

Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

**Prognostische Wertigkeit der anhand von Widerstandsindizes
gemessenen endothelialen Funktion bei Patienten mit koronarer
Herzerkrankung**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Diana Bräuer

geboren am 04.10.1986 in Meerane

Betreuer: apl. Prof. Dr. med. habil. Axel Schlitt

Gutachter: 1. apl. Prof. Dr. med. habil. Axel Schlitt

2. Prof. Dr. med. habil. Oliver Thews

3. Prof. Dr. med. habil. Hans Ulrich Hink (Frankfurt am Main)

04.12.2018

30.09.2019

Referat

Die koronare Herzkrankheit ist die häufigste zum Tode führende Erkrankung in den Industrienationen. In der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit dient die Koronarangiographie als Goldstandard. Die Koronarangiographie ist eine invasive Untersuchung und wird nicht als Screeningmethode bei asymptomatischen Personen eingesetzt. Um präventiv wirken zu können, ist es entscheidend, die endotheliale Dysfunktion als Frühform der koronaren Herzkrankheit zu diagnostizieren. Seit fast drei Jahrzehnten werden nicht-invasive Untersuchungsmethoden der Endothelfunktion erforscht. Die Messung der endothelvermittelten Vasodilatation an der *A. brachialis* ist ein bedeutender Bestandteil der Forschungsergebnisse. Ziel dieser Studie war es zu ermitteln, ob die Bestimmung der endothelialen Dysfunktion (ED) nach Podhaisky geeignet ist, um Personen mit einer Atherosklerose zu identifizieren und bei Patienten mit KHK eine Prognose zu stellen. Als Bestimmung der endothelialen Dysfunktion (ED) nach Podhaisky wird die Messung des Resistance Index an der *A. radialis* mittels der Dopplersonographie vor und nach einer reaktiven Hyperämie bezeichnet. Es wurden 364 Patienten mit KHK und 25 gesunde Probanden untersucht. Zur Beschreibung der Endothelfunktion wurden fünf verschiedene Parameter des Resistance Index definiert: RI-Vorher (RIV), RI-Nachher (RIN), RI-Differenz (RID), RI-Prozent (RIP) und Ausgangswert erreicht (AWE). Zur Überprüfung der Werte des Resistance Index als Prognoseparameter kardiovaskulärer Ereignisse wurden zwei Endpunkte gewählt: ein kombinierter Endpunkt bestehend aus (erneutem) Myokardinfarkt, kardiovaskulären Tod und Hirninfarkt sowie die Gesamtmortalität. Die Ergebnisse wurden nach einem *Follow-up*-Zeitraum von 12 Monaten ermittelt. In dieser Zeitspanne trat der vordefinierte Endpunkt bei 36 Personen auf. Es verstarben 35 Probanden. Der Resistance Index nahm stets höhere Werte in der KHK-Gruppe an. Der Unterschied des RIN war dabei statistisch signifikant. Der AWE wurde in der Vergleichsgruppe früher als in der KHK-Gruppe erreicht. Zur Ermittlung von Schwellenwerten wurde die Bestimmung von Sensitivität und Spezifität genutzt. Hierbei erzielte der $RIN \geq 0,59$ zur Diagnostizierung einer KHK eine hohe Sensitivität mit 79 %. Hinsichtlich der Prognose kardiovaskulärer Ereignisse erreichte die Sensitivität der Parameter des Resistance Index Werte zwischen 71 % und 86 %, wodurch sie sich zum Erkennen der Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko eignen. Die Spezifität fiel bei allen gemessenen Parametern insgesamt niedrig aus.

Bräuer, Diana: Prognostische Wertigkeit der anhand von Widerstandsindizes gemessenen endothelialen Funktion bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 77 Seiten, 2018

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Koronare Herzerkrankung	1
1.1.1	Definition und Epidemiologie	1
1.1.2	Risikofaktoren	2
1.1.3	Klinik	3
1.1.4	Diagnostik der KHK	4
1.2	Die Atherosklerose	4
1.2.1	Wandaufbau der Arterien	4
1.2.2	Ätiologie und Pathogenese	5
1.3	Das Endothel	7
1.3.1	Das gesunde Endothel	7
1.3.2	Endotheliale Dysfunktion	8
1.3.3	Die Korrelation zwischen koronaren und peripheren Arterien	9
1.4	Methoden zum Nachweis der endothelialen Dysfunktion	10
1.4.1	Invasive Methoden	10
1.4.2	Nicht-invasive Methoden	11
1.5	Sonographie und Dopplersonographie	12
1.6	Resistance Index	13
1.7	Bestimmung der endothelialen Dysfunktion (ED) nach Podhaisky	15
2	ZIELSTELLUNG	17
3	PATIENTEN UND METHODEN	18
3.1	Patienten	18
3.1.1	Ein-und Ausschlusskriterien	18
3.1.2	Vergleichsgruppe	18
3.2	Anamnese	19
3.2.1	Kardiale Erkrankungen	20
3.2.2	Vaskuläre Erkrankungen	20
3.2.3	Risikofaktoren	21
3.2.4	Ergänzende Untersuchungen	22
3.2.5	Ankle-Brachial-Index (Knöchel-Arm-Index)	22
3.3	Laborchemische Untersuchungen	22
3.3.1	Hämoglobin	22
3.3.2	Triglyceride	23
3.3.3	Gesamtcholesterin	23
3.3.4	HDL-Cholesterin	23
3.3.5	LDL-Cholesterin	23
3.3.6	CRP	24
3.3.7	Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)	24

3.4	Koronarangiographie	25
3.5	Echokardiographie	26
3.6	Dopplersonographie	26
3.7	Dopplerverfahren	27
3.7.1	<i>Continuous-Wave-Doppler</i>	27
3.7.2	<i>Pulsed-Wave-Doppler</i>	28
3.7.3	Farbdopplersonographie	28
3.7.4	Duplexsonographie	28
3.8	Die Messung der endothelialen Dysfunktion nach Podhaisky	28
3.9	Die Parameter des RI	30
3.9.1	RI vor der Ischämie (RIV)	30
3.9.2	RI-Nachher (RIN)	30
3.9.3	RI-Differenz (RID)	30
3.9.4	RI-Prozent (RIP)	30
3.9.5	Zeitpunkt des Erreichens des Ausgangswertes (AWE)	30
3.10	EndoPAT	30
3.11	Follow-up	31
3.12	Statistik	32
4	ERGEBNISSE	34
4.1	Charakteristika des Patientenkollektivs	34
4.1.1	Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Vorerkrankungen	34
4.1.2	Laborchemische Untersuchungen	36
4.1.3	Medikamente bei Aufnahme	38
4.1.4	Dopplersonographisch erhobene Parameter des Widerstandsindex	38
4.2	Gegenüberstellung der Patienten mit und ohne KHK	39
4.2.1	Kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Risikofaktoren der Vergleichsgruppe	39
4.2.2	Vergleich des RI bei Probanden mit und ohne KHK	40
4.3	Ermittlung von Schwellenwerten der RI-Parameter	42
4.3.1	RIN	42
4.3.2	RID	42
4.3.3	RIP	42
4.3.4	AWE	43
4.4	Der RI als Vorhersageparameter für kardiovaskuläre Ereignisse	43
4.4.1	RIN $\geq 0,59$	43
4.4.2	RID	44
4.4.3	RIP $\geq 65 \%$	44
4.4.4	AWE	45
4.5	Überlebenszeitanalysen anhand des Kaplan-Meier-Schätzers	45
4.5.1	RIN $\geq 0,59$	45
4.5.2	RID $\leq 0,30$	46
4.5.3	RIP $\geq 65,0 \%$	46
4.5.4	AWE ≥ 75 Sekunden	46
4.6	Vergleich EndoPAT-Methode mit der Bestimmung der ED nach Podhaisky	47

4.6.1	Vergleich RIN $\geq 0,59$ mit der EndoPAT-Untersuchung	47
4.6.2	Vergleich RID $\leq 0,30$ mit der EndoPAT-Untersuchung	47
4.6.3	Vergleich RIP $\geq 65\%$ mit der EndoPAT-Untersuchung	48
4.6.4	Vergleich AWE ≥ 75 Sekunden mit der EndoPAT-Untersuchung	48
5	DISKUSSION	49
5.1	Patientenkollektiv und etablierte kardiovaskuläre Risikofaktoren	49
5.2	Die Messung der FMD an den peripheren Arterien <i>A. brachialis</i> und <i>A. radialis</i>	51
5.3	Standardisierung und Durchführung der FMD an der <i>A. brachialis</i>	52
5.4	Durchführung und Vorteile der Bestimmung der ED nach Podhaisky	54
5.5	Der Resistance Index und seine klinische Anwendung	55
5.6	Unterschiede zwischen KHK- und der Vergleichsgruppe	56
5.7	Ermittlung von Schwellenwerten der RI-Parameter	57
5.8	Bedeutung für die Prognose kardiovaskulärer Ereignissen	60
5.9	Überlebenszeitanalysen anhand des Kaplan-Meier-Schätzers	64
5.10	Vergleich EndoPAT-Methode mit der Bestimmung der ED nach Podhaisky	64
5.11	Limitationen der Studie und Ausblick	65
6	ZUSAMMENFASSUNG	68
7	LITERATUR	69
8	THESEN	77

TABELLARISCHER LEBENSLAUF

SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG UND

ERKLÄRUNG ÜBER BISHERIGE PROMOTIONSVERSUCHE

DANKSAGUNG

Verzeichnis der Abkürzungen

Standardmaßeinheiten sind nicht aufgeführt. Es wurden jeweils die in der Literatur gebräuchlichen Abkürzungen für die Fachtermini verwendet. *Kursiv* hervorgehoben sind fremdsprachige Begriffe.

ABI	<i>Ankle-Brachial-Index</i>
ACE	<i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
ACh	Acetylcholin
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ACB	Aortocoronarer Bypass
AWE	Ausgangswert erreicht
aHT	Arterielle Hypertonie
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
BNP	<i>Brain Natriuretic Peptide</i>
CCS	<i>Canadian Cardiovascular Society</i>
CHOD-PAP-Methode	Cholesterinoxidase-Phenol-Aminophenazon-Methode
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CW-Doppler	<i>Continuous-Wave-Doppler</i>
DHL	Deutsche Hochdruckliga
EKG	Elektrokardiogramm
EDRF	<i>Endothelium-Derived Relaxing Factor</i>
FMD	<i>Flow mediated Dilation</i>
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Hb	Hämoglobin
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDL-C	<i>High Density Lipoprotein-Cholesterin</i>
IAP	Instabile Angina pectoris
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
KHK	Koronare Herzerkrankung
LDL-C	<i>Low Density Lipoprotein-Cholesterin</i>
MRT	Magnetresonanztomographie

NO	Stickstoffmonoxid
L-NMMA	N-monomethyl-L-Arginin
NSTEMI	Nicht-ST-Elevations-Myokardinfarkt
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OP	Operation
PAT	<i>Pulse Amplitude Tonometry</i>
PAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PI	Pulsatilitäts-Index
PKA	Pulskonturanalyse
PRF	<i>Pulse Repetition Frequency</i>
PTCA	Perkutane Transluminale Koronare Angioplastie
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
PW-Doppler	<i>Pulsed-Wave-Doppler</i>
PWA	Pulswellenanalyse
RI	Resistance Index
RID	Resistance Index-Differenz
RIN	Resistance Index-Nachher
RIP	Resistance Index-Prozent
RIV	Resistance Index-Vorher
SAP	Stabile Angina Pectoris
SLS-Methode	Natriumlaurylsulfat-Methode
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
STEMI	ST-Elevations-Myokardinfarkt
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TF	<i>Tissue Factor</i>
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TTE	Transthorakale Echokardiographie
VLDL-C	<i>Very Low Density Lipoprotein-Cholesterin</i>

1 Einleitung

1.1 Koronare Herzerkrankung

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Die koronare Herzerkrankung (KHK) stellt die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzgefäßen dar. Durch eine Entzündungsreaktion des Endothels und konsekutiven Lipidablagerungen im Rahmen der Atherosklerose kommt es zur Stenosierung der Herzkranzgefäße (Libby und Theroux, 2005). Daraus entsteht ein myokardiales Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot. Dieses Missverhältnis manifestiert sich als Koronarinsuffizienz. Man unterscheidet zwischen einer Koronarsklerose ohne Ischämienachweis („nicht-stenosierende KHK“) und einer Koronarsklerose mit Ischämienachweis („stenosierende KHK“). Die nicht-stenosierende KHK ist asymptomatisch. Zur symptomatischen Form der KHK zählen die Angina pectoris, der Myokardinfarkt, die Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und der plötzliche Herztod. Anhand des zeitlichen Verlaufs kann man zwischen einer chronischen KHK und akuten Ereignissen, die unter dem Begriff Akutes Koronarsyndrom (ACS) zusammengefasst werden, unterscheiden. Das ACS stellt einen unmittelbar lebensbedrohlichen Zustand dar und bedarf einer dringenden Therapie. Zum ACS gehören die instabile Angina pectoris, der akute Myokardinfarkt und der plötzliche Herztod (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2016).

Die KHK ist die häufigste zum Tode führende Erkrankung in Deutschland und den anderen Industrienationen (Abb. 1). Hierbei führt die chronische KHK gefolgt vom akuten Myokardinfarkt die Todesursachenstatistik an. Im Jahr 2014 starben 69.890 (8,0 % der gesamten Todesfälle) Menschen an der chronisch ischämischen Herzerkrankung. An einem akuten Myokardinfarkt verstarben 48.181 Personen (5,6 % der gesamten Todesfälle). Insgesamt sind 38,9 % der Todesfälle im Jahr 2014 auf Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems zurückzuführen (Statistisches Bundesamt, 2016).

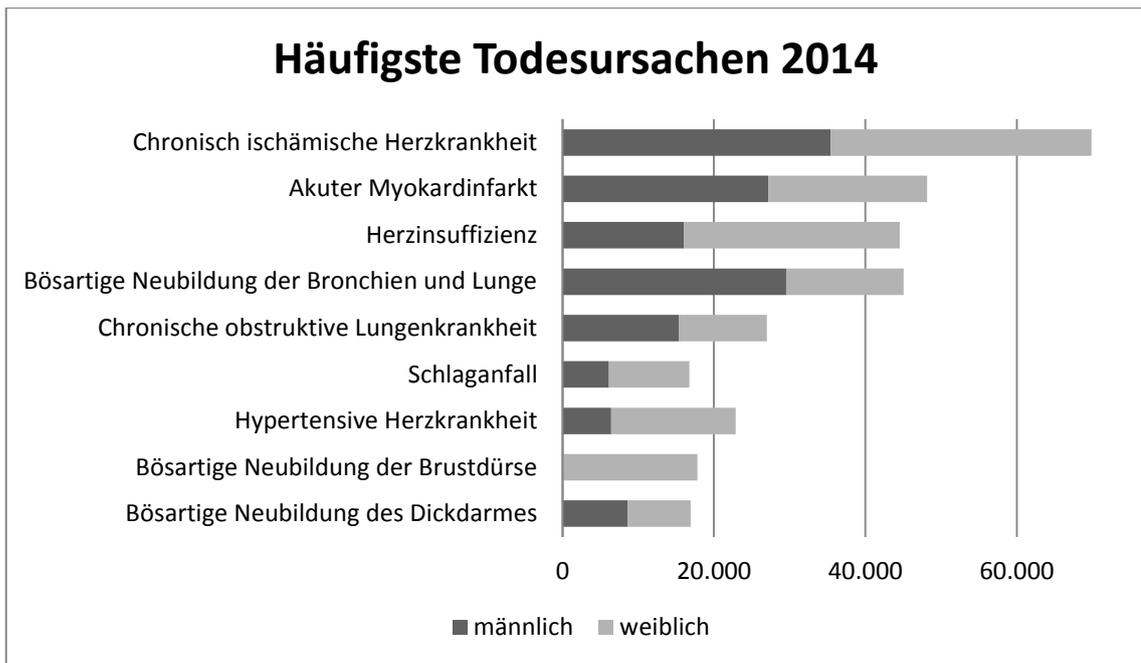


Abb. 1: Häufigste Todesursachen 2014 modifiziert nach der Todesursachenstatistik, 2014

1.1.2 Risikofaktoren

Die folgenden Risikofaktoren schädigen die Endothelfunktion und bilden damit die Grundlage für die Entstehung einer Atherosklerose. Man unterteilt die Risikofaktoren in modifizierbare und nicht-modifizierbare Faktoren. Zu den nicht-modifizierbaren Faktoren zählen das Alter, das männliche Geschlecht und die familiäre Belastung. Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko ein koronares Ereignis zu erleiden. Bei Männern wird die KHK früher symptomatisch als bei Frauen.

Zu den wichtigsten modifizierbaren Faktoren zählen Rauchen, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Dyslipoproteinämie. Weiterhin gelten eine ungesunde Ernährung, körperliche Inaktivität, abdominale Adipositas und psychische Belastungen als veränderbare Risikofaktoren. In den vergangenen Jahren erlangten entzündliche Erkrankungen und Infektionen eine größere Bedeutung in der Rolle als Risikofaktoren. So erhöhen entzündliche Erkrankungen wie eine rheumatoide Arthritis, ein systemischer Lupus erythematodes und eine Psoriasis das Risiko kardiale Ereignisse zu erleiden. Die damit verbundene Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) stellt dabei eine wichtige Komponente, die mit der Erhöhung des Risikos für eine KHK verbunden ist, dar (Agewall, 2012). Bei den Infektionen spielen vor allem zwei Arten von Mikroorganismen eine Rolle: Herpesviren und *Chlamydia pneumoniae* (Ross, 1999). Hieraus ergibt sich, dass die Identifikation und Reduktion von Risikofaktoren wichtig sind, um die Entstehung oder das Fortschreiten der Atherosklerose und damit insbesondere kardiale Ereignisse zu verhindern.

1.1.3 Klinik

Das Leitsymptom der KHK ist der retrosternale, nach links thorakal ausstrahlende Brustschmerz. Dieser kann bis zum linken Arm, in die Schultergegend, zum Hals, in den Ober- und Unterkiefer oder in den Oberbauch ausstrahlen. Ausgelöst wird der Schmerz häufig durch körperliche und seelische Belastungen, niedrige Umgebungstemperaturen oder exzessive Nahrungsaufnahme. Ein atypischer Schmerzverlauf tritt vor allem bei älteren Patienten, Frauen und Diabetikern auf (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2016).

Bei der Angina pectoris werden die stabile Angina pectoris (SAP) und die instabile Angina pectoris (IAP) unterschieden. Die SAP ist dadurch gekennzeichnet, dass sie sich regelmäßig durch bestimmte Reize wie zum Beispiel eine bestimmte Belastung auslösen lässt, über einen langen Zeitraum stabil ist und typischerweise gut auf die Gabe von Nitraten anspricht.

Die SAP wird nach der CCS-Klassifikation (Canadian Cardiovascular Society) in vier Stadien eingeteilt:

Tab. 1: Einteilung der SAP nach der CCS Klassifikation (Entsprechend der Nationalen Versorgungsleitlinie, 2016)

Schweregrad	Belastungstoleranz
CCS IV	Ruhebeschwerden oder Beschwerden bei geringster körperlicher Belastung
CCS III	Angina pectoris bei leichter körperlicher Belastung (normales Gehen, Ankleiden)
CCS II	Angina pectoris bei stärkerer Anstrengung (schnelles Laufen, Bergaufgehen, Treppensteigen nach dem Essen, in Kälte, Wind oder psychischer Belastung)
CCS I	Keine Angina pectoris bei Alltagsbelastung (Laufen, Treppensteigen), jedoch bei plötzlicher oder längerer physischer Belastung

Die IAP wird in eine Primäre IAP und eine Sekundäre IAP unterteilt. Als Primäre IAP wird definitionsgemäß jede Erstmanifestation einer Angina pectoris bezeichnet. Die sekundäre IAP ist gekennzeichnet durch eine Zunahme der Schwere, Häufigkeit und Dauer der Beschwerden einer bereits vorbestehenden Symptomatik, einen steigenden Bedarf an antianginösen Medikamenten oder eine Ruhe-Angina.

Die Ruptur einer atherosklerotischen Plaque in den Herzkranzgefäßen mit teilweisem oder komplettem Verschluss einer Koronararterie und daraus folgender ischämischer Myokardschädigung resultiert in einem akuten Myokardinfarkt. Mithilfe der Elektrokardiographie unterscheidet man den ST-Elevations-Myokardinfarkt (STEMI) vom Nicht-ST-Elevations-Myokardinfarkt (NSTEMI). Unter einem STEMI versteht man einen Herzinfarkt, der sich durch typische EKG-Veränderungen wie die Elevation der ST-Strecke

oder einem neu aufgetretenen Linkschenkelblock auszeichnet. Beim STEMI kommt es meist durch einen vollständigen Verschluss des Gefäßdurchmessers zu einer transmuralen Infarzierung des Myokards.

Im Gegensatz dazu bleibt beim NSTEMI in der Regel der Blutfluss erhalten. Es bildet sich ein lokaler, thrombozytenreicher Thrombus, der durch eine distale Embolisierung zu Mikroinfarkten führt. Der NSTEMI ist definiert als Herzinfarkt mit Anstieg von Troponin ohne ST-Streckenhebung (Alpert et al., 2000; Hamm, 2009).

1.1.4 Diagnostik der KHK

Neben der Anamnese und körperlichen Untersuchung gehört das EKG zu den Basisuntersuchungen bei Verdacht auf eine KHK. Zum Nachweis von Ischämien, die mittels Ruhe-EKG nicht identifiziert werden können, besteht die Möglichkeit ein Langzeit- und Belastungs-EKG durchzuführen. Eine echokardiographische Untersuchung wird bei Hinweis auf eine Herzinsuffizienz empfohlen. Diese kann auch als Belastungstest durchgeführt werden, wodurch Wandbewegungsstörungen als Folge einer belastungsinduzierten Ischämie nachgewiesen werden können. Nach individueller Risikoeinschätzung und gemeinsamer Therapieplanung mit dem Patienten kann die Indikation zu einer invasiven Diagnostik gegeben sein. Der Goldstandard ist die Koronarangiographie, die sowohl diagnostisch als auch therapeutisch angewendet wird (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2016).

1.2 Die Atherosklerose

Die Atherosklerose ist eine systemische Erkrankung der Arterien, die der KHK ätiologisch zugrunde liegt. Laut WHO ist die Atherosklerose definiert als variable Kombination von Veränderungen der *Tunica intima*, bestehend aus herdförmigen Ansammlungen von Lipiden, komplexen Kohlehydraten, Blut- und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia (Riede et al., 2004).

1.2.1 Wandaufbau der Arterien

Die Arterienwand ist aus drei Schichten aufgebaut, *Tunica intima*, *Tunica media* und *Tunica adventitia* (Abb. 2).

Die äußere Schicht, die *Tunica adventitia*, besteht zum größten Teil aus Bindegewebe. Sie dient der Verankerung des Gefäßes in seiner Umgebung und sorgt für die Aufrechterhaltung der Gefäßform. Die *Tunica adventitia* enthält außerdem die *Vasa vasorum*, die für die Blutversorgung des Gefäßes bis in die äußeren Mediaschichten zuständig ist. Die Ernährung der

inneren Gefäßschichten erfolgt über das Lumen. Die *Membrana elastica externa* bildet eine Grenze zwischen der äußeren und der mittleren Schicht.

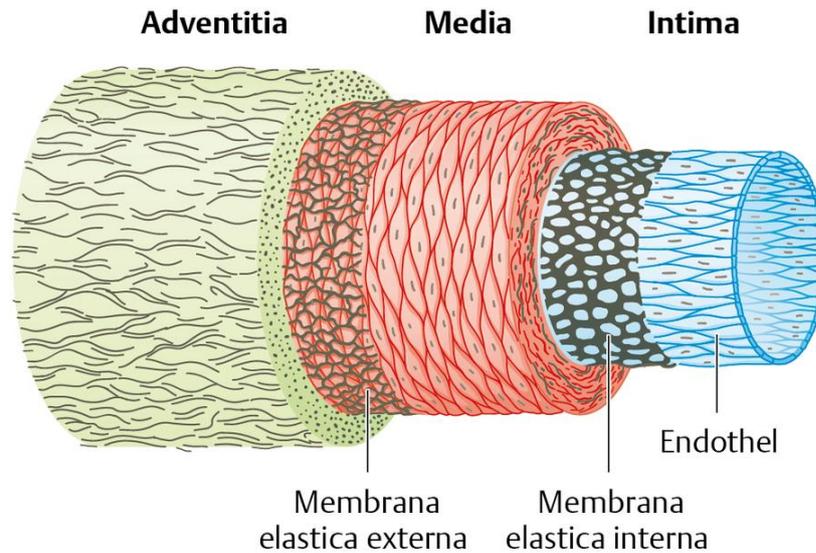


Abb. 2: Wandaufbau der Arterien aus Lüllmann-Rauch, 2003

Die *Tunica media* ist hauptsächlich aus glatten Muskelzellen aufgebaut, die in eine extrazelluläre Matrix bestehend aus elastischen Fasern und Kollagen eingebettet sind. Sie sorgt mithilfe ihrer Fähigkeit zu Vasokonstriktion und Vasodilatation für die Regulation des Blutflusses. Zwischen der mittleren und inneren Schicht befindet sich die *Membrana elastica interna*.

Die innere Schicht der Arterie, die *Tunica intima*, besteht aus den Endothelzellen, die einer Basallamina aufsitzen. Die Endothelzellen stehen in Kontakt mit dem Blut und verhindern eine Berührung zwischen den Blutzellen und der extrazellulären Matrix. Die *Tunica intima* von Erwachsenen enthält wenige glatte Muskelzellen innerhalb der extrazellulären Matrix (Libby, 2002; Lüllmann-Rauch, 2003; Stoner und Sabatier, 2012).

1.2.2 Ätiologie und Pathogenese

Im Verlauf der letzten Jahre gab es einen Wandel im Verständnis der Ätiologie der Atherosklerose. Früher ging man davon aus, dass die Atherosklerose vor allem durch eine Ablagerung von Cholesterin bedingt sei. Heute sieht man die Atherosklerose als komplexes Zusammenspiel verschiedener Risikofaktoren. Eine herausragende Rolle spielt hierbei die Entzündungsreaktion in den Gefäßen (Libby und Theroux, 2005).

Hervorgerufen durch eine Reihe begünstigender Faktoren kommt es zu einer Adhäsion von Leukozyten, vor allem Monozyten und T-Lymphozyten, am Endothel. Im physiologischen Zustand verhindert das Endothel die Anhaftung der Leukozyten. Diese Funktion wird durch die

oben genannten Risikofaktoren gestört, die dazu führen, dass das Endothel verschiedene Moleküle, Chemokine und Adhäsionsmoleküle, ausschüttet, die eine Rekrutierung von Leukozyten bewirken (Libby et al., 2010).

Vermittelt durch eine Vielzahl von Chemokinen kommt es zu einem Austritt der Leukozyten aus dem Blutstrom in die *Tunica intima*. Dieser Vorgang wird auch als Diapedese bezeichnet. Eine wichtige Rolle für die Rekrutierung der Monozyten spielt das chemotaktische Molekül *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (MCP-1) und sein Chemokin-Rezeptor CCR2. Die angesiedelten Monozyten reifen in der Tunica intima zu Makrophagen heran. Diese exprimieren den *Scavenger*-Rezeptor, der es den Makrophagen ermöglicht, oxidierte Lipoproteine, insbesondere LDL (*Low density lipoprotein*), aufzunehmen (Libby, 2002). Diese können die Endothelschranke passieren und sich proportional zu ihrer Konzentration im Blut in der Tunica intima anreichern. Die Bindung an Bestandteile der extrazellulären Matrix erhöht die Anfälligkeit für Oxidationen und Glykierung.

Infolge der Anhäufung von Lipoproteinen schwellt das Zytoplasma der Makrophagen derart an, dass es unter dem Mikroskop sichtbar wird und ihnen das charakteristische Aussehen von Schaumzellen (= Lipophagen) verleiht (Libby et al., 2010). Dadurch wird die erste Läsion im Rahmen der Atherosklerose sichtbar, die man als *fatty streaks* (engl. = Fettstreifen) bezeichnet (Libby, 2002). Sie besteht vor allem aus einer Ansammlung von Schaumzellen und bereits untergegangenen Schaumzellen, die zu Lipidablagerungen führen. Bedingt durch die Ausschüttung einer Vielzahl von Wachstumsfaktoren und Zytokinen wird die Entzündungsreaktion aufrechterhalten. Zu den ausgeschütteten Zytokinen gehören Enzyme, die die extrazelluläre Matrix der Arterien zerstören, wie die Metalloproteinasen (MMP) und der prokoagulatorische Tissue Faktor (TF). Induziert wird die Sezernierung der MMP und des TF insbesondere durch T-Lymphozyten, die neben den Makrophagen maßgeblich zur Unterhaltung und zur Progression der Entzündung beitragen (Libby et al., 2010).

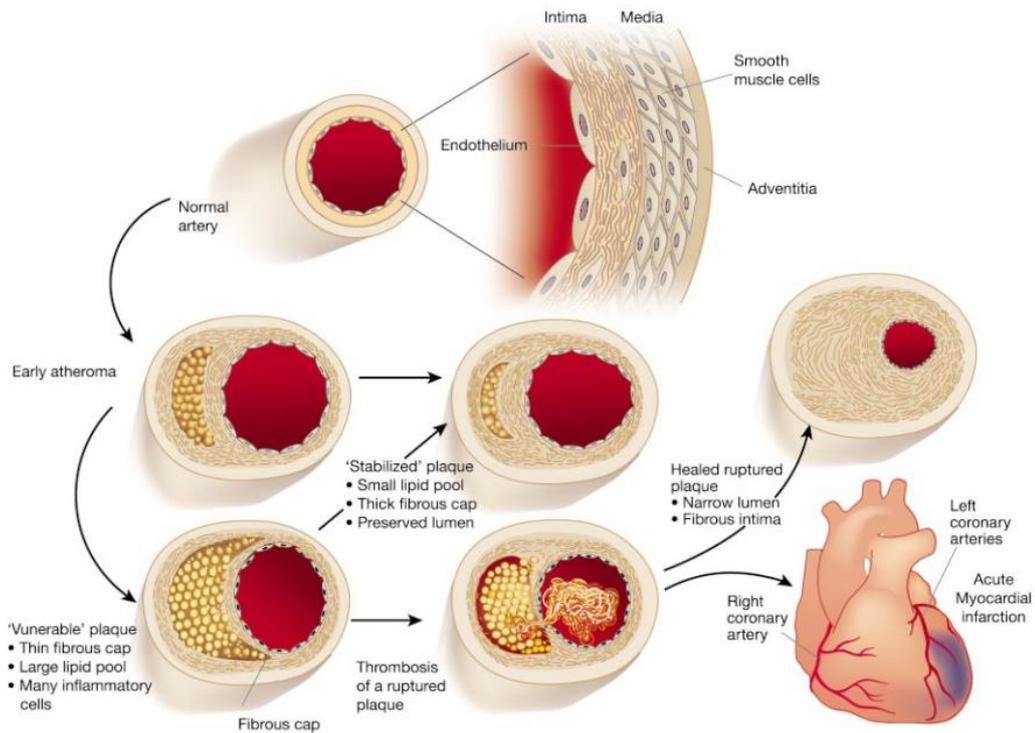


Abb. 3: Pathogenese der Atherosklerose aus Libby, 2002

Durch Einwanderung von glatten Muskelzellen, die sich in der Folge vermehren, entwickelt sich aus den *fatty streaks* ein Atherom. Dieses enthält einen lipidreichen Kern. Persistieren in dieser Situation die Entzündungsreaktion und andere Risikofaktoren kann der Lipidkern wachsen und aktivierte Leukozyten können Proteinase sezernieren. Diese bauen die Extrazellulärmatrix ab. Dadurch kommt es zu einer Ausdünnung der fibrösen Kappe. Die daraus entstandene Plaque ist instabil und rupturanfällig. Kommt es durch eine Ruptur zu einer Einengung des Gefäßlumens und Behinderung des Blutflusses durch den sich bildenden, das Gefäß teilweise oder komplett verschließenden, Thrombus, können klinische Manifestationen wie eine instabile Angina pectoris oder ein akuter Myokardinfarkt die Folge sein. Im weiteren Verlauf kann eine reaktive Wundheilung, aktiviert über verschiedene Kaskaden, eine stabile Plaque mit kräftiger fibröser Deckschicht bilden. Diese Plaques stenosieren das Gefäßlumen und führen klinisch zu einer stabilen Angina pectoris (Libby, 2002).

1.3 Das Endothel

1.3.1 Das gesunde Endothel

Die Gefäßintima wird im Allgemeinen auch als Endothel bezeichnet. Das Endothel ist ein parakrines Organ mit vielfältigen Aufgaben (Coretti et al., 2002). Es ist in der Lage eine Reihe von para-, auto- und endokrinen Hormonen auszuschütten, über die es eine Homöostase im Gefäßsystem erreicht. Dazu gehören die Herstellung eines Gleichgewichtes zwischen

Thrombogenese und Fibrinolyse oder zwischen Thrombozytenaktivierung und -inhibierung. Das Endothel leistet einen Beitrag zur Blutdruckeinstellung, zum Blutfluss und zur Gefäßdurchgängigkeit (Lüscher und Barton, 1997). Mithilfe seiner zentralen Funktion als Regulator des Gefäßtonus passt es die Organdurchblutung optimal an das Herzzeitvolumen an.

Der wichtigste Botenstoff ist hierbei Stickstoffmonoxid (NO) (Al-Qaisi et al., 2008). Bereits 1980 entdeckten Furchgott und Zawadzki den *Endothelium-Derived Relaxing Factor* (EDRF). Sechs Jahre später gelang Furchgott der Nachweis, dass es sich bei EDRF um das bereits bekannte NO handelt. Dieser vermittelt eine Reihe von Funktionen, die der Entstehung einer Atherosklerose entgegenwirken. Dazu zählen insbesondere die Hemmung der LDL-Oxidation, der Thrombozytenaggregation und -adhäsion sowie eine Suppression der Kontraktion und Proliferation von glatten Muskelzellen. Eine bedeutende Wirkung hat das NO auch auf die Endothelzellen. Hier bewirkt es eine Hemmung der Expression von Adhäsionsmolekülen, verhindert die Leukozytenadhäsion und die Endothelinproduktion (Cooke und Dzau, 1997; Busse, 2005).

1.3.2 Endotheliale Dysfunktion

Infolge einer Schädigung des Endothels wird das Gleichgewicht dieser anti-atherosklerotisch wirkenden Eigenschaften gestört. Die daraus resultierende endotheliale Dysfunktion führt zu einer erhöhten Permeabilität gegenüber Lipoproteinen, gesteigerter Adhäsion von Leukozyten und Thrombozyten, T-Zell-Aktivierung und Einwanderung von glatten Muskelzellen in die Arterienwand (Ross, 1999; Stoner und Sabatier, 2011).

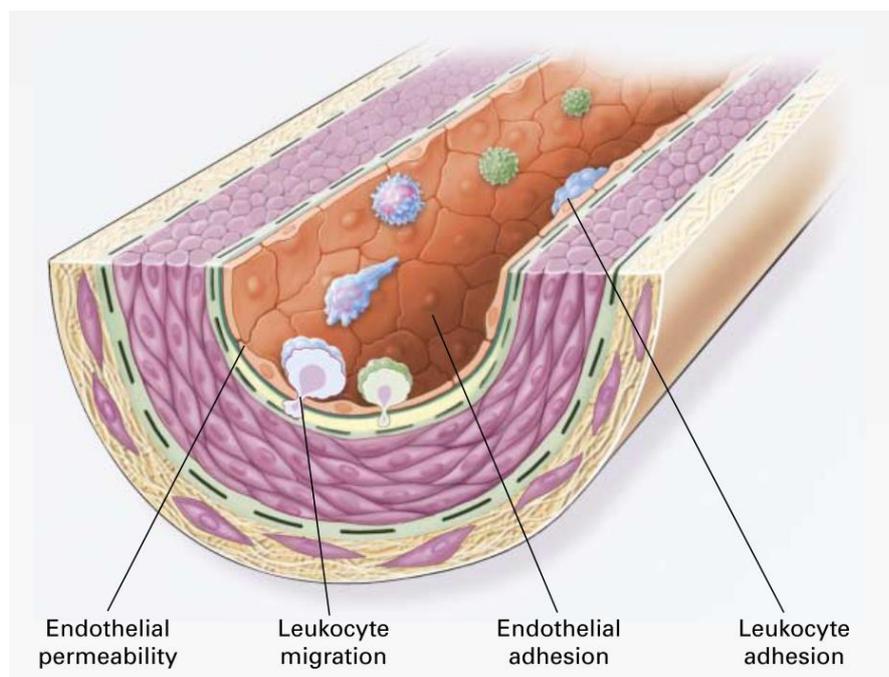


Abb. 4: Pathogenese der endothelialen Dysfunktion aus Ross,1999

Somit bildet die endotheliale Dysfunktion die Grundlage für die Entstehung der Atherosklerose, wobei NO eine entscheidende Schlüsselrolle spielt (Cooke und Dzau, 1997; Ross, 1999; Al-Qaisi et al., 2008). Da die endotheliale Dysfunktion sowohl die erste Veränderung im Verlauf der Atherosklerose als auch Kennzeichen bekannter kardiovaskulärer Risikofaktoren ist (Lüscher und Barton, 1997) und somit eine Frühform der KHK darstellt, ist es von großer Bedeutung diese durch geeignete Methoden zu diagnostizieren (Stoner und Sabatier, 2012). Dies bietet die Möglichkeit therapeutisch zu intervenieren, bevor es zu klinischen Manifestationen kommt. Ziel ist es demzufolge eine endotheliale Dysfunktion bei Patienten zu diagnostizieren, die ein erhöhtes Risiko für eine KHK haben, allerdings noch keine Symptome zeigen (Faulx et al., 2003).

1.3.3 Die Korrelation zwischen koronaren und peripheren Arterien

Die endotheliale Dysfunktion ist eine systemische Erscheinung, die nicht ausschließlich an den Gefäßen auftritt, die bereits sichtbare, atherosklerotische Veränderungen aufweisen. Um eine Untersuchungstechnik der peripheren Arterien als Screeningmethode für eine KHK zu etablieren, war es wichtig, die Korrelation zwischen der endothelialen Schädigung der Koronararterien und den peripheren Arterien nachzuweisen (Schroeder et al., 1999).

Bereits 1995 konnten Anderson et al. zeigen, dass Probanden mit einer endothelialen Dysfunktion der Koronararterien eine signifikant verschlechterte Endothelfunktion in der *A. brachialis*, gemessen mit der Methode der *Flow mediated Dilation* (FMD), aufwiesen als diejenigen mit gesunden Koronararterien. Das Kriterium für die endotheliale Dysfunktion war die Vasokonstriktion als vasale Antwort auf die intrakoronare Infusion von Acetylcholin (ACh) (Anderson et al., 1995). Bei der Anwendung der FMD wird eine Blutdruckmanschette am Unterarm direkt unter den Ellenbogen platziert, die bis zu einem Wert über den systolischen Blutdruck über eine Dauer von 5 Minuten insuffliert wird. Nach Deflation der Manschette wirkt infolge der ausgelösten reaktiven Hyperämie eine Scherspannung auf das Endothel, die zu einer NO-Ausschüttung führt. NO führt über eine Relaxierung der glatten Muskelzellen zur Vasodilatation. Zur Bestimmung des Ausmaßes der Vasodilatation wird die Differenz des Durchmessers der *A. brachialis* vor und nach der Drosselung der Blutzufuhr mittels Ultraschall gemessen. Es wird angenommen, dass eine endotheliale Dysfunktion zu einer verminderten NO-Ausschüttung führt und dadurch die Dilatation geringer ausfällt (Al-Qaisi et al., 2008).

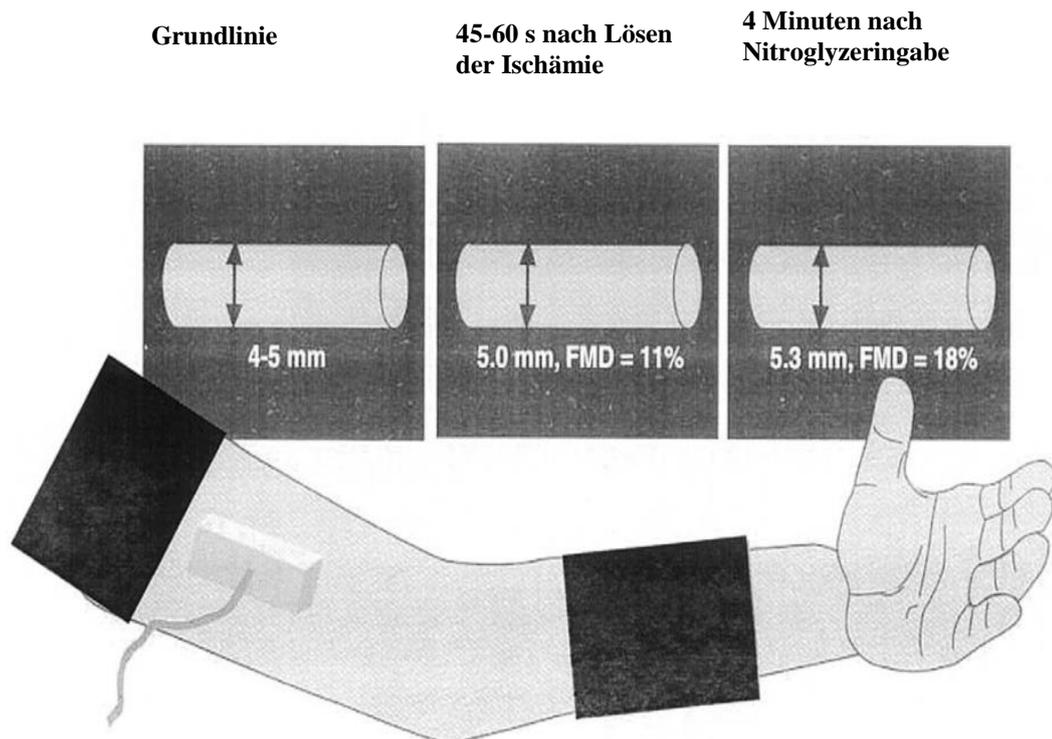


Abb. 5: Messung der FMD der *A. brachialis* aus Coretti et al., 2002

Da der Korrelationskoeffizient zwischen der endothelabhängigen Vasodilatation in der *A. brachialis* und der Vasokonstriktion in den Koronararterien in oben genannten Studie gering ausfiel, untersuchten Takase und seine Mitarbeiter den Zusammenhang zwischen einer Vasodilatation in den Koronararterien und in der *A. brachialis*. Zum Auslösen der Vasodilatation wurde Adenosintriphosphat in die Koronararterien injiziert und an der *A. brachialis* eine reaktive Hyperämie ausgelöst. In dieser Arbeit konnte eine stärkere Korrelation nachgewiesen werden (Takase et al., 1998). Bekräftigt wurde der enge Zusammenhang zwischen einer Verschlechterung der peripheren FMD und dem Auftreten der KHK in der Pilotstudie von Schroeder et al., 1999. Sie konnten zeigen, dass eine nicht-invasive Untersuchung der endothelialen Dysfunktion bei Patienten mit Verdacht auf eine KHK ein geeigneter Screeningtest ist (Schroeder et al., 1999).

1.4 Methoden zum Nachweis der endothelialen Dysfunktion

1.4.1 Invasive Methoden

Im Rahmen invasiver Untersuchungsmethoden können vasoaktive Substanzen wie Acetylcholin oder Endothelin intraarteriell injiziert und mittels Ultraschall oder Plethysmographie anschließend die Reaktion des Gefäßes gemessen werden (Al-Qaisi et al., 2008).

Bereits 1986 zeigten Ludmer et al. in ihrer Arbeit „*Paradoxical Vasoconstriction Induced by Acetylcholine in Atherosclerotic Coronary Arteries*“ die Reaktion der Herzkranzgefäße auf eine intrakoronare Applikation von ACh durch die angiographische Messung des vasalen Durchmessers. Hierbei wurde festgestellt, dass ACh im gesunden Gefäß eine Vasodilatation hervorruft und am atherosklerotisch veränderten Gefäß eine Vasokonstriktion (Ludmer et al., 1986). Shiode und seine Mitarbeiter führten eine Messung der koronaren FMD mittels Angiographie und Dopplersonographie durch. Ziel der Arbeit war es die Rolle von NO im Rahmen der FMD in den Koronararterien zu untersuchen. Als Substrat dafür verwendeten sie N-monomethyl-L-Arginin (L-NMMA), der die NO-Synthese hemmt. Neben L-NMMA wurden die vasoaktiven Substanzen Adenosin und Acetylcholin appliziert. Anhand ihrer Ergebnisse schlussfolgerten sie, dass NO den basalen Gefäßtonus in den Koronararterien bestimmt, aber andere Stoffe für die FMD verantwortlich sind (Shiode et al., 1996). In der Studie „*Prognostic value of Coronary Vascular Endothelial Dysfunction*“ wurde mittels eines Katheters eine intravaskuläre Messung der koronaren FMD anhand der Änderung des koronaren Widerstandes und des epikardialen Durchmessers bei Probanden mit und ohne KHK durchgeführt. Diese Parameter wurden jeweils nach der Gabe von ACh, Nitroprussidnatrium und Adenosin bestimmt. Mit ihrer Arbeit zeigten sie einen engen Zusammenhang zwischen der endothelialen Dysfunktion in den Koronararterien und einer ungünstigen kardiovaskulären Prognose und stellten heraus, dass die Untersuchung der endothelialen Funktion eine Möglichkeit darstellen könne, um Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko zu identifizieren (Halcox et al., 2002). In ihrer Studie „*Comparison of flow characteristics and vascular reactivity of radial and long saphenous vein grafts*“ untersuchten Chong et al. die Reaktion von Transplantaten der *A. radialis* und der *V. saphena magna* auf die Gabe von Adenosin, Acetylcholin und Isosorbiddinitrat mithilfe der Anwendung eines intravasalen Dopplers. Sie stellten heraus, dass die Flusseigenschaften der *A. radialis-grafts* physiologischer sind als die der *V. saphena magna* (Chong et al., 2006; Al-Qaisi et al., 2008).

1.4.2 Nicht-invasive Methoden

Der Beginn der Entwicklung invasiver Methoden zum Nachweis der endothelialen Dysfunktion machte deutlich, dass es notwendig war, nicht-invasive Methoden zu entwickeln, um eine breitere Anwendung und Akzeptanz zu erlangen (Fronek und Allison, 2008). Im Jahre 1992 beschrieben Celermajer et al. zum ersten Mal eine nicht-invasive Methode zur Messung der Endothelfunktion. Dabei handelte es sich um die Ermittlung der flussvermittelten Vasodilatation (FMD) der *A. brachialis* mittels eines hochauflösenden Ultraschallgerätes (Celermajer et al., 1992). Die Messung der FMD der *A. brachialis* mittels Ultraschall ist die am häufigsten genutzte Methode zur Ermittlung der endothelialen Dysfunktion.

Neben dieser gibt es verschiedene andere Methoden. Dazu gehören die MRT-FMD, die Salbutamol-medierte Messung der endothelialen Funktion mittels Pulswellenanalyse (PWA) oder Puls Kontur Analyse (PKA), die *Laser Doppler Skin Flowmetrie* und die *Flow-Mediated Pulse Amplitude Tonometry* (PAT), auch bezeichnet als EndoPAT (Al-Qaisi et al., 2008). Die Messung der FMD mittels MRT ist weniger untersucherabhängig als die Untersuchung mit einem Ultraschallgerät und erlaubt die gleichzeitige Darstellung von peripheren und zentralen Arterien. Nachteilig ist, dass eine MRT-Untersuchung kostenintensiv und schlechter verfügbar als ein Ultraschallgerät ist. Die Salbutamol-medierte Messung beruht auf einer systemischen endothelialen NO-Freisetzung nach Inhalation des sympathomimetisch wirkenden Salbutamols. Die PWA und die PKA sind kostengünstigere Verfahren als die Sonographie, benötigen aber einen größeren Stichprobenumfang, da sie größeren Schwankungen unterliegen. Die neueren mikrovaskulären Techniken wie die *Laser Doppler Skin Flowmetrie* sind noch wenig evaluiert (Al-Qaisi et al., 2008).

1.5 Sonographie und Dopplersonographie

Die Sonographie ist eine Untersuchungsmethode, bei der Ultraschallwellen zur Darstellung eines Schnittbildes von organischem Gewebe eingesetzt werden. Dabei werden die Ultraschallwellen von einem Schallkopf ausgesendet, im Gewebe reflektiert und anschließend vom Schallkopf wieder aufgefangen. Auf dem Monitor werden sie in Form von Bildpunkten dem Untersuchenden sichtbar gemacht. Da Gewebe von unterschiedlicher Dichte die Schallwellen verschieden stark reflektiert, können diese anhand von unterschiedlichen Grauwerten auf dem Bildschirm voneinander abgegrenzt werden. So bietet die Sonographie die Möglichkeit, die Morphologie und die Pathomorphologie der Organe darzustellen und erlaubt darüber einen Rückschluss auf deren Funktion.

Die Sonographie ist heute das weltweit am häufigsten eingesetzte bildgebende Verfahren und ein fester Bestandteil (nahezu) aller medizinischen Fachdisziplinen. Die Vorteile der Ultraschalldiagnostik sind die weite Verfügbarkeit, eine schnelle Einsatzfähigkeit und eine leicht zu erlernende Handhabung. Für den Patienten stellt die Sonographie eine nicht-invasive, schmerzlose Untersuchungsform dar, bei der dieser im Gegensatz zu anderen diagnostischen Verfahren, wie beispielsweise dem Röntgen oder der Computertomographie, keiner Strahlenexposition ausgesetzt ist. Weiterhin ist die Sonographie ein kostengünstiges bildgebendes Verfahren, das die gewünschten Schnittbilder in Echtzeit darstellt.

Die Anwendung der Dopplersonographie gemeinsam mit der B-Bildsonographie ermöglicht eine bessere Aussagekraft während der Untersuchung der Organe und eine genaue Abgrenzung von Gefäßen und anderen Leitungsbahnen wie zum Beispiel der Gallenwege. Des Weiteren

erlaubt die Dopplersonographie eine genaue Beurteilung der zerebrovaskulären, peripheren, abdominellen und retroperitonealen Gefäße und deren Erkrankungen, so dass sie ein unverzichtbarer Bestandteil sowohl der Angiologie und Kardiologie als auch anderer Fachdisziplinen geworden ist (Huck, 2004).

Im Rahmen der Dopplersonographie werden sich bewegende Objekte wie die Erythrozyten in den Gefäßen untersucht. Trifft der Schallpuls auf einen sich bewegenden Erythrozyten ist die Frequenz des Echos höher oder niedriger als die Frequenz des Schallpulses abhängig davon, ob sich der Erythrozyt auf den Schallkopf zu oder von diesem fort bewegt. Dieses Phänomen bezeichnet man als Dopplereffekt. Durch die Überlagerung der Frequenz des Schallpulses und der Frequenz des Echos entsteht eine neue Welle, das sogenannte Dopplersignal. Die Frequenz des Dopplersignals wiederum ergibt sich aus der Frequenz von Schallpuls und Echo. Die Frequenzänderung bezeichnet man als Doppler-Shift. Bei der Dopplersonographie werden zwei Verfahren unterschieden: die Spektral- und bildgebende Dopplerverfahren. Die Intensität und die Frequenz der Dopplersignale werden bei der Spektraldopplersonographie über die Zeit erfasst. Hierbei gibt es zwei Verfahren zur Registrierung der Dopplersignale. Bei dem *Continuous-Wave-Doppler* (CW-Doppler) werden die Dopplersignale kontinuierlich registriert, da der Schallkopf sowohl ein Sender- als auch ein Empfänger-Piezoelement enthält. Bei dem *Pulsed-Wave-Doppler* (PW-Doppler) sendet ein Piezoelement einen Schallpuls aus und schaltet anschließend auf Empfang um. Farbdoppler- und Duplexsonographie sind bildgebende Verfahren. Hierbei wird demzufolge ein Schnittbild erzeugt. Bei der Farbdopplersonographie werden die Dopplersignale von einem PW-Doppler registriert, farbig kodiert und im B-Bild dargestellt. Die Duplexsonographie kombiniert die Zeit-Fluss-Geschwindigkeitskurve aus der Spektraldopplersonographie mit dem Schnittbild aus der Farbdopplersonographie (Beuscher-Willems und Schmidt, 2004; Delorme und Debus, 2005; Lang und Kurtz, 2005).

1.6 Resistance Index

Zur Quantifizierung von Strömungsverhältnissen in arteriellen Gefäßen haben sich zwei Indizes in der Praxis bewährt:

- der Resistance Index (RI) und
- der Pulsatilitäts-Index (PI) nach Gosling.

Sie bieten den Vorteil, dass sie unabhängig vom Dopplerwinkel sind und somit vergleichsweise weniger fehlerbehaftet als die alleinige Bestimmung der Maximalgeschwindigkeit, die von der Geräteeinstellung, dem Herzzeitvolumen und dem Dopplerwinkel abhängig ist. Die Indizes werden jeweils aus Quotienten gebildet (Beuscher-Willems und Schmidt, 2004).

Zur Bildung der Quotienten werden folgende Parameter verwendet:

- die maximale systolische Strömungsgeschwindigkeit
- die enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit
- die Pulsatilität, die aus der Differenz zwischen maximaler systolischer Strömungsgeschwindigkeit und der enddiastolischen Strömungsgeschwindigkeit gebildet wird
- die über die Zeit gemittelte Strömungsgeschwindigkeit
- die minimale diastolische Strömungsgeschwindigkeit (Huck, 2004)

Der RI, auch genannt Pourcelot- oder Widerstandsindex, wurde durch den französischen Arzt und Ingenieur Léandre Pourcelot (*1940) entdeckt. Er vergleicht die Pulsatilität, die aus der Differenz zwischen maximaler systolischer Geschwindigkeit V_{maxsys} und der enddiastolischen Strömungsgeschwindigkeit $V_{maxendd}$ gebildet wird, mit der maximalen systolischen Strömungsgeschwindigkeit in einem Quotienten (Huck, 2004). Die Formel zur Berechnung des Resistance Index lautet:

$$RI = \frac{V_{maxsys} - V_{maxendd}}{V_{maxsys}}$$

Bei Veränderungen des peripheren Widerstandes verhalten sich die maximale systolische Strömungsgeschwindigkeit und die enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit nicht gleichartig, sondern bei Zunahme des peripheren Widerstandes kommt es zu einer stärkeren Abnahme der enddiastolischen Strömungsgeschwindigkeit als der maximalen systolischen Strömungsgeschwindigkeit. Daraus folgt, dass die Pulsatilität im Vergleich zur maximalen systolischen Strömungsgeschwindigkeit einen höheren Wert annimmt. Somit steigt der RI. Umgekehrt verhält sich der RI bei abnehmendem peripherem Widerstand. Hierbei steigt die enddiastolische Strömungsgeschwindigkeit stärker als die maximale systolische Strömungsgeschwindigkeit, wodurch die Pulsatilität im Verhältnis zur maximalen systolischen Strömungsgeschwindigkeit sinkt. Folglich sinkt der RI. Zusammenfassend bedeutet dies, dass der RI bei hohem peripheren Widerstand und großer Differenz zwischen Pulsatilität und maximaler systolischer Strömungsgeschwindigkeit einen hohen Wert, jedoch bei niedrigem peripheren Widerstand und kleiner Differenz einen kleinen Wert annimmt (Huck, 2004).

Die Formel für den Pulsatilitäts-Index wird wie folgt gebildet:

$$PI = \frac{V_{maxsys} - V_{maxendd}}{Vm}$$

Der RI wird in verschiedenen Bereichen der Medizin zur Diagnostik verwendet. Zu diesen gehören die Nephrologie, Hepatologie, die Transplantationsmedizin, die Geburtshilfe und die Pädiatrie.

In der Nephrologie wird der RI zur Diagnostik einer Nierenarterienstenose eingesetzt. Als indirekte Stenosezeichen gelten ein $RI < 0,50$ distal der Stenose und ein $\Delta RI \geq 5\%$ zwischen rechter und linker Nierenarterie. Dieser Unterschied weist auf eine Arterienstenose auf der Seite mit dem niedrigeren RI hin (Radermacher, 2003; Radermacher, 2006). Ein $RI < 0,8$ geht mit einem größeren Therapieerfolg in der invasiven Behandlung einer Nierenarterienstenose einher als ein $RI > 0,8$ (Radermacher et al., 2001; Radermacher, 2006; Luft, 2008). Dieser erweist sich als Vorhersagewert für eine fortgeschrittene Nierenfunktionsverschlechterung (Radermacher, 2003, 2006). Rivolta und seine Mitarbeiter konnten nachweisen, dass der RI positiv sowohl mit der Plasma-Renin-Aktivität als auch dem Serumkreatinin und invers mit der Kreatinin-Clearance sowie der renalen Natriumausscheidung korreliert (Rivolta et al., 1998).

Der RI wird weiterhin in der Geburtshilfe zur Prognostik eingesetzt. Ein erhöhter gemittelter RI konnte in Kombination mit einem beidseitigen Notch (postsystolische Inzisierung) der *Aa. uterinae* als bester prädiktiver Parameter für eine Präeklampsie ermittelt werden (Aquilina et al., 2000). Es wird ein Screening im 2. Trimenon um die 20. SSW empfohlen. Hierbei sollte eine dopplersonographische Untersuchung der *Aa. uterinae* auf Vorhandensein einer Inzisierung und Bestimmung der RI- und PI-Wertes stattfinden (Hofstaetter et al., 1996; Steiner, 2008). Ein $RI < 50\%$ gilt dabei als Normwert. Der RI wird ebenso zur Beurteilung der kindlichen Gefäße *in utero* eingesetzt. Hierbei besteht die Möglichkeit das Risiko des Feten anhand des RI in der Aorta abzuschätzen und gegebenenfalls geburtshilfliche Maßnahmen einzuleiten (Sohn et al., 2001).

In der Neonatologie dient die Dopplersonographie der Darstellung von Strömungsverhältnissen in den zerebralen Gefäßen. Bei Verdacht auf eine Störung des zerebralen Blutflusses wird auch die Bestimmung des RI der *A. cerebri media* zur Diagnostik herangezogen (Robel-Tillig, 2010).

1.7 Bestimmung der endothelialen Dysfunktion (ED) nach Podhaisky

Professor emer. Dr. med. Hubert Podhaisky, der langjährig im universitären Bereich der klinischen Angiologie und deren assoziierten Forschungsgebieten tätig war, entwickelte eine Methode zur Bestimmung der endothelialen Dysfunktion (ED). Ziel war es hierbei ein geeignetes Screeningverfahren zur Früherkennung einer Atherosklerose und damit KHK zu entwickeln, da die ED reversibel ist und sich daraus therapeutische Konsequenzen ergeben (Bonetti et al., 2004). Somit können Betroffene gezielt gefördert werden, damit modifizierbare

Risikofaktoren wie Rauchen oder eine Dyslipoproteinämie eingestellt werden können. Für die Etablierung einer Untersuchungsmethode zur Früherkennung bei asymptomatischen Personen sollte eine nicht-invasive Methode gewählt werden. Grundlage für die Entwicklung der Bestimmung der endothelialen Dysfunktion (ED) nach Podhaisky war daher die Messung der flussvermittelten Vasodilatation (FMD) der *A. brachialis* anhand deren Durchmessers. Damit lässt sich die Endothelfunktion und somit auch die ED als Frühform der Atherosklerose bestimmen. Zur Messung des Durchmessers wird hierbei die Sonographie verwendet. Im Gegensatz zur Messung der FMD der *A. brachialis* verwendet Professor Dr. Podhaisky bei seiner Methode den Resistance Index, da dieser den Vorteil der Winkelunabhängigkeit bietet und Messung des RI einfach zu erlernen ist. Als zu untersuchendes Gefäß eignet sich hierfür die *A. radialis*. Zur Bestimmung der endothelialen Dysfunktion (ED) nach Podhaisky wird der RI der *A. radialis* vor dem Erzeugen einer Ischämie und nach dem Lösen der Ischämie für fünf Minuten gemessen. Um die Veränderungen des RI im Rahmen der FMD zu ermitteln, wurden verschiedene Parameter des RI definiert, anhand dessen in der Zukunft Aussagen über den Gefäßzustand und damit dem Risiko kardiovaskulärer Ereignisse getroffen werden sollen.

2 Zielstellung

Die KHK gehört zu den führenden Erkrankungen im höheren Lebensalter. Die frühzeitige Diagnosestellung vor dem Einsetzen von Symptomen ist somit eine entscheidende Maßnahme, um präventiv vorgehen zu können. Die endotheliale Dysfunktion stellt eine Frühform der KHK dar. Da die endotheliale Dysfunktion an allen Gefäßen auftritt, besteht die Möglichkeit diese peripher, wie zum Beispiel an der *A. radialis*, zu messen und daraus Rückschlüsse auf den Gesundheitszustand der Koronararterien ziehen zu können. Mittels der Dopplersonographie lässt sich der Resistance Index vor und nach einer reaktiven Hyperämie nicht-invasiv messen. Ein Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob die nach der Bestimmung der endothelialen Dysfunktion (ED) nach Podhaisky gemessenen Werte des Resistance Index sich eignen, Patienten mit KHK und gesunde Probanden zu unterscheiden. Darüber hinaus sollte gezeigt werden, ob sich Schwellenwerte ermitteln lassen, die eine Beurteilung des kardiovaskulären Risikos eines Patienten mit KHK erlauben und sich somit als Prognoseparameter eignen.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patienten

In die vorliegende prospektive Studie wurden 364 Patienten eingeschlossen, die zwischen Juni 2008 und Mai 2009 in der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg stationär behandelt worden waren. Diese Studienpopulation stellt einen Teil der Probanden aus der „Prospective Halle Monocyte Study“ (PHAMOS-Studie) dar, die vom Juni 2007 bis zum Juli 2010 im Universitätsklinikum Halle durchgeführt wurde.

3.1.1 Ein-und Ausschlusskriterien

Als Einschlusskriterium galt eine manifeste KHK, die mittels Koronarangiographie diagnostiziert worden war. Ausgeschlossen waren Patienten mit aktiven Tumorleiden oder Patienten mit einer eingeschränkten Einwilligungsfähigkeit, beispielsweise im Rahmen einer demenziellen Erkrankung.

Vor der Teilnahme an der Studie erfolgte eine Aufklärung über den Ablauf und die Hintergründe der Studie. Das Einverständnis zur Studienteilnahme wurde schriftlich dokumentiert.

3.1.2 Vergleichsgruppe

Als Vergleichsgruppe wurden 25 gesunde Probanden dopplersonographisch untersucht. Darunter befanden sich 14 Männer und elf Frauen. Das Durchschnittsalter dieser Gruppe betrug 64 Jahre. Die Probanden der Vergleichsgruppe wurden über die Universitäts- und Poliklinik für Augenheilkunde und die Universitäts- und Poliklinik für Gynäkologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg sowie über die Allgemeinarztpraxis von Frau Dr. med. Ute Schnell rekrutiert.

In diese Gruppe wurden Probanden eingeschlossen, bei denen keine Erkrankungen aus dem atherosklerotischen Formenkreis bekannt waren. Ausgeschlossen waren Patienten mit einer KHK, einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) sowie einer Verschlusskrankheit der Hirnarterien und der viszerale Gefäße. Außerdem wurden Patienten mit aktiven Tumorleiden und Erkrankungen, die die Einwilligungsfähigkeit einschränken, ausgeschlossen.

3.2 Anamnese

Es wurde bei jedem Probanden eine Anamnese nach einem standardisierten Erhebungsbogen durchgeführt. Neben personenbezogenen Daten wie Name, Anschrift, Telefonnummer, Geburtstag enthielt dieser die in der folgenden Tabelle dargestellten Angaben.

Tab. 2: Anamnestische Daten

	Anamnestische Daten	
Vorerkrankungen	Kardiale Erkrankungen und therapeutische Maßnahmen	KHK (CCS-Stadium) Herzinfarkt PTCA/Stent ACB-OP Herzinsuffizienz inkl. NYHA-Stadium Herzrhythmusstörungen
	Vaskuläre Erkrankungen	Hirninfarkt/TIA Stenose der <i>A. carotis</i> PAVK inkl. Fontaine-Stadium
	Entzündliche Erkrankungen	Rheumatoide Arthritis Asthma Bronchiale COPD Autoimmunerkrankungen
	Nierenerkrankungen	Niereninsuffizienz
Risikofaktoren		Dyslipoproteinämie Arterielle Hypertonie Diabetes Mellitus Nikotinabusus Positive Familienanamnese
Medikamente		Beta-Blocker ACE-Hemmer bzw. Angiotensin- Rezeptorblocker Aldosteronantagonisten Kalziumantagonisten Diuretika Lipidsenker Orale Antikoagulantien Thrombozytenaggregationshemmer Digitalisglykoside Antiarrhythmika

3.2.1 Kardiale Erkrankungen

Die Einteilung in das jeweilige Stadium der CCS-Klassifikation erfolgte anhand der in der Einleitung dargestellten Tabelle 1. Neben dem CCS-Stadium wurde erfasst, ob der Proband einen Herzinfarkt erlitten hat. Es wurden hierbei sowohl die Anzahl der Myokardinfarkte als auch jeweils der Zeitpunkt registriert.

Bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz wurde eine Klassifizierung anhand der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA), die in der folgenden Tabelle dargestellt ist, vorgenommen.

Tab. 3: NYHA-Klassifikation der Herzinsuffizienz (Modifiziert nach der Nationalen Versorgungsleitlinie: Chronische Herzinsuffizienz, 2012)

NYHA Klassifizierung	Erläuterung
NYHA I (asymptomatisch)	Herzerkrankung ohne körperliche Einschränkung. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA II (leicht)	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe und bei geringer körperlicher Belastung. Stärkere körperlicher Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris, z.B. Bergaufgehen, Treppensteigen.
NYHA III (mittelschwer)	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris, z.B. Gehen in der Ebene.
NYHA IV (schwer)	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Belastungen und in Ruhe, Bettlägerigkeit.

3.2.2 Vaskuläre Erkrankungen

Ein Hirninfarkt, eine Transitorische ischämische Attacke (TIA) oder eine Stenose der *A. carotis* wurden angenommen, wenn sie vom Probanden in der Anamnese angegeben oder den Krankenunterlagen zu entnehmen waren.

Von einer pAVK wurde ausgegangen, wenn diese aus der Anamnese des Patienten ermittelt oder dopplersonographisch nachgewiesen wurde. Bei Vorliegen einer pAVK wurde eine Einteilung anhand der Klassifikation nach Fontaine vorgenommen. Sie ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tab. 4: Einteilung der pAVK-Stadien nach Fontaine (Modifiziert nach den Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der pAVK, 2009)

Stadium		Symptome
I		asymptomatisch
II Claudicatio intermittens	a	Gehstrecke > 200 m
	b	Gehstrecke < 200 m
III		ischämischer Ruheschmerz
IV	a	Trophische Störung, trockene Nekrosen
	b	Bakterielle Infektion der Nekrosen, feuchte Gangrän

3.2.3 Risikofaktoren

Eine Dyslipoproteinämie definierte sich über die Anamnese, eine lipidsenkende Therapie oder das Vorliegen von pathologischen Laborparametern wie Cholesterin > 5,2 mmol/l, LDL-Cholesterin > 3,9 mmol/l, HDL-Cholesterin < 1,5 mmol/l oder Triglyceride > 2,3 mmol/l.

Eine arterielle Hypertonie wurde angenommen, wenn diese bereits in der Anamnese bekannt war, der Proband eine antihypertensive Therapie erhielt oder im Laufe des stationären Aufenthalts eine bislang unbekannte arterielle Hypertonie bei dauerhaft erhöhten Blutdruckwerten über 140/90 mmHg diagnostiziert wurde. Als Grundlage für die Diagnose dienten die Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie der Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL® - Deutsche Hypertonie Gesellschaft.

Die Diagnose eines Diabetes mellitus stützte sich neben der Anamnese mit entsprechender diätischer oder medikamentöser Therapie auf die Messung eines wiederholt gemessenen, venösen Nüchternblutzuckers ≥ 7 mmol/l, eines pathologischen oralen Glukosetoleranztests oder eines HbA1c > 6,5 %. Eine Unterteilung erfolgte weiterhin anhand der Behandlung in keine Therapie, eine diätische oder eine medikamentöse Therapie.

Der Raucherstatus wurde eingeteilt in Nichtraucher, ehemalige Raucher und aktive Raucher. Als Nichtraucher galten die Probanden, die innerhalb der vergangenen drei Monate vor Studieneinschluss nicht geraucht hatten. Sowohl für die ehemaligen als auch die aktiven Raucher wurden die *pack years* ermittelt. Als *pack year* (Packungsjahr) bezeichnet man die Anzahl der gerauchten Zigaretenschachteln (20 Zigaretten pro Schachtel) pro Tag multipliziert mit den Raucherjahren.

Bezüglich der atherosklerotischen Organmanifestation galt die Familienanamnese als positiv, wenn bei einem Verwandten ersten Grades eine KHK, ein ischämischer Hirninsult oder eine pAVK vorlagen.

3.2.4 Ergänzende Untersuchungen

Zur Ermittlung des *Body-Mass-Index* (BMI) und der *Waist-Hip-Ratio* (Taillen-Hüft-Umfang) wurden bei den Patienten die Größe, das Gewicht sowie der Hüft- und Taillenumfang erfasst. Ab einem BMI von $\geq 30 \frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$ liegt eine Adipositas vor.

3.2.5 Ankle-Brachial-Index (Knöchel-Arm-Index)

Bei jedem Patienten wurde der *Ankle-Brachial-Index* (ABI) bestimmt. Der ABI wird berechnet als Quotient aus dem systolischen Blutdruckwert des Oberarmes und des Unterschenkels. Vergleichend wurden die systolischen Blutdruckwerte an beiden unteren Extremitäten sowohl über der *A. tibialis posterior* als auch der *A. dorsalis pedis* bestimmt. Hierfür wurde ein Handdopplergerät verwendet. Als normal gelten Werte zwischen von 0,9 bis 1,3. Anhand des ABI erfolgt eine Stadieneinteilung der pAVK. Bei einer leichter pAVK liegen Werte von 0,75 - 0,9 vor. Werte zwischen 0,5 - 0,75 zeigen eine mittelschwere pAVK an. Bei Werten unter 0,5 liegt eine schwere pAVK vor (kritische Ischämie). Erreicht der ABI sehr hohe Werte über 1,3, deutet dies auf eine Kalzifizierung der Arterien hin. Dies tritt zum Beispiel bei Diabetikern (Mönckeberg-Mediasklerose) oder bei älteren Patienten auf, wodurch die Aussagefähigkeit der Untersuchung bei diesen Patienten eingeschränkt ist (Diehm et al., 2005; Fath, 2012).

3.3 Laborchemische Untersuchungen

Zur Bestimmung der Laborparameter erfolgte bei jedem Teilnehmer am Morgen nach der Aufnahme in die Studie eine venöse Blutentnahme bei Nüchternheit. Die Werte wurden durch das Zentrallabor des Universitätsklinikums Halle der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg ermittelt und nach dessen Referenzbereich ausgewertet. Analysiert wurden hierbei das Blutbild, der Gerinnungsstatus mit INR und PTT, die Blutfettwerte Triglyceride, Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin, CRP, Kreatinin und Harnstoff. Im Urin wurde das Albumin und das Kreatinin bestimmt. Die Bestimmungsmethoden der für die vorliegende Arbeit wichtigsten Parameter werden im Folgenden erläutert.

3.3.1 Hämoglobin

Der Hämoglobinwert wird mithilfe der Natriumlaurylsulfat-Methode (SLS-Methode) bestimmt. Darunter versteht man eine Fluoreszenz-Durchflusszytometrie, bei der man als Reagenz *Sulfolyser* einsetzt. Ein wichtiger Bestandteil dieses Reagenz ist Natriumlaurylsulfat (SLS). Nach Lösung des Hämoglobins (Hb) aus den Erythrozyten wird durch eine Konformitätsänderung des Hb-Moleküls eine Oxidation des zweiwertigen Eisens möglich. Folglich entsteht Met-Hb, an das sich SLS bindet. Dieser Farbkomplex kann photometrisch bei einem Absorptionsmaximum von 550 nm analysiert werden.

3.3.2 Triglyceride

Zur Messung der Triglyceridkonzentration wird ein enzymatischer Farbttest durchgeführt. Zunächst erfolgt mithilfe der Lipase die Hydrolyse der Triglyceride in freies Glycerin und die drei langkettigen Fettsäuren. In der folgenden Reaktion wird das freie Glycerin unter der Glycerokinase zu α -Glycerophosphat umgewandelt, welches mithilfe der Glycerophosphatoxidase zu Dihydroxyacetonphosphat und Wasserstoffperoxid reagiert. Durch Hinzugabe von Phenol und 4-Aminophenazon zu Wasserstoffperoxid entsteht ein Farbstoff, der der Triglyceridkonzentration entspricht und dessen Konzentration photometrisch ermittelt wird.

3.3.3 Gesamtcholesterin

Die Bestimmung der Gesamtcholesterinkonzentration erfolgt mithilfe der Cholesterinoxidase-Phenol-Aminophenazon-Methode (CHOD-PAP-Methode). Da 70 % des Cholesterins in Form von Cholesterinester vorliegt, wird es in der ersten Reaktion durch die Cholesterinesterase enzymatisch gespalten. Das dadurch frei werdende Cholesterin wird in der folgenden Reaktion mithilfe der Cholesterinoxidase oxidiert. Neben Cholesten-3-on entsteht hierbei Wasserstoffperoxid. Dieses reagiert mit Phenol und 4-Aminophenazon zu einem roten Chinonimin-Farbstoff. Die Konzentration des Farbstoffes ist proportional zur Konzentration von Cholesterin, weshalb die photometrische Messung des Farbstoffes Auskunft über die Cholesterinkonzentration gibt.

3.3.4 HDL-Cholesterin

Zur Ermittlung der HDL-Konzentration werden die anderen Cholesterinanteile wie VLDL, LDL und die Chylomikronen mithilfe von Detergenzien dem enzymatischen Nachweis entzogen, sodass allein das HDL-Cholesterin nachgewiesen werden kann. Die darauffolgende Bestimmung der HDL-Konzentration erfolgt entsprechend dem oben beschriebenen Cholesterinnachweis.

3.3.5 LDL-Cholesterin

Entsprechend der HDL-Bestimmung erfolgt die Ermittlung der LDL-Konzentration unter Maskierung der anderen Cholesterinanteile wie VLDL, HDL und der Chylomikronen. Anschließend wird die LDL-Konzentration mit der gleichen Reaktion wie die Gesamtcholesterinkonzentration nachgewiesen.

3.3.6 CRP

Das C-reaktive Protein gehört neben anderen Proteinen wie Fibrinogen und Haptoglobin zu den Akute-Phase-Proteinen. Es wird in der Leber gebildet und von dort ins Blut abgegeben. Im Rahmen entzündlicher Erkrankungen kommt es zu einem Anstieg der Konzentration des CRPs im Blut. In der Klinik dient dieser Parameter als unspezifischer Hinweis auf eine entzündliche Reaktion des Körpers. Vor allem bakterielle Infektionen lösen eine Erhöhung des CRPs aus. Aber auch bei Tumorerkrankungen oder nach Operationen kann dieser Parameter erhöht sein. Zur Messung der CRP-Konzentration wird ein turbidimetrisches Verfahren angewendet. Die Grundlage für die Turbidimetrie bildet eine Antigen-Antikörper-Reaktion. Durch Zugabe von Antikörpern zu dem sich in der zu untersuchenden Probe befindenden CRP werden Antigen-Antikörper-Aggregate in einer Lösung gebildet. Diese bewirken durch Streuung eine Abschwächung der Intensität eines Lichtstrahls an einem Absorptionsphotometer. Die Abschwächung wird photometrisch gemessen und entspricht der Konzentration von CRP (Bruhn et al., 2011).

3.3.7 Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

Die GFR beschreibt das Flüssigkeitsvolumen, das pro Zeiteinheit durch alle Glomeruli beider Nieren filtriert wird. Es beträgt im Durchschnitt 125 ml/min/1,73m². Die Bestimmung der GFR erfolgt über die Kreatinin-Clearance. Zur Berechnung der Kreatinin-Clearance werden die Harnkreatininkonzentration aus dem 24h-Sammelurin, Sammelvolumen und Plasmakreatininkonzentration benötigt (Lang und Kurtz, 2005; Silbernagel, 2005). Die Formel dafür lautet:

$$C_{\text{Kreatinin}} = \frac{\text{Kreatinin(Urin)}}{\text{Kreatinin (Blutplasma)}} \times \frac{\text{Harnvolumen}}{\text{Sammelzeit}}$$

Mittels der Cockcroft-Gault-Formel kann die GFR anhand der Bestimmung des Serumkreatinins abgeschätzt werden.

$$C_{\text{Kreatinin}} \approx \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht}}{72 \times \text{Serumkreatininkonzentration} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right)} \times (0,85 \text{ falls weiblich})$$

Die Berechnung ergibt allerdings nur ein annäherndes Ergebnis, da die tubuläre Sekretion nicht mit einbezogen wird.

3.4 Koronarangiographie

Die Koronarangiographie ist der Goldstandard in der Diagnostik der KHK. Sie dient der morphologischen Beurteilung der Koronararterien und bietet gleichzeitig die Möglichkeit zur therapeutischen Intervention je nach Schweregrad der Stenose.

Im Rahmen des stationären Aufenthalts wurde bei den an dieser Studie teilnehmenden Probanden eine Koronarangiographie entsprechend den bestehenden Leitlinien durchgeführt.

Für die Koronarangiographie kann als Gefäßzugang die *A. femoralis*, die *A. radialis* oder die *A. brachialis* gewählt werden. Die Punktion des Gefäßes wird in Seldinger-Technik durchgeführt. Für ein größtenteils atraumatisches Einführen und Wechseln der Katheter sorgt das Anlegen einer Schleuse. Sie bietet außerdem den Vorteil, dass sie über ein abdichtendes Ventil den Blutverlust verringert. Die Einführung des Katheters erfolgt mithilfe eines weichen, J-förmig gebogenen Führungsdrahtes. Unter Röntgenkontrolle erfolgt das Verschieben des Katheters in die zu untersuchenden Koronararterien. Zur besseren Abbildung wird ein Röntgenkontrastmittel ins Lumen der Koronararterien appliziert. Anschließend erfolgt die Darstellung der Koronararterien in verschiedenen Projektionen. Im Rahmen der Koronarangiographie sollten der Stenosegrad, die hämodynamische Relevanz der Stenose, die Gefäßwand und das Infarktrisiko beurteilt werden. Die folgende Tabelle bietet eine Möglichkeit zur Einteilung der Stenosen in Schweregrade (Hamm et al., 2008).

Tab. 5: Einteilung der Schweregrade bei Koronarstenosen (Modifiziert nach Hamm et al., 2008)

Grad	Längsdurchmesser	Beschreibung der Stenose
0	< 25 %	Wandunregelmäßigkeiten
I	25 - 49 %	geringgradig
II	50 - 74 %	mittelgradig
III	75 – 89 %	hochgradig
	> 90 %	höchstgradig
IV	100 %	kompletter Verschluss

Ist eine Revaskularisierung notwendig, besteht die Möglichkeit zur Durchführung einer Ballonangioplastie oder einer Stent-Implantation. Bei der Ballonangioplastie wird ein Ballon, der sich an der Katheterspitze befindet, am Ort der Stenose unter Druck langsam entfaltet, wodurch es zu einer Dilatation der verengten Stelle kommt. Die Implantation eines Stents folgt einem ähnlichen Prinzip. Sie bietet den Vorteil einer geringeren Restenoserate gegenüber der alleinigen Ballondilatation. Heutzutage wird bei ≥ 90 % der koronaren Angioplastien eine Stent-Implantation vorgenommen (Lapp und Krakau, 2009).

3.5 Echokardiographie

Die Untersuchung des Herzens mittels eines Ultraschallgerätes bezeichnet man als Echokardiographie. Die Echokardiographie gehört in der Kardiologie neben der elektrokardiographischen Untersuchung (EKG) des Herzens zu den wichtigsten Diagnoseverfahren. Man unterscheidet die transthorakale Echokardiographie (TTE), bei der das ausgehend von der Brustwand sonographiert wird von der transösophagealen Echokardiographie (TEE), bei der die Ultraschallsonde im Ösophagus platziert wird. Zur vollständigen transthorakalen Untersuchung gehören die gesamte morphologische Untersuchung des Herzens und der proximalen *Aorta ascendens*. Dabei werden die Dimensionen der Herzhöhlen, die globale als auch die regionale Pumpfunktion des linken und rechten Ventrikels, die Wanddicke des linken Ventrikels sowie die Morphologie und Funktion der Herzklappen beurteilt. Der Durchmesser sowie die Morphologie der proximalen *Aorta ascendens* werden befundet und der systolische Pulmonaldruck abgeschätzt. Veränderungen des Perikards, insbesondere Größe und funktionelle Bedeutung eines Perikarderguss sowie größere strukturelle Veränderungen bei kongenitalen Herzfehlern gehören ebenfalls zur vollständigen transthorakalen Untersuchung (Buck et al., 2009).

3.6 Dopplersonographie

Bereits 1842 wurde der Dopplereffekt durch den österreichischen Physiker und Mathematiker Christian Johann Doppler (1803-1853) vorausgesagt. Der niederländische Physiker Christoph Buys Ballot (1817-1890) konnte ihn 1845 durch ein Experiment mittels Trompetern und einem Eisenbahnzug nachweisen (Huck, 2004). Der Dopplereffekt besagt, dass die wahrgenommene Frequenz einer Schallwelle sich ändert, wenn sich der Schallsender oder das reflektierende Objekt aufeinander zu oder voneinander weg bewegen. Dabei steigt die Frequenz, wenn die Distanz zwischen Schallsender und reflektierendem Objekt geringer wird und sie wird kleiner, wenn die Distanz zunimmt. Es entsteht somit ein Unterschied in der Frequenz zwischen auftreffender und reflektierter Schallwelle eines Objektes. Diesen Frequenzunterschied bezeichnet man als Doppler-Shift oder Frequenzverschiebung. Das sogenannte Dopplersignal entsteht als neue Schallwelle durch die Überlagerung der ausgesandten und der reflektierten Schallwelle. Die Frequenz dieser neu entstandenen Welle bezeichnet man als Dopplerfrequenz. Sie resultiert aus der Differenz zwischen der Sendefrequenz und der Frequenz der reflektierten Schallwelle (Delorme und Debus, 2005).

Der Dopplereffekt bildet die Grundlage der Dopplersonographie. Hierbei stellt der Schallkopf den Sender dar und die Erythrozyten in den Gefäßen die sich bewegenden Empfänger, die eine entsprechende Frequenz reflektieren. Mithilfe der im Folgenden dargestellten Dopplergleichung lässt sich die Frequenzverschiebung ermitteln. Dabei bilden die jeweilige Sendefrequenz der

Schallsonde und die Schallausbreitungsgeschwindigkeit im Gewebe konstante Größen. Somit ist die Frequenzverschiebung abhängig von der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes und dem Winkel zwischen der Gefäßachse und dem einfallenden Schallstrahl.

$$\Delta f = \frac{2f \times v \times \cos \alpha}{c}$$

Δf = Frequenzverschiebung

f = Sendefrequenz der Schallsonde

v = Strömungsgeschwindigkeit des Blutes

$\cos \alpha$ = Cosinus des Winkels, mit dem der Strahl auf das Blutgefäß trifft

c = Schallausbreitungsgeschwindigkeit

Die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes kann berechnet werden, wenn außer der gemessenen Frequenzverschiebung dieser Winkel bekannt ist. Aus der Dopplergleichung ergibt sich, dass die Frequenzverschiebung winkelabhängig ist. Das bedeutet, je größer der Winkel α zwischen der Gefäßachse und dem einfallenden Schallstrahl ist, desto größer wird die Abweichung der gemessenen Frequenzverschiebung zu jener unter optimalen Bedingungen. Das Optimum wäre ein Winkel von 0° , da $\cos 0^\circ = 1$. Da dies in der praktischen Durchführung der Dopplersonographie nicht erreicht werden kann, wird ein Winkel zwischen 30° und 60° empfohlen (Kopp und Ludwig, 2007).

3.7 Dopplerverfahren

Es gibt Spektral- und bildgebende Dopplerverfahren. Bei den Spektraldopplerverfahren werden die Intensität und Frequenz der Dopplersignale durch die sich bewegenden Erythrozyten im zeitlichen Verlauf aufgezeichnet. Dadurch entsteht eine Zeit-(Fluss-) Geschwindigkeitskurve. Zu den Spektraldopplerverfahren zählen *Continuous-Wave-Doppler* (CW-Doppler) und *Pulsed-Wave-Doppler* (PW-Doppler), bei denen es zu einer eindimensionalen Darstellung kommt. Bei den bildgebenden Dopplerverfahren unterscheidet man die Farbdoppler- und die Duplexsonographie. Diese Verfahren sind zweidimensional.

3.7.1 *Continuous-Wave-Doppler*

Beim CW-Doppler enthält der Schallkopf zwei Piezoelemente (Kristalle), eins für den Sende- und eins für den Empfangsbetrieb. Dadurch ist eine kontinuierliche Registrierung des Dopplersignals möglich. Der Vorteil besteht darin, dass eine Erfassung von sehr hohen Geschwindigkeiten des Blutflusses ermöglicht wird. Nachteilig ist die fehlende Tiefenselektivität. So kommt es zur Summierung der Dopplersignale, wenn eine Vene hinter einer Arterie liegt, denn alle Reflektoren, die vom Schallstrahl erfasst werden, tragen zum Dopplersignal bei.

3.7.2 Pulsed-Wave-Doppler

Im Gegensatz dazu enthält der PW-Doppler ein Piezoelement, welches wechselseitig im Empfangs- und Sendebetrieb arbeitet. Die Zeitverzögerung mit der das ausgesendete Signal wieder am Schallkopf eintrifft und das Umschalten auf Empfang erlauben eine Tiefenlokalisierung des reflektierenden Objektes. Der Nachteil dieses Verfahrens liegt in der Begrenzung der Maximalgeschwindigkeit. Diese wird als Nyquist-Grenze bezeichnet, benannt nach dem US-amerikanischen Physiker Harry Nyquist (1889-1976). Sie liegt bei symmetrischer Skalierung für die positive und die negative Richtung bei der Hälfte der Pulsrepetitionsrate. Unter der Pulsrepetitionsrate (engl. *pulse repetition frequency*, PRF) versteht man die Anzahl der Schallimpulse pro Zeiteinheit.

3.7.3 Farbdopplersonographie

Bei der Farbdopplersonographie erfolgt die Erfassung der Dopplersignale mittels eines PW-Dopplers. Dabei kommt es zu einer flächenhaften Darstellung der Strömungsinformation durch eine Verteilung mehrerer Messfenster (*Sample Volume*) über dem Untersuchungsgebiet. Die unterschiedlichen Dopplerkurven ermöglichen eine Darstellung der Flussrichtung und -geschwindigkeit. Diese werden mithilfe der Farbkodierung im B-Bild farblich sichtbar. In der Praxis bedeutet die rote Farbe zumeist eine Bewegung auf den Schallkopf zu und die blaue Farbe eine Bewegung vom Schallkopf weg.

3.7.4 Duplexsonographie

Die Duplexsonographie stellt eine Kombination aus der Spektraldoppler- und der Farbdopplersonographie oder dem B-Bild dar. Die Duplexsonographie ermöglicht die gleichzeitige Abbildung der Zeit-Flussgeschwindigkeitskurve aus der Spektraldopplersonographie sowie die Darstellung des Schnittbildes im B-Mode oder mittels der Farbdopplersonographie (Delorme und Debus, 2005; Kopp und Ludwig, 2007).

3.8 Die Messung der endothelialen Dysfunktion nach Podhaisky

Alle Dopplermessungen wurden mit dem Gerät „Multi Dop T2“ der Firma DWL durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte am Bett des Patienten. Dafür wurde der Teilnehmer in einer halbsitzenden Position gelagert. Dabei wurde darauf geachtet, dass der entsprechende Arm mit der zu untersuchenden *A. radialis* sich in einer bequemen Lage befand. Diese Lagerung ermöglichte es dem Patienten, sich während der Dauer der Untersuchung zu entspannen. Der Ellenbogen wurde dabei leicht gebeugt und die Blutdruckmanschette oberhalb der *Fossa cubitalis* auf Herzhöhe platziert. Der Unterrand befand sich 2,5 cm oberhalb der Ellenbeuge. Für den Großteil der Probanden konnte eine Blutdruckmanschette in einer Standardbreite von 12 - 13 cm verwendet werden. Bei größerem oder kleinerem Armumfang

wurde eine dem Armumfang entsprechende Manschettengröße gewählt. Vor Beginn der Untersuchung wurde der Patient gebeten, während der Messung nicht zu sprechen und soweit möglich ruhig zu liegen. Zuerst erfolgte eine zehnmünütige Ruhepause für den Probanden. Anschließend wurde der Blutdruck nach Riva Rocci ermittelt. Danach wurde der Blutfluss einer *A. radialis* fünf Minuten lang gemessen. Es folgte die Drosselung der Blutzufuhr mittels Blutdruckmanschette. Die Insufflation wurde bis zu einem Wert von 20 mmHg über dem systolischen Blutdruckwert vorgenommen. Nach fünf Minuten erfolgte das Ablassen der Blutdruckmanschette und der Blutfluss wurde erneut fünf Minuten lang gemessen.

Die ersten Werte der reaktiven Hyperämie konnten hierbei mittels Doppler zwischen unmittelbar nach Ablassen der Blutdruckmanschette und innerhalb von sieben Sekunden ermittelt werden. Anschließend wurde der RI nach 15 Sekunden, 30 Sekunden, 45 Sekunden, 60 Sekunden, 75 Sekunden, 90 Sekunden, 105 Sekunden, 2 Minuten, 3 Minuten, 4 Minuten und nach 5 Minuten aufgezeichnet. Die Zeit wurde hierbei mittels einer Stoppuhr aufgezeichnet, die die Minuten, Sekunden sowie die 1/100 Sekunden anzeigt.

In der folgenden Abbildung werden sowohl der Arterien Durchmesser als auch der Blutfluss vor der Drosselung der Blutzufuhr und infolge der reaktiven Hyperämie dargestellt.

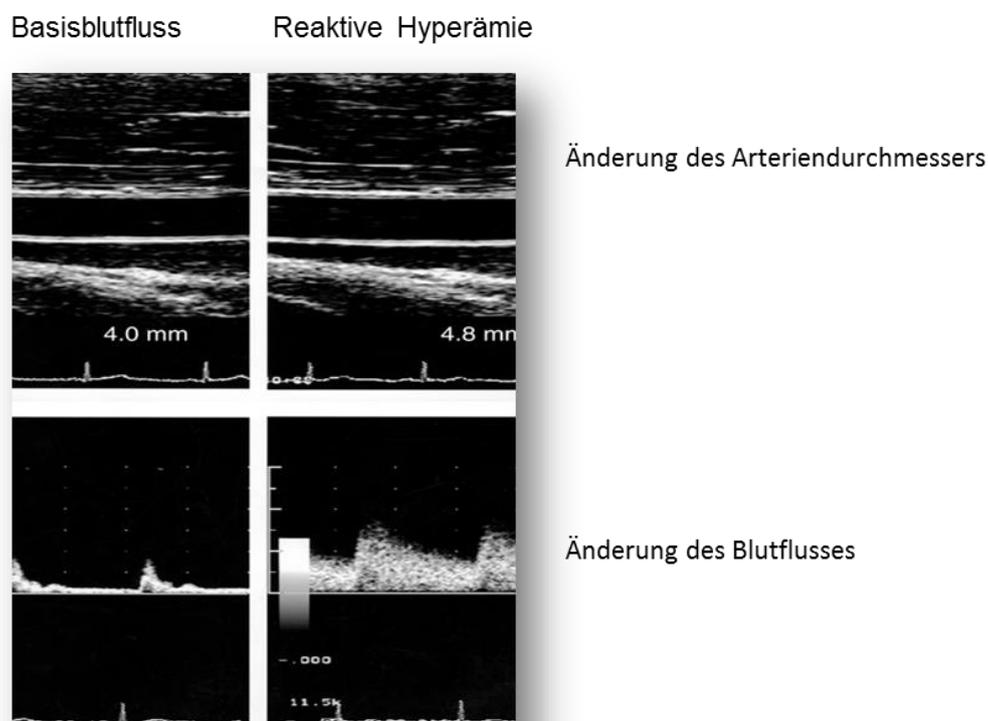


Abb. 6: Bestimmung der endothelialen Dysfunktion (aus *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 2008)

3.9 Die Parameter des RI

Um die Anwendung der Bestimmung der endothelialen Dysfunktion (ED) nach Podhaisky in der Praxis zu ermöglichen, wurden fünf Parameter definiert. In der vorliegenden Arbeit galt es zu untersuchen, welcher der Parameter am geeignetsten ist, um eine ED zu definieren. Die fünf Parameter werden im Folgenden beschrieben.

3.9.1 RI vor der Ischämie (RIV)

Als RI vor der Ischämie (RIV) wird der Mittelwert aus den vor der Ischämie gemessenen RI-Werten bezeichnet.

3.9.2 RI-Nachher (RIN)

Der nach Lösen der Ischämie zuerst gemessene Wert wird RI-nachher (RIN) genannt. Dieser wurde innerhalb der ersten sieben Sekunden nach Deflation der Blutdruckmanschette erfasst.

3.9.3 RI-Differenz (RID)

Dieser Wert errechnet sich mithilfe der Subtraktion des RIV minus RIN ($RID = RIV - RIN$).

3.9.4 RI-Prozent (RIP)

Der RI-Prozent (RIP) beschreibt den prozentualen Anteil des RIN am RIV ($RIP = RIN * 100 \% / RIV$).

3.9.5 Zeitpunkt des Erreichens des Ausgangswertes (AWE)

Dieser Wert beschreibt den Zeitpunkt, an dem der RIV erreicht wird (in Sekunden).

3.10 EndoPAT

Mit der *Pulse Amplitude Tonometry* (EndoPAT) wird die Endothelfunktion nicht-invasiv bestimmt. Dabei werden endothelabhängige Veränderungen des Fingerpulses wellenförmig aufgezeichnet. In der vorliegenden Studie wurde das EndoPAT 2000 der Firma Itamar Medical, Caesarea, Israel, verwendet. Die Untersuchung wurde am Morgen bei nüchternen und im Bett liegenden Probanden durchgeführt. Wie bei der Bestimmung der ED nach Podhaisky beinhaltet diese Untersuchung drei Phasen: die Ausgangssituation, die Ischämie und die reaktive Hyperämie. Zunächst wird die Gefäßreaktion in Ruhe vom Gerät erfasst. Mithilfe einer Blutdruckmanschette wird anschließend an dem zu untersuchenden Arm ein suprasystolischer Druck an der *A. brachialis* für fünf Minuten angelegt und somit eine Ischämie erzeugt. Während der Ischämie wird an diesem Finger kein Puls aufgezeichnet. Im Anschluss werden im Rahmen der reaktiven Hyperämie die Veränderungen des Gefäßes kontinuierlich erfasst. Als Kontrolle für nicht endothelabhängige systemische Einflüsse wird an der kontralateralen Hand in allen

drei Phasen kontinuierlich der Fingerpuls aufgezeichnet. Nach der Untersuchung ermittelt das Gerät ein PAT-Verhältnis aus den Werten vor und nach Ischämie. Die Pulsamplitude wird hierbei digital verarbeitet und automatisch durch einen eigenen Algorithmus analysiert. Die durchschnittliche Pulsamplitude wird bis zu fünf Minuten nach der Ischämie alle 30 Sekunden ermittelt. Der größte Zusammenhang zwischen EndoPAT und kardiovaskulärem Risiko zeigt sich zwischen der 90. und 120. Sekunde nach Lösen der Ischämie. In vorausgegangenen Studien wurde für die EndoPAT ein Verhältnis kleiner 1,67 als Schwellenwert für eine ED mit einer Sensitivität von 82 % und eine Spezifität von 77 % ermittelt. (Hamburg und Benjamin, 2009; Axtell et al., 2010).

3.11 Follow-up

Nach Ablauf eines Jahres nach Studieneinschluss wurde den Probanden ein standardisiertes Schreiben zugesendet. Dieses enthielt neben einem Anschreiben, in dem die Hintergründe der Studie formuliert wurden, einen Erhebungsbogen.

In diesem wurden folgende Ereignisse abgefragt: Herzinfarkt, Schlaganfall, ACB-Operation, erneuter stationärer Aufenthalt, Herzkatheter, PTCA/Stent, Herzrhythmusstörungen, Blutungskomplikationen, Lungenembolie, Raucherstatus, aktuelle Medikation. Zum Zurücksenden des Fragebogens wurde ein ausreichend frankierter und adressierter Briefumschlag beigelegt (Abb. 7).

Bevor die Briefe an die teilnehmenden Probanden abgesendet wurden, wurden im Netzwerk des Universitätsklinikums der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg Informationen eingeholt, ob ein Teilnehmer bereits verstorben sei, um dessen Familie nicht zu kontaktieren. 291 Probanden sendeten den Erhebungsbogen zurück. Zwei Patienten füllten ihn während eines erneuten stationären Aufenthalts aus. 51 Teilnehmer, die das Schreiben nicht zurücksendeten wurden telefonisch kontaktiert und ein standardisierter Fragebogen mündlich ausgefüllt. Von 14 Probanden erfolgte keine Rückantwort. Insgesamt verstarben 35 der Teilnehmer. Fünf Todesfälle wurden telefonisch und neun durch das Bürgeramt mitgeteilt.

(Prozent) dargestellt. Aufgrund des multiplen Testens wurde ein p-Wert $< 0,01$ als signifikant definiert. Um die Eignung der Bestimmung der endothelialen Dysfunktion (ED) nach Podhaisky als Vorhersagetest zu überprüfen, wurden die Parameter Sensitivität, Spezifität sowie der positive als auch der negative prädiktive Wert berechnet. Anhand von Kreuztabellen wurde ermittelt, für welche Schwellenwerte die höchstmöglichen Ergebnisse in den Vorhersageparametern erreicht werden können. Die Sensitivität gibt dabei den Anteil der tatsächlich Kranken an, der richtig vom Test erkannt wurde. Die Spezifität beschreibt den Anteil der Gesunden, der auch vom Test als gesund erkannt wurde. Als positiven prädiktiven Wert beschreibt man den Anteil der wirklich Kranken von allen, die von dem Test als krank eingestuft wurden. Umgekehrt verhält es sich mit dem negativen prädiktiven Wert. Dieser gibt den Anteil der korrekt als gesund erkannten Personen an der Gesamtheit der als gesund klassifizierten Personen an. Die Berechnung der Überlebenszeitanalysen wurde mithilfe des Kaplan-Meier-Schätzers durchgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Charakteristika des Patientenkollektivs

4.1.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Vorerkrankungen

Die kardiovaskulären Risikofaktoren und die Vorerkrankungen zum Zeitpunkt der Aufnahme werden im Folgenden für Patienten mit koronarer Herzerkrankung beschrieben. Hierbei wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt und nach Probanden mit und ohne eingetretenen Endpunkt differenziert. Die Einzelheiten sind in Tabelle 6 dargestellt. Wie oben beschrieben, gehörten zur Definition des kombinierten Endpunktes ein während des *Follow-ups* erlittener (erneuter) Myokardinfarkt (NSTEMI und STEMI), kardiovaskulärer Tod oder Hirninfarkt.

Das durchschnittliche Alter betrug 68 Jahre ($67,6 \pm 10,4$ Jahre). In der Gruppe mit eingetretenem Ereignis waren die Probanden im Mittel 68 ± 9 ($\pm 10,3$) und in der Gruppe ohne Ereignis $67,5$ ($\pm 10,4$) Jahre alt. Der jüngste Studienteilnehmer war 32 Jahre und der älteste 88 Jahre alt. Insgesamt nahmen 97 Frauen (26,7 %) und 267 Männer (73,3 %) an der Studie teil. Hierbei war der Frauenanteil in der Gruppe mit Ereignis niedriger als in der Gruppe ohne Ereignis (19,4 % vs. 27,5 %).

Der am häufigsten beschriebene kardiovaskuläre Risikofaktor stellte die arterielle Hypertonie (92,3 %) dar. Der Anteil der Patienten mit arterieller Hypertonie war in der Gruppe ohne Ereignis höher (93,0 %) als in der Gruppe mit Ereignis (86,1 %).

Die Risikofaktoren Diabetes mellitus (72,2 % vs. 37,6 %) und aktives Rauchen (17,6 % vs. 15,6) traten in der Gruppe mit Ereignis häufiger auf.

Der BMI erreichte einen Mittelwert von $28,5 \text{ kg/m}^2$; welcher dem Stadium einer Präadipositas entspricht. Zwischen den beiden Gruppen zeigten sich bezüglich des BMI keine Unterschiede ($28,9 \text{ kg/m}^2$ vs. $28,5 \text{ kg/m}^2$), jedoch wiesen die Patienten mit Ereignis mit 1,00 eine höhere *Waist-to-hip*-Ratio auf als die Probanden ohne eingetretenes Ereignis (0,97).

Tab. 6: Kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Risikofaktoren

Variable	n	Patienten mit KHK	Vordefinierter Endpunkt (ja)	Vordefinierter Endpunkt (nein)
Alter	364	67,6 (± 10,4)	68,9 (± 10,3)	67,5 (± 10,4)
Geschlecht weiblich männlich	364	97 (26,7 %) 267 (73,3 %)	7 (19,4 %) 29 (80,6 %)	90 (27,4 %) 238 (72,6 %)
Risikofaktoren				
Dyslipoproteinämie	345	236 (68,4 %)	20 (58,8 %)	216 (69,5 %)
Arterielle Hypertonie	350	323 (92,3 %)	31 (86,1 %)	292 (93,0 %)
Diabetes Mellitus	350	144 (41,1 %)	26 (72,2 %)	118 (37,6 %)
Nikotinabusus	342	54 (15,8 %)	6 (17,6 %)	48 (15,6 %)
Positive Familienanamnese	340	152 (44,7 %)	11 (33,3 %)	141 (45,9 %)
BMI, kg/m ²	342	28,5 ± 4,8	28,9 ± 5,5	28,5 ± 4,7
<i>Waist-to-hip-Ratio</i>	330	0,97 ± 0,1	1,00 ± 0,1	0,97 ± 0,1
Aufnahmediagnose	350			
SAP		157 (44,9 %)	17 (47,2 %)	140 (44,6 %)
IAP		133 (38,0 %)	11 (30,6 %)	122 (38,9 %)
NSTEMI		38 (10,9 %)	6 (16,7 %)	32 (10,2 %)
STEMI		22 (6,3 %)	2 (5,6 %)	20 (6,4 %)
Anamnestisch Myokardinfarkt, Anzahl	346	192 (54,9 %)	23 (63,9 %)	169 (53,8 %)
1		147 (42,5 %)	16 (45,7 %)	131 (42,1 %)
2		29 (8,4 %)	6 (17,1 %)	23 (7,4 %)
3		12 (3,5 %)	1 (2,9 %)	11 (3,5 %)
>3		4 (1,2 %)	0 (0,0 %)	4 (1,3 %)
Anamnestisch PTCA/Stent	347	247 (71,2 %)	21 (63,6 %)	226 (72,0 %)
Anamnestisch ACB-OP	350	94 (26,9 %)	13 (36,1 %)	81 (25,8 %)
Herzinsuffizienz NYHA-Stadium	339	203 (59,9%)	24 (70,6 %)	179 (58,7 %)
I		4 (1,2 %)	1 (2,9 %)	3 (1,0 %)
II		83 (24,5 %)	8 (23,5 %)	75 (24,6 %)
III		77 (22,7 %)	9 (26,5 %)	68 (22,3 %)
IV		39 (11,5 %)	6 (17,6 %)	33 (10,8 %)
Hirnfarkt/TIA	350	53 (15,1 %)	8 (22,2 %)	45 (14,3 %)
Stenose der A. carotis	349	57 (16,3 %)	8 (22,2 %)	49 (15,7 %)
pAVK Fontaine-Stadium	350	60 (17,1 %)	10 (27,8 %)	50 (15,9 %)
I		13 (3,7 %)	2 (5,6 %)	11 (3,5 %)
IIa		14 (4,0 %)	2 (5,6 %)	12 (3,8 %)
IIb		27 (7,7 %)	5 (13,9 %)	22 (7,0 %)
III		2 (0,6 %)	0 (0,0 %)	2 (0,6 %)
IV		4 (1,1 %)	1 (2,8 %)	3 (1,0 %)
Niereninsuffizienz	345	105 (30,4 %)	16 (45,7 %)	89 (28,7 %)

Normal verteilte kontinuierliche Variablen sind als Mittelwert mit Standardabweichung, schief verteilte kontinuierliche Variablen als Median (25 %/75 % Perzentile), kategoriale Variablen in Absolutwerten (Prozent) dargestellt. BMI = Body-Mass-Index, SAP = Stabile Angina pectoris, IAP = Instabile Angina pectoris, NSTEMI = Nicht-ST-Elevations-Myokardinfarkt, STEMI = ST-Elevations-Myokardinfarkt, PTCA = Perkutane transluminale Koronarangioplastie, TIA = Transitorische ischämische Attacke, PAVK = Periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Anhand der Aufnahmediagnose wurden die KHK-Patienten in die Gruppen Stabile Angina pectoris, Instabile Angina pectoris, STEMI und NSTEMI eingeteilt. Zwischen den Gruppen zeigte sich prozentual ein ähnliches Verteilungsmuster.

Zum Zeitpunkt des Eintritts in die Studie hatten bereits mehr als die Hälfte (54,9 %) der Probanden einen Myokardinfarkt erlitten, wobei dieses Ereignis in der Gruppe der Patienten mit einem vordefinierten Endpunkt im *Follow-up* prozentual häufiger war (63,9 % vs. 53,8 %).

An einer Herzinsuffizienz litten zum Zeitpunkt des Eintritts in die Studie insgesamt 59,9 % der Probanden. Davon befand sich der überwiegende Anteil (24,5 % bzw. 22,7 %) im NYHA-Stadium II bzw. III. Die Probanden mit eingetretenem Ereignis wiesen mit 70,6 % einen höheren Anteil an Herzinsuffizienz als die Probanden ohne Ereignis auf (58,7 %).

Eine Niereninsuffizienz war bei den Probanden mit Ereignis häufiger als bei den Probanden ohne Ereignis (45,7 % vs. 28,7 %).

4.1.2 Laborchemische Untersuchungen

Die Median- bzw. Mittelwerte der kardiovaskulär wichtigen Risikofaktoren HDL- und LDL-Cholesterin lagen in beiden Gruppen bei Aufnahme nicht im Bereich der für Patienten mit koronarer Herzerkrankung empfohlenen Zielwerte (LDL-C: <1,8 mmol/l, HDL-C: > 1,0 mmol/l (♂), > 1,2 mmol/l (♀), Reiner et al., 2011). Im Gegensatz dazu lagen die Triglyceride in beiden Gruppen innerhalb des für Patienten mit koronarer Herzerkrankung empfohlenen Referenzbereiches von < 1,7 mmol/l. Der LDL/HDL-Quotient lag in beiden Gruppen im empfohlenen Zielbereich von < 3,0. Die Mittelwerte bzw. der Median der Lipidwerte waren in der Gruppe mit eingetretenem Endpunkt niedriger als in der Gruppe ohne eingetretenen Endpunkt.

Innerhalb der prognostisch bedeutenden Entzündungsparameter zeigte der Median des CRP in der Gruppe ohne Ereignis eine leichte Erhöhung mit 6,4 mg/l bei einem Referenzbereich von <5 mg/l an, während in der Gruppe mit Ereignis das CRP auf 10,3 mg/l tendenziell erhöht war. Die mittlere Leukozytenzahl lag in beiden Gruppen im Normbereich.

Tab. 7: Laborparameter zum Zeitpunkt des Studieneintritts

Variable	n	Patienten mit KHK	Vordefinierter Endpunkt (ja)	Vordefinierter Endpunkt (nein)
Triglyceride, mