellschaftet. Daher liegt hier ein Confoundereffekt der Adipositas auf die Ruhesauerstoffsättigung und die Leistungsfähigkeit vor.

Zwischen  $\dot{V}O_2\text{max.}$  und den Triglyceridwerten besteht ein negativer Zusammenhang. Ausdauertraining führt zur Modifikation des Lipidprofils im Sinne einer signifikanten Reduktion der Triglyceride und der Erhöhung des HDL-Spiegels.

Zwischen der Ruhesauerstoffsättigung und der Leistungsfähigkeit in der Spiroergometrie konnte ein mittelstarker positiver Zusammenhang dargelegt werden. Je höher die Ruhesauerstoffsättigung bei den Patienten war, desto höhere Werte erreichten die Patienten bei der maximal möglichen Sauerstoffaufnahme unter Belastung. Dies zeigt die im Vergleich geringere Fitness der zyanotischen Patienten auf. Wegen der gleichzeitig bestehenden negativen Assoziation zwischen der Leistung und den gemessenen Harnsäurewerten (hohe Harnsäurewerte gehen mit einer Einschränkung der

$\dot{V}O_2\text{max.}$  einher), muss in diesem Punkt ein Confoundereffekt durch die Ruhesauerstoffsättigung auf Harnsäurewerte und die Leistungsfähigkeit berücksichtigt werden.

Zwei der drei Variablen eingeschränkter Gefäßcompliance korrelieren negativ mit der Leistungsfähigkeit in der Spiroergometrie. Es zeigt sich eine schwach negative signifikante Korrelation zwischen  $\dot{V}O_2\text{max.}$  und der Pulswellengeschwindigkeit. Zum Augmentationsindex besteht ein mittelstarker negativer Zusammenhang. Demnach zeigt sich ein gewisses Niveau an körperlicher Fitness innerhalb des Kollektivs der Patienten mit angeborenen Herzfehlern als protektiv gegenüber kardiovaskulären Veränderungen. Zwischen  $\dot{V}O_2\text{max.}$  und dem zentralen Pulsdruck lässt sich aufgrund des Einflusses der CoA-Patienten keine Beziehung ableiten. CoA-Patienten präsentieren sich mit guter Leistungsfähigkeit bei erhöhter Pulsdruckdifferenz.

Die Auswertung der Ergebnisse bestätigt die Exposition von Patienten mit angeborenen Herzfehlern gegenüber den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren. Im Verhältnis zur Allgemeinbevölkerung sind die Patienten mit angeborenen Herzfehlern jedoch gesundheitsbewusster und präsentieren sich seltener mit den kardiovaskulären Risikofaktoren. Dieses Gesundheitsbewusstsein ist deshalb besonders wichtig und nützlich, weil sich auch bei den Patienten mit angeborenen Herzfehlern der Einfluss der Risikofaktoren auf die Frühmanifestationen der Atherosklerose nachvollziehen lässt. Die Risikofaktoren führen in den statistischen Berechnungen zur Erhöhung der Indikatoren einer eingeschränkten Gefäßcompliance, d. h. der Pulswellengeschwindigkeit und des zentralen Pulsdrucks.

Körperliches Training führt zu einer Steigerung der maximalen Sauerstoffaufnahme in der Spiroergometrie, dem Parameter, der die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit am besten beurteilen lässt. Generell geht eine gute kardiopulmonale Leistungsfähigkeit mit niedrigeren Werten für die Pulswellengeschwindigkeit und für den Augmentationsindex einher. Dies unterstreicht den Benefit körperlicher Fitness im Hinblick auf die Prävention der Atherosklerose, auch, oder vor allem für Patienten mit angeborenen Herzfehlern. Die Reduktion des Risikos für die Atherosklerose kann durch regelmäßige Bewegung erreicht werden, sofern dies mit dem Gesundheitszustand der Patienten vereinbar ist. Dabei muss berücksichtigt werden, dass die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit in den Diagnosegruppen unterschiedlich gut ist. Die schlechteste Leistungsfähigkeit zeigten die zyanotischen Patienten: Schwer kranke Zyanotiker haben aufgrund der Pathophysiologie des verstärkten Purinkatabolismus und der reaktiven Polyglobulie erhöhte Harnsäurewerte. Daher besteht ein Zusammenhang zwischen einer geringen Leistungsfähigkeit in der Spiroergometrie und der Hyperurikämie. Patienten mit Aortenisthmusstenose präsentieren sich mit der besten kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit. Aufgrund der mit der Erkrankung einhergehenden arteriellen Hypertonie sind sie besonders gefährdet für die Entstehung der Atherosklerose. Zu diskutieren wäre daher, ob die Patienten innerhalb dieser Gruppe besonders von regelmäßigem körperlichem Training profitieren. Möglicherweise könnten die Langzeitkomplikationen dieser Erkrankung dadurch verringert werden.



## 8.0 Anhang

### 8.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Neun-Felder-Tafel nach Wassermann (Kroidl 2010).....	28
Abbildung 2: Verteilung der Diagnosen innerhalb des Kollektivs. ....	32
Abbildung 3: Verteilung der Risikofaktoren im Gesamtkollektiv. ....	33
Abbildung 4: Auftreten der Risikofaktorkombinationen im Gesamtkollektiv.....	34
Abbildung 5: Diagnosehäufigkeiten bei Zyanose. ....	35
Abbildung 6: SDS-Werte der Pulswellengeschwindigkeit. ....	36
Abbildung 7: Boxplotdiagramme der PWV in den Diagnosegruppen mit $n \geq 10$ Patienten. ....	38
Abbildung 8: Histogramm der Variablen Augmentationsindex. ....	39
Abbildung 9: Boxplotdiagramme des AI in den Diagnosegruppen mit $n \geq 10$ Patienten.....	41
Abbildung 10: Histogramm der Variablen zentraler Pulsdruck.....	42
Abbildung 11: Verteilung der Variablen PD bei $n \geq 10$ Patienten. ....	43
Abbildung 12: Streu-Punkt-Diagramm der PWV und der Cholesterinwerte.....	45
Abbildung 13: Streu-Punkt-Diagramm der PWV und der Triglyceride.....	46
Abbildung 14: Boxplotdiagramm der PWV über die Kategorien der Variablen arterielle Hypertonie (AH).....	47
Abbildung 15: Streu-Punkt-Diagramm des PD und der Harnsäurewerte. ....	50
Abbildung 16: Boxplotdiagramm des PD über die Kategorien der Variablen arterielle Hypertonie. ...	51
Abbildung 17: Histogramm der Variablen Ruhesauerstoffsättigung. ....	52
Abbildung 18: Streu-Punkt-Diagramm der Ruhesauerstoffsättigung und der Harnsäurewerte. ....	54
Abbildung 19: Boxplotdiagramm der Variablen Ruhesauerstoffsättigung über die Kategorien der Variablen Adipositas.....	55
Abbildung 20: Histogramm der Variablen $V O_2\max$ . ....	56
Abbildung 21: Boxplotdiagramme der $V O_2\max$ . in den Diagnosegruppen mit $n \geq 10$ Patienten.....	57
Abbildung 22: Streu-Punkt-Diagramm der $V O_2\max$ . und der Harnsäurewerte. ....	59
Abbildung 23: Streu-Punkt-Diagramm der $V O_2\max$ . und der Triglyceridwerte. ....	60
Abbildung 24: Streu-Punkt-Diagramm der $V O_2\max$ . und der Ruhesauerstoffsättigung. ....	61
Abbildung 25: Boxplotdiagramm der Variablen $V O_2\max$ . über die Kategorien der Variablen Adipositas. ....	62
Abbildung 26: Streu-Punkt-Diagramm der $V O_2\max$ . und der PWV. ....	63
Abbildung 27: Streu-Punkt-Diagramm der $V O_2\max$ . und des AI. ....	64

### 8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Alterskorrigierte Referenzwerte für die Pulswellengeschwindigkeit (Müller 2013). ....	23
Tabelle 2: Mittelwerte der Pulswellengeschwindigkeit in den Diagnosegruppen mit $n \geq 10$ Patienten. ....	37
Tabelle 3: Mittelwerte des Augmentationsindex in den Diagnosegruppen mit $n \geq 10$ Patienten.....	40
Tabelle 4: Mittelwerte des PD in den Diagnosegruppen mit $n \geq 10$ Patienten.....	42
Tabelle 5: Zusammenhang zwischen PWV und den Risikofaktoren. ....	44
Tabelle 6: Zusammenhang zwischen AI und den Risikofaktoren. ....	48
Tabelle 7: Zusammenhang zwischen PD und den Risikofaktoren.....	49
Tabelle 8: Zusammenhang zwischen der Ruhesauerstoffsättigung und den Risikofaktoren. ....	53

Tabelle 9: Zusammenhang zwischen V O <sub>2</sub> max., den Risikofaktoren und der Ruhesauerstoffsättigung. ....	58
Tabelle 10: Zusammenhang zwischen V O <sub>2</sub> max. und den Frühmanifestationen. ....	63
Tabelle 11: Prozentuale Verteilung der Diagnosen angeborener Herzfehler in Deutschland und im Studienkollektiv der PAN-Studie. ....	65
Tabelle 12: Vergleich der Prävalenz der Risikofaktoren zwischen den Daten des RKI's der Normalbevölkerung und der Gruppe der Patienten mit angeborenen Herzfehlern. ....	67

### 8.3 Literaturverzeichnis

- Alpert, M. A.; Lambert, C. R.; Panayiotou, H.; Terry, B. E.; Cohen, M. V.; Massey, C. V. ; Hashimi MW; Mukerji V. (1995): Relation of duration of morbid obesity to left ventricular mass, systolic function, and diastolic filling, and effect of weight loss. In: *Am. J. Cardiol.* 76 (16), S. 1194–1197.
- Ames, B. N.; Cathcart, R.; Schwiers, E.; Hochstein, P. (1981): Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. In: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 78 (11), S. 6858–6862.
- Arcaro, G.; Zamboni, M.; Rossi, L.; Turcato, E.; Covi, G.; Armellini, F. , Bosello O; Lechi A. (1999): Body fat distribution predicts the degree of endothelial dysfunction in uncomplicated obesity. In: *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* 23 (9), S. 936–942.
- Assert, R.; Scherk, G.; Bumbure, A.; Pirags, V.; Schatz, H.; Pfeiffer, A. F. (2001): Regulation of protein kinase C by short term hyperglycaemia in human platelets in vivo and in vitro. In: *Diabetologia* 44 (2), S. 188–195. DOI: 10.1007/s001250051598.
- Assmann, G.; Cullen, P.; Schulte, H. (1998): The Münster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. In: *Eur. Heart J.* 19 Suppl A, S. A2-11.
- Barua, R. S.; Ambrose, J. A.; Eales-Reynolds, L. J.; DeVoe, M. C.; Zervas, J. G.; Saha, D. C. (2001): Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelium-dependent vasodilatation. In: *Circulation* 104 (16), S. 1905–1910.
- Bell, F. P.; Adamson, I. L.; Schwartz, C. J. (1974): Aortic endothelial permeability to albumin: focal and regional patterns of uptake and transmural distribution of <sup>131</sup>I-albumin in the young pig. In: *Exp. Mol. Pathol.* 20 (1), S. 57–68.
- Bell, F. P.; Gallus, A. S.; Schwartz, C. J. (1974): Focal and regional patterns of uptake and the transmural distribution of <sup>131</sup>I-fibrinogen in the pig aorta in vivo. In: *Exp. Mol. Pathol.* 20 (2), S. 281–292.
- Bermudez, Edmund A.; Rifai, Nader; Buring, Julie E.; Manson, JoAnn E.; Ridker, Paul M. (2002): Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. In: *Am. J. Cardiol.* 89 (9), S. 1117–1119.
- Bevan, R. D.; Tsuru, H. (1981): Functional and structural changes in the rabbit ear artery after sympathetic denervation. In: *Circ. Res.* 49 (2), S. 478–485.
- Botham, K. M.; Moore, E. H.; Pascale, C. de; Bejta, F. (2007): The induction of macrophage foam cell formation by chylomicron remnants. In: *Biochem. Soc. Trans.* 35 (Pt 3), S. 454–458. DOI: 10.1042/BST0350454.
- BRAMWELL, C. (1947): Coarctation of the aorta; clinical features. In: *Br Heart J* 9 (2), S. 100–127.
- Brewer, H. B. (1999): Hypertriglyceridemia: changes in the plasma lipoproteins associated with an increased risk of cardiovascular disease. In: *Am. J. Cardiol.* 83 (9B), S. 3F-12F.

- Brown, C. D.; Higgins, M.; Donato, K. A.; Rohde, F. C.; Garrison, R.; Obarzanek, E.; Ernst ND; Horan M. (2000): Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. In: *Obesity research* 8 (9), S. 605–619. DOI: 10.1038/oby.2000.79.
- Busch, M.A.; Schienkiewitz, A.; Nowossadeck, E.; Gößwald, A. (2013): Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. In: *Bundesgesundheitsbl.* 56 (5-6), S. 656–660. DOI: 10.1007/s00103-012-1659-0.
- Campbell, M. (1970): Natural history of atrial septal defect. In: *Heart* 32 (6), S. 820–826. DOI: 10.1136/hrt.32.6.820.
- Campbell, M. (1970): Natural history of coarctation of the aorta. In: *Heart* 32 (5), S. 633–640. DOI: 10.1136/hrt.32.5.633.
- Caro, C. G.; Nerem, R. M. (1973): Transport of 14 C-4-cholesterol between serum and wall in the perfused dog common carotid artery. In: *Circ. Res.* 32 (2), S. 187–205.
- Castelli, W. P. (1986): The triglyceride issue: a view from Framingham. In: *Am. Heart J.* 112 (2), S. 432–437.
- Castelli, W. P. (1988): Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease--the Framingham Heart Study. In: *Can J Cardiol* 4 Suppl A, S. 5A-10A.
- Celermajer, D. S.; Sorensen, K. E.; Georgakopoulos, D.; Bull, C.; Thomas, O.; Robinson, J.; Deanfield, J. E. (1993): Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. In: *Circulation* 88 (5 Pt 1), S. 2149–2155.
- Cheng, Tzu-Hung; Lin, Jia-Wei; Chao, Hung-Hsin; Chen, Yen-Ling; Chen, Cheng-Hsien; Chan, Paul; Liu, Ju-Chi (2010): Uric acid activates extracellular signal-regulated kinases and thereafter endothelin-1 expression in rat cardiac fibroblasts. In: *Int. J. Cardiol.* 139 (1), S. 42–49. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.09.004.
- Chobanian, A. V. (1983): The influence of hypertension and other hemodynamic factors in atherogenesis. In: *Prog Cardiovasc Dis* 26 (3), S. 177–196.
- Christensen, E. F.; Jacobsen, J.; Anker-Møller, E.; Schultz, P.; Spangsberg, N. (1992): Increased urinary loss of uric acid in adults with acute respiratory failure requiring mechanical ventilation. In: *Chest* 102 (2), S. 556–559.
- Cohen, M.; Fuster, V.; Steele, P. M.; Driscoll, D.; McGoon, D. C. (1989): Coarctation of the aorta. Long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction. In: *Circulation* 80 (4), S. 840–845. DOI: 10.1161/01.CIR.80.4.840.
- Cooper, A. D. (1997): Hepatic uptake of chylomicron remnants. In: *J. Lipid Res.* 38 (11), S. 2173–2192.
- Corry, Dalila B.; Eslami, Pirooz; Yamamoto, Kei; Nyby, Michael D.; Makino, Hirofumi; Tuck, Michael L. (2008): Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. In: *J. Hypertens.* 26 (2), S. 269–275. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3282f240bf.
- Culleton, B. F.; Larson, M. G.; Kannel, W. B.; Levy, D. (1999): Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. In: *Ann. Intern. Med.* 131 (1), S. 7–13.
- Cushing, S. D.; Berliner, J. A.; Valente, A. J.; Territo, M. C.; Navab, M.; Parhami, F.; Gerrity R, Schwartz CJ, Fogelman AM. (1990): Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein 1 in human endothelial cells and smooth muscle cells. In: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 87 (13), S. 5134–5138.

- D'Agostino, Ralph B.; Pencina, Michael J.; Massaro, Joseph M.; Coady, Sean (2013): Cardiovascular Disease Risk Assessment: Insights from Framingham. In: *Glob Heart* 8 (1), S. 11–23. DOI: 10.1016/j.gheart.2013.01.001.
- DeSouza, C. A.; Shapiro, L. F.; Clevenger, C. M.; Dinunno, F. A.; Monahan, K. D.; Tanaka, H.; Seals, D. R. (2000): Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. In: *Circulation* 102 (12), S. 1351–1357.
- Després, J. P.; Moorjani, S.; Tremblay, A.; Poehlman, E. T.; Lupien, P. J.; Nadeau, A.; Bouchard, C. (1988): Heredity and changes in plasma lipids and lipoproteins after short-term exercise training in men. In: *Arteriosclerosis (Dallas, Tex.)* 8 (4), S. 402–409.
- Dichtl, W.; Nilsson, L.; Goncalves, I.; Ares, M. P.; Banfi, C.; Calara, F.; Hamsten A; Eriksson P; Nilsson J. (1999): Very low-density lipoprotein activates nuclear factor-kappaB in endothelial cells. In: *Circ. Res.* 84 (9), S. 1085–1094.
- Dr. Johannes Baulmann (2010): Arterielle Gefäßsteifigkeit und Pulswellengeschwindigkeit. Positionspapier zu Grundlagen, Methodik, Beeinflussbarkeit und Ergebnisinterpretation. In: *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 135 (S1). Online verfügbar unter [www.thieme-connect.de/ejournals](http://www.thieme-connect.de/ejournals).
- Dzau, V. J. (1990): Atherosclerosis and hypertension: mechanisms and interrelationships. In: *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 15 Suppl 5, S. S59-64.
- Facchini, F. S.; Hollenbeck, C. B.; Jeppesen, J.; Chen, Y. D.; Reaven, G. M. (1992): Insulin resistance and cigarette smoking. In: *Lancet* 339 (8802), S. 1128–1130.
- Feig, Daniel I. (2012): The Role of Uric Acid in the Pathogenesis of Hypertension in the Young. In: *The Journal of Clinical Hypertension* 14 (6), S. 346–352. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2012.00662.x.
- Feldman, D. L.; Hoff, H. F.; Gerrity, R. G. (1984): Immunohistochemical localization of apoprotein B in aortas from hyperlipemic swine. Preferential accumulation in lesion-prone areas. In: *Arch. Pathol. Lab. Med.* 108 (10), S. 817–822.
- Fogelman, A. M.; Shechter, I.; Seager, J.; Hokom, M.; Child, J. S.; Edwards, P. A. (1980): Malondialdehyde alteration of low density lipoproteins leads to cholesteryl ester accumulation in human monocyte-macrophages. In: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 77 (4), S. 2214–2218.
- Fox, A. C.; Reed, G. E.; Glassman, E.; Kaltman, A. J.; Silk, B. B. (1974): Release of adenosine from human hearts during angina induced by rapid atrial pacing. In: *The Journal of clinical investigation* 53 (5), S. 1447–1457. DOI: 10.1172/JCI107693.
- Fox, A. C.; Reed, G. E.; Meilman, H.; Silk, B. B. (1979): Release of nucleosides from canine and human hearts as an index of prior ischemia. In: *The American Journal of Cardiology* 43 (1), S. 52–58.
- FRY, D. L. (1969): Certain Histological and Chemical Responses of the Vascular Interface to Acutely Induced Mechanical Stress in the Aorta of the Dog. In: *Circulation Research* 24 (1), S. 93–108. DOI: 10.1161/01.RES.24.1.93.
- Geraldes, Pedro; King, George L. (2010): Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications. In: *Circ. Res.* 106 (8), S. 1319–1331. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.217117.
- Gerrity, R. G.; Naito, H. K.; Richardson, M.; Schwartz, C. J. (1979): Dietary induced atherogenesis in swine. Morphology of the intima in prelesion stages. In: *Am. J. Pathol.* 95 (3), S. 775–792.
- Gersch, Christine; Palii, Sergiu P.; Kim, Kyung Mee; Angerhofer, Alexander; Johnson, Richard J.; Henderson, George N. (2008): Inactivation of nitric oxide by uric acid. In: *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 27 (8), S. 967–978. DOI: 10.1080/15257770802257952.
- Gianturco, S. H.; Ramprasad, M. P.; Song, R.; Li, R.; Brown, M. L.; Bradley, W. A. (1998): Apolipoprotein B-48 or its apolipoprotein B-100 equivalent mediates the binding of triglyceride-rich

- lipoproteins to their unique human monocyte-macrophage receptor. In: *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 18 (6), S. 968–976.
- Goldberg, I. J. (1996): Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. In: *J. Lipid Res.* 37 (4), S. 693–707.
- Gößwald, A.; Schienkiewitz, A.; Nowossadeck, E.; Busch, M.A. (2013): Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. In: *Bundesgesundheitsbl.* 56 (5-6), S. 650–655. DOI: 10.1007/s00103-013-1666-9.
- Grum, C. M.; Simon, R. H.; Dantzker, D. R.; Fox, I. H. (1985): Evidence for adenosine triphosphate degradation in critically-ill patients. In: *Chest* 88 (5), S. 763–767.
- Gulba, Dietrich (2013): Infarkt - EKG. In: *Kardioforum* (1), S. 26–28.
- Gustafsson, David; Unwin, Robert (2013): The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality. In: *BMC Nephrol* 14, S. 164. DOI: 10.1186/1471-2369-14-164.
- Haas, Nikolaus A.; Kleideiter, Ulrich (2011): *Kinderkardiologie*. Stuttgart: Thieme.
- Haffner, S. M.; Lehto, S.; Rönnemaa, T.; Pyörälä, K.; Laakso, M. (1998): Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. In: *N. Engl. J. Med.* 339 (4), S. 229–234. DOI: 10.1056/NEJM199807233390404.
- Hager, Alfred; Kanz, Simone; Kaemmerer, Harald; Hess, John (2008): Exercise capacity and exercise hypertension after surgical repair of isolated aortic coarctation. In: *The American Journal of Cardiology* 101 (12), S. 1777–1780. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.02.072.
- Hager, Alfred; Kanz, Simone; Kaemmerer, Harald; Schreiber, Christian; Hess, John (2007): Coarctation Long-term Assessment (COALA): significance of arterial hypertension in a cohort of 404 patients up to 27 years after surgical repair of isolated coarctation of the aorta, even in the absence of restenosis and prosthetic material. In: *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 134 (3), S. 738–745. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2007.04.027.
- Hamad, Noor; Travis, Simon P L (2006): Weight loss at high altitude: pathophysiology and practical implications. In: *European journal of gastroenterology & hepatology* 18 (1), S. 5–10.
- Hamaguchi, Sanae; Furumoto, Tomoo; Tsuchihashi-Makaya, Miyuki; Goto, Kazutomo; Goto, Daisuke; Yokota, Takashi; Tsutsui H; JCARE-CARD Investigators. (2011): Hyperuricemia predicts adverse outcomes in patients with heart failure. In: *Int. J. Cardiol.* 151 (2), S. 143–147. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.05.002.
- Haudenschild, C. C.; Prescott, M. F.; Chobanian, A. V. (1980): Effects of hypertension and its reversal on aortic intima lesions of the rat. In: *Hypertension* 2 (1), S. 33–44.
- Heidemann, C.; Du, Y.; Schubert, I.; Rathmann, W.; Scheidt-Nave, C. (2013): Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus. In: *Bundesgesundheitsbl.* 56 (5-6), S. 668–677. DOI: 10.1007/s00103-012-1662-5.
- Heitzer, T.; Ylä-Herttuala, S.; Luoma, J.; Kurz, S.; Münzel, T.; Just, H.; Olschewski M; Drexler H. (1996): Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia. Role of oxidized LDL. In: *Circulation* 93 (7), S. 1346–1353.
- Henriksen, T.; Mahoney, E. M.; Steinberg, D. (1981): Enhanced macrophage degradation of low density lipoprotein previously incubated with cultured endothelial cells: recognition by receptors for acetylated low density lipoproteins. In: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 78 (10), S. 6499–6503.
- Herbert, W. H. (1975): Cigarette smoking and arteriographically demonstrable coronary artery disease. In: *Chest* 67 (1), S. 49–52.

Hink, H. Ulrich; Santanam, Nalini; Dikalov, Sergey; McCann, Louise; Nguyen, Andrew D.; Parthasarathy, Sampath; Harrison DG; Fukai T. (2002): Peroxidase properties of extracellular superoxide dismutase: role of uric acid in modulating in vivo activity. In: *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 22 (9), S. 1402–1408.

Hink, U.; Li, H.; Mollnau, H.; Oelze, M.; Matheis, E.; Hartmann, M.; Skatchkov M; Thaiss F; Stahl RA; Warnholtz A; Meinertz T; Griendling K; Harrison DG; Forstermann U; Munzel T. (2001): Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus. In: *Circ. Res.* 88 (2), S. E14-22.

Hopfner, R. L.; Gopalakrishnan, V. (1999): Endothelin: emerging role in diabetic vascular complications. In: *Diabetologia* 42 (12), S. 1383–1394. DOI: 10.1007/s001250051308.

Hotamisligil, G. S.; Shargill, N. S.; Spiegelman, B. M. (1993): Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. In: *Science (New York, N.Y.)* 259 (5091), S. 87–91.

Howard, G.; Wagenknecht, L. E.; Burke, G. L.; Diez-Roux, A.; Evans, G. W.; McGovern, P; Nieto FJ; Tell GS. (1998): Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. In: *JAMA* 279 (2), S. 119–124.

Insull, William (2009): The Pathology of Atherosclerosis: Plaque Development and Plaque Responses to Medical Treatment. In: *The American Journal of Medicine* 122 (1), S. S3. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.10.013.

Kabon, Barbara; Nagele, Angelika; Reddy, Dayakar; Eagon, Chris; Fleshman, James W.; Sessler, Daniel I.; Kurz, Andrea (2004): Obesity decreases perioperative tissue oxygenation. In: *Anesthesiology* 100 (2), S. 274–280.

Kalra, V. K.; Ying, Y.; Deemer, K.; Natarajan, R.; Nadler, J. L.; Coates, T. D. (1994): Mechanism of cigarette smoke condensate induced adhesion of human monocytes to cultured endothelial cells. In: *J. Cell. Physiol.* 160 (1), S. 154–162. DOI: 10.1002/jcp.1041600118.

Kamagate, Adama; Dong, H. Henry (2008): FoxO1 integrates insulin signaling to VLDL production. In: *Cell Cycle* 7 (20), S. 3162–3170.

Kand'ár, Roman; Záková, Pavla; Muzáková, Vladimíra (2006): Monitoring of antioxidant properties of uric acid in humans for a consideration measuring of levels of allantoin in plasma by liquid chromatography. In: *Clin. Chim. Acta* 365 (1-2), S. 249–256. DOI: 10.1016/j.cca.2005.09.002.

Kannel, W. B. (1975): Role of blood pressure in cardiovascular disease: the Framingham Study. In: *Angiology* 26 (1 Pt. 1), S. 1–14.

Karpe, F.; Fielding, B. A.; Ilic, V.; Macdonald, I. A.; Summers, L. K.M.; Frayn, K. N. (2002): Impaired Postprandial Adipose Tissue Blood Flow Response Is Related to Aspects of Insulin Sensitivity. In: *Diabetes* 51 (8), S. 2467–2473. DOI: 10.2337/diabetes.51.8.2467.

Kawakami, Akio; Aikawa, Masanori; Alcaide, Pilar; Luscinskas, Francis W.; Libby, Peter; Sacks, Frank M. (2006): Apolipoprotein CIII induces expression of vascular cell adhesion molecule-1 in vascular endothelial cells and increases adhesion of monocytic cells. In: *Circulation* 114 (7), S. 681–687. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.622514.

Kawakami, Akio; Osaka, Mizuko; Tani, Mariko; Azuma, Hiroshi; Sacks, Frank M.; Shimokado, Kentaro; Yoshida, Masayuki (2008): Apolipoprotein CIII links hyperlipidemia with vascular endothelial cell dysfunction. In: *Circulation* 118 (7), S. 731–742. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.784785.

Keaney, John F.; Larson, Martin G.; Vasan, Ramachandran S.; Wilson, Peter W F; Lipinska, Izabella; Corey, Diane; Massaro JM; Sutherland P; Vita JA; Benjamin EJ; Framingham Study. (2003): Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. In: *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 23 (3), S. 434–439. DOI: 10.1161/01.ATV.0000058402.34138.11.

Khosla, Uday M.; Zharikov, Sergey; Finch, Jennifer L.; Nakagawa, Takahiko; Roncal, Carlos; Mu, Wei; Krotova K; Block ER; Prabhakar S; Johnson RJ. (2005): Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. In: *Kidney Int.* 67 (5), S. 1739–1742. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00273.x.

Kim, Seo Young; Guevara, James P.; Kim, Kyoung Mi; Choi, Hyon K.; Heitjan, Daniel F.; Albert, Daniel A. (2010): Hyperuricemia and coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. In: *Arthritis Care Res*, S. NA. DOI: 10.1002/acr.20065.

Kroidl, Rolf F.; Schwarz, Stefan (2010): Kursbuch Spiroergometrie. Technik und Befundung verständlich gemacht; 26 Tabellen. 2., aktualisierte und erw. Aufl. Stuttgart, New York, NY: Thieme.

Kubes, P.; Suzuki, M.; Granger, D. N. (1991): Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. In: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 88 (11), S. 4651–4655.

Kuzkaya, Nermin; Weissmann, Norbert; Harrison, David G.; Dikalov, Sergey (2005): Interactions of peroxynitrite with uric acid in the presence of ascorbate and thiols: implications for uncoupling endothelial nitric oxide synthase. In: *Biochem. Pharmacol.* 70 (3), S. 343–354. DOI: 10.1016/j.bcp.2005.05.009.

Lampert, T.; Lippe, E. von der; Müters, S. (2013): Verbreitung des Rauchens in der Erwachsenenbevölkerung in Deutschland. In: *Bundesgesundheitsbl.* 56 (5-6), S. 802–808. DOI: 10.1007/s00103-013-1698-1.

Lankin, V. Z.; Lisina, M. O.; Arzamastseva, N. E.; Konovalova, G. G.; Nedosugova, L. V.; Kaminnyi, A. I.; Tikhaze AK; Ageev FT; Kukharchuk VV; Belenkov YN. (2005): Oxidative stress in atherosclerosis and diabetes. In: *Bull. Exp. Biol. Med.* 140 (1), S. 41–43.

Lee, K. U. (2001): Oxidative stress markers in Korean subjects with insulin resistance syndrome. In: *Diabetes research and clinical practice* 54 Suppl 2, S. S29-33.

Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie (vaskuläre und endovaskuläre Chirurgie) (DGG) Akuter Intestinalarterienverschluss. Online verfügbar unter [http://www.gefaesschirurgie.de/fileadmin/websites/dgg/download/LL\\_Akut-Mesent\\_2011.pdf](http://www.gefaesschirurgie.de/fileadmin/websites/dgg/download/LL_Akut-Mesent_2011.pdf).

Leitlinien PAVK – Bearbeitungsstand 27.4.2009 1 Deutsche Gesellschaft für Angiologie Gesellschaft für Gefäßmedizin. Online verfügbar unter [http://www.dga-gefaessmedizin.de/uploads/media/S3-LL\\_PAVK\\_27\\_4\\_09\\_def.pdf](http://www.dga-gefaessmedizin.de/uploads/media/S3-LL_PAVK_27_4_09_def.pdf).

LeMura, L. M.; von Duvillard, S P; Andreacci, J.; Klebez, J. M.; Chelland, S. A.; Russo, J. (2000): Lipid and lipoprotein profiles, cardiovascular fitness, body composition, and diet during and after resistance, aerobic and combination training in young women. In: *European journal of applied physiology* 82 (5-6), S. 451–458. DOI: 10.1007/s004210000234.

Levy, P.; Pepin, J-L.; Arnaud, C.; Tamisier, R.; Borel, J-C.; Dematteis, M.; Godin-Ribuot, D.; Ribouot, C. (2008): Intermittent hypoxia and sleep-disordered breathing: current concepts and perspectives. In: *European Respiratory Journal* 32 (4), S. 1082–1095. DOI: 10.1183/09031936.00013308.

Li, Y.; Woo, V.; Bose, R. (2001): Platelet hyperactivity and abnormal Ca(2+) homeostasis in diabetes mellitus. In: *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 280 (4), S. H1480-9.

Lim, Hong Euy; Park, Chang Gyu; Shin, Sung Hee; Ahn, Jeong Cheon; Seo, Hong Seog; Oh, Dong Joo (2004): Aortic pulse wave velocity as an independent marker of coronary artery disease. In: *Blood Press.* 13 (6), S. 369–375.

Lin, S. J.; Jan, K. M.; Weinbaum, S.; Chien, S. (1989): Transendothelial transport of low density lipoprotein in association with cell mitosis in rat aorta. In: *Arteriosclerosis* 9 (2), S. 230–236.

Lindinger, A.; Schwedler, G.; Hense, H-W (2010): Prevalence of congenital heart defects in newborns in Germany: Results of the first registration year of the PAN Study (July 2006 to June 2007). In: *Klin Padiatr* 222 (5), S. 321–326. DOI: 10.1055/s-0030-1254155.

Lloyd-Jones, D.; Adams, R. J.; Brown, T. M.; Carnethon, M.; Dai, S.; Simone, G.; Ferguson TB.; Ford E.; Furie K.; Gillespie C.; Go A.; Greenlund K.; Haase N.; Hailpern S.; Ho PM.; Howard V.; Kissela B.; Kittner S.; Lackland D.; Lisabeth L.; Marelli A.; McDermott MM.; Meigs J.; Mozaffarian D.; Mussolino M.; Nichol G.; Roger VL.; Rosamond W.; Sacco R.; Sorlie P.; Stafford R.; Thom T.; Wasserthiel-Smoller S.; Wong ND.; Wylie-Rosett J.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. (2010): Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2010 Update: A Report From the American Heart Association. In: *Circulation* 121 (7), S. 948–954. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192666.

Lolmède, K.; Durand de Saint Front, V; Galitzky, J.; Lafontan, M.; Bouloumié, A. (2003): Effects of hypoxia on the expression of proangiogenic factors in differentiated 3T3-F442A adipocytes. In: *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* 27 (10), S. 1187–1195. DOI: 10.1038/sj.ijo.0802407.

Marelli, Ariane J.; Mackie, Andrew S.; Ionescu-Ittu, Raluca; Rahme, Elham; Pilote, Louise (2007): Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. In: *Circulation* 115 (2), S. 163–172. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627224.

Marti, B.; Suter, E.; Riesen, W. F.; Tschopp, A.; Wanner, H. U.; Gutzwiller, F. (1990): Effects of long-term, self-monitored exercise on the serum lipoprotein and apolipoprotein profile in middle-aged men. In: *Atherosclerosis* 81 (1), S. 19–31.

Mazzali, M.; Hughes, J.; Kim, Y.-G.; Jefferson, J. A.; Kang, D.-H.; Gordon, K. L.; Lan HY.; Kivlighn S.; Johnson RJ. (2001): Elevated Uric Acid Increases Blood Pressure in the Rat by a Novel Crystal-Independent Mechanism. In: *Hypertension* 38 (5), S. 1101–1106. DOI: 10.1161/hy1101.092839.

McDaid, E. A.; Monaghan, B.; Parker, A. I.; Hayes, J. R.; Allen, J. A. (1994): Peripheral autonomic impairment in patients newly diagnosed with type II diabetes. In: *Diabetes Care* 17 (12), S. 1422–1427.

Mensink, G.B.M.; Schienkiewitz, A.; Haftenberger, M.; Lampert, T.; Ziese, T.; Scheidt-Nave, C. (2013): Übergewicht und Adipositas in Deutschland. In: *Bundesgesundheitsbl.* 56 (5-6), S. 786–794. DOI: 10.1007/s00103-012-1656-3.

Milstien, S.; Katusic, Z. (1999): Oxidation of tetrahydrobiopterin by peroxynitrite: implications for vascular endothelial function. In: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 263 (3), S. 681–684. DOI: 10.1006/bbrc.1999.1422.

Mohamed-Ali, V.; Flower, L.; Sethi, J.; Hotamisligil, G.; Gray, R.; Humphries, S. E.; York DA.; Pinkney J. (2001): beta-Adrenergic regulation of IL-6 release from adipose tissue: in vivo and in vitro studies. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86 (12), S. 5864–5869.

Moons, P.; Deyk, K. V.; Dedroog, D.; Troost, E.; Budts, W. (2006): Prevalence of cardiovascular risk factors in adults with congenital heart disease. In: *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 13 (4), S. 612–616. DOI: 10.1097/01.hjr.0000197472.81694.2b.

Müller, Jan; Oberhoffer, Renate; Barta, Christiane; Hulpke-Wette, Martin; Hager, Alfred (2013): Oscillometric carotid to femoral pulse wave velocity estimated with the Vicorder device. In: *J Clin Hypertens (Greenwich)* 15 (3), S. 176–179. DOI: 10.1111/jch.12045.

Neuhauser, H.; Thamm, M.; Ellert, U. (2013): Blutdruck in Deutschland 2008–2011. In: *Bundesgesundheitsbl.* 56 (5-6), S. 795–801. DOI: 10.1007/s00103-013-1669-6.

Neuhauser, Hannelore (2011): Referenzperzentile für anthropometrische Maßzahlen und Blutdruck aus der Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KIGGS) 2003-2006. Berlin: Robert-Koch-Institut (Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes, [5]).



- Nishio, E.; Watanabe, Y. (1997): Cigarette smoke extract inhibits plasma paraoxonase activity by modification of the enzyme's free thiols. In: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 236 (2), S. 289–293. DOI: 10.1006/bbrc.1997.6961.
- Norata, Giuseppe Danilo; Grigore, Liliana; Raselli, Sara; Redaelli, Laura; Hamsten, Anders; Maggi, Franco; Eriksson P.; Catapano AL. (2007): Post-prandial endothelial dysfunction in hypertriglyceridemic subjects: molecular mechanisms and gene expression studies. In: *Atherosclerosis* 193 (2), S. 321–327. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.09.015.
- Norozi, Kambiz; Gravenhorst, Verena; Hobbiebrunken, Elke; Wessel, Armin (2005): Normality of cardiopulmonary capacity in children operated on to correct congenital heart defects. In: *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 159 (11), S. 1063–1068. DOI: 10.1001/archpedi.159.11.1063.
- Olivetti, G.; Anversa, P.; Melissari, M.; Loud, A. V. (1980): Morphometry of medial hypertrophy in the rat thoracic aorta. In: *Lab. Invest.* 42 (5), S. 559–565.
- Packham, M. A.; Rowsell, H. C.; Jorgensen, L.; Mustard, J. F. (1967): Localized protein accumulation in the wall of the aorta. In: *Exp. Mol. Pathol.* 7 (2), S. 214–232.
- Pahkala, K.; Laitinen, T. T.; Heinonen, O. J.; Viikari, J. S. A.; Ronnema, T.; Niinikoski, H.; Helajärvi H.; Juonala M.; Simell O.; Raitakari OT. (2013): Association of Fitness With Vascular Intima-Media Thickness and Elasticity in Adolescence. In: *PEDIATRICS* 132 (1), S. e77. DOI: 10.1542/peds.2013-0041.
- Parthasarathy, S. (1987): Oxidation of low-density lipoprotein by thiol compounds leads to its recognition by the acetyl LDL receptor. In: *Biochim. Biophys. Acta* 917 (2), S. 337–340.
- Pech-Amsellem, M. A.; Myara, I.; Storogenko, M.; Demuth, K.; Proust, A.; Moatti, N. (1996): Enhanced modifications of low-density lipoproteins (LDL) by endothelial cells from smokers: a possible mechanism of smoking-related atherosclerosis. In: *Cardiovasc. Res.* 31 (6), S. 975–983.
- Pedra, Simone R.F.F.; Pedra, Carlos A.C.; Abizaid, Alexandre A.; Braga, Sérgio L.N.; Staico, Rodolfo; Arrieta, Raul; Costa JR Jr.; Vaz VD.; Fontes VF.; Sousa JE. (2005): Intracoronary Ultrasound Assessment Late After the Arterial Switch Operation for Transposition of the Great Arteries. In: *Journal of the American College of Cardiology* 45 (12), S. 2061–2068. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.02.076.
- Poirier, Paul; Giles, Thomas D.; Bray, George A.; Hong, Yuling; Stern, Judith S.; Pi-Sunyer, F. Xavier; Eckel, Robert H. (2006): Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. In: *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 26 (5), S. 968–976. DOI: 10.1161/01.ATV.0000216787.85457.f3.
- Prof. Dr. Roland Veltkamp (2012): Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls. Hg. v. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Online verfügbar unter <http://www.dgn.org/leitlinien/2310-II-22-2012-akuttherapie-des-ischämischen-schlaganfalls>.
- Reisin, E. (1986): Weight reduction in the management of hypertension: epidemiologic and mechanistic evidence. In: *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 64 (6), S. 818–824.
- Ruggiero, Carmelinda; Cherubini, Antonio; Ble, Alessandro; Bos, Angelo J G; Maggio, Marcello; Dixit, Vishwa D.; Lauretani F.; Bandinelli S.; Senin U.; Ferrucci L. (2006): Uric acid and inflammatory markers. In: *Eur. Heart J.* 27 (10), S. 1174–1181. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi879.
- Salgado, E. D. (1970): Medial aortic lesions in rats with metacorticoid hypertension. In: *Am. J. Pathol.* 58, S. 305–327.
- Sánchez-Lozada, Laura G.; Tapia, Edilia; López-Molina, Rubén; Nepomuceno, Tomás; Soto, Virgilia; Avila-Casado, Carmen; Nakagawa T.; Johnson RJ.; Herrera-Acosta J.; Franco M. (2007): Effects of acute and chronic L-arginine treatment in experimental hyperuricemia. In: *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 292 (4), S. F1238-44. DOI: 10.1152/ajprenal.00164.2006.

- Scheidt-Nave, C.; Du, Y.; Knopf, H.; Schienkiewitz, A.; Ziese, T.; Nowossadeck, Gößwald A.; Busch MA. (2013): Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in Deutschland. In: *Bundesgesundheitsbl.* 56 (5-6), S. 661–667. DOI: 10.1007/s00103-013-1670-0.
- Schwenke, D. C.; Carew, T. E. (1989): Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits. I. Focal increases in arterial LDL concentration precede development of fatty streak lesions. In: *Arteriosclerosis* 9 (6), S. 895–907.
- Shafi, S.; Cusack, N. J.; Born, G. V. (1989): Increased uptake of methylated low-density lipoprotein induced by noradrenaline in carotid arteries of anaesthetized rabbits. In: *Proc. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* 235 (1281), S. 289–298.
- Sprague, E. A.; Edwards, E. H.; Valente, A. J.; Suenram, C. A.; Kerbacher, J. J.; Schwartz, C. J. (1988): Low-density lipoprotein endocytosis. II. Influence of the multivalent ligand cationized ferritin on acetylated low-density lipoprotein endocytosis in cultured cells. In: *Exp. Mol. Pathol.* 48 (3), S. 373–390.
- Steg, P. G.; James, S. K.; Atar, D.; Badano, L. P.; Lundqvist, C. B.; Borger, M. A.; Di Mario C.; Dickstein K.; Ducrocq G.; Fernandez-Aviles F.; Gershlick AH.; Giannuzzi P.; Halvorsen S.; Huber K.; Juni P.; Kastrati A.; Knuuti J.; Lenzen MJ.; Mahaffey KW.; Valgimigli M.; van 't Hof A.; Widimsky P.; Zahger D. (2012): ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). In: *European Heart Journal* 33 (20), S. 2569–2619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs215.
- Sutherland, Julie P.; McKinley, Benjamin; Eckel, Robert H. (2004): The metabolic syndrome and inflammation. In: *Metab Syndr Relat Disord* 2 (2), S. 82–104. DOI: 10.1089/met.2004.2.82.
- Tanaka, H.; Dinunno, F. A.; Monahan, K. D.; Clevenger, C. M.; DeSouza, C. A.; Seals, D. R. (2000): Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. In: *Circulation* 102 (11), S. 1270–1275.
- Tanaka, H.; Monahan, K. D.; Seals, D. R. (2001): Age-predicted maximal heart rate revisited. In: *J. Am. Coll. Cardiol.* 37 (1), S. 153–156.
- Tanaka, Hirofumi; Safar, Michel E. (2005): Influence of lifestyle modification on arterial stiffness and wave reflections. In: *American journal of hypertension* 18 (1), S. 137–144. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2004.07.008.
- Taylor, R. G. (1987): Smoking and the leucocyte count. In: *Eur J Respir Dis* 71 (2), S. 65–68.
- Trayhurn, Paul; Wood, I. Stuart (2004): Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. In: *BJN* 92 (03), S. 347. DOI: 10.1079/BJN20041213.
- Tsuda, E.; Imakita, M.; Yagihara, T.; Ono, Y.; Echigo, S.; Takahashi, O.; Kamiya, T. (1992): Late death after arterial switch operation for transposition of the great arteries. In: *Am. Heart J.* 124 (6), S. 1551–1557.
- Tuomilehto, J.; Rastenyte, D.; Jousilahti, P.; Sarti, C.; Vartiainen, E. (1996): Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke. Prospective study of the middle-aged Finnish population. In: *Stroke* 27 (2), S. 210–215.
- van Eck, M.; Zimmermann, R.; Groot, P. H.; Zechner, R.; Van Berkel, T J (2000): Role of macrophage-derived lipoprotein lipase in lipoprotein metabolism and atherosclerosis. In: *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 20 (9), S. E53-62.
- Virtanen, Kirsi A.; Lönnroth, Peter; Parkkola, Riitta; Peltoniemi, Pauliina; Asola, Markku; Viljanen, Tapio; Tolvanen T.; Knuuti J.; Rönnemaa T.; Huupponen R.; Nuutila P. (2002): Glucose uptake and perfusion in subcutaneous and visceral adipose tissue during insulin stimulation in nonobese and obese humans. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 87 (8), S. 3902–3910. DOI: 10.1210/jcem.87.8.8761.

- Vogt, M. (2005): Impaired Elastic Properties of the Ascending Aorta in Newborns Before and Early After Successful Coarctation Repair: Proof of a Systemic Vascular Disease of the Prestenotic Arteries? In: *Circulation* 111 (24), S. 3269–3273. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.529792.
- Weber T (2008): Pulswellengeschwindigkeit zentraler Blutdruck und Augmentationsindex - "neue" Parameter zur Beschreibung eines Endorganschadens der arteriellen Strombahn bei Hypertonie. Pathophysiologie, Methodik prognostische Bedeutung Empfehlungen. In: *Journal für Hypertonie* 2008 (12 (1), 7-13). Online verfügbar unter [www.kup.at/hypertonie](http://www.kup.at/hypertonie).
- Weisberg, Stuart P.; McCann, Daniel; Desai, Manisha; Rosenbaum, Michael; Leibel, Rudolph L.; Ferrante, Anthony W. (2003): Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. In: *J. Clin. Invest.* 112 (12), S. 1796–1808. DOI: 10.1172/JCI200319246.
- Wiener, J.; Giacomelli, F. (1973): The cellular pathology of experimental hypertension. 7. Structure and permeability of the mesenteric vasculature in angiotensin-induced hypertension. In: *Am. J. Pathol.* 72 (2), S. 221–231.
- Williams, Stephen B.; Cusco, Jorge A.; Roddy, Mary-Anne; Johnstone, Michael T.; Creager, Mark A. (1996): Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. In: *Journal of the American College of Cardiology* 27 (3), S. 567–574. DOI: 10.1016/0735-1097(95)00522-6.
- WOLINSKY, H. (1970): Response of the Rat Aortic Media to Hypertension: Morphological and Chemical Studies. In: *Circulation Research* 26 (4), S. 507–522. DOI: 10.1161/01.RES.26.4.507.
- Wonisch M. (2003): Spiroergometrie in der Kardiologie. Grundlagen der Physiologie und Terminologie. In: *Journal für Kardiologie - Austrian* 10 (9), S. 383–390. Online verfügbar unter [www.kup.at/kardiologie](http://www.kup.at/kardiologie).
- Wood, P. D.; Haskell, W. L.; Blair, S. N.; Williams, P. T.; Krauss, R. M.; Lindgren, F. T.; Albers JJ.; Ho PH.; Farquhar JW. (1983): Increased exercise level and plasma lipoprotein concentrations: a one-year, randomized, controlled study in sedentary, middle-aged men. In: *Metabolism: clinical and experimental* 32 (1), S. 31–39.
- Yalonetsky, Sergey; Horlick, Eric M.; Ostens, Mark D.; Benson, Lee N.; Oechslin, Erwin N.; Silversides, Candice K. (2013): Clinical characteristics of coronary artery disease in adults with congenital heart defects. In: *Int. J. Cardiol.* 164 (2), S. 217–220. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.07.021.
- Zheng, Chunyu; Khoo, Christina; Furtado, Jeremy; Sacks, Frank M. (2010): Apolipoprotein C-III and the metabolic basis for hypertriglyceridemia and the dense low-density lipoprotein phenotype. In: *Circulation* 121 (15), S. 1722–1734. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.875807.
- Zheng, Chunyu; Murdoch, Susan J.; Brunzell, John D.; Sacks, Frank M. (2006): Lipoprotein lipase bound to apolipoprotein B lipoproteins accelerates clearance of postprandial lipoproteins in humans. In: *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 26 (4), S. 891–896. DOI: 10.1161/01.ATV.0000203512.01007.3d.
- Zomer, A. Carla; Vaartjes, Ilonca; Uiterwaal, Cuno S P; van der Velde, Enno T; Sieswerda, Gert-Jan T.; Wajon, Elly M; Plomp K.; van Bergen PF.; Verheugt CL.; Krivka E.; de Vries CJ.; Lok DJ.; Grobbee DE.; Mulder BJ. (2012): Social burden and lifestyle in adults with congenital heart disease. In: *Am. J. Cardiol.* 109 (11), S. 1657–1663. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.01.397.

## 8.4 Danksagung

Ich danke dem Direktor der Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler Prof. Dr. med. Peter Ewert am Deutschen Herzzentrum München der Technischen Universität München für die freundliche Überlassung des Themas meiner Doktorarbeit.

Ich danke meinem Doktorvater, dem Oberarzt Prof. Dr. med. Alfred Hager für die hervorragende Betreuung und die ständige Ansprechbarkeit. Danke für die tatkräftige Unterstützung und die vielen Gespräche.

Vielen Dank an Dr. med. Kerstin Trappe für die engagierte und kompetente Betreuung im Laufe der Entstehung dieser Arbeit und die zahlreichen Treffen in und außerhalb der Klinik.

Ein großes Dankeschön an meine Eltern, die mich in allen Lebenslagen unterstützen, mich motivieren und meine größten Vorbilder sind.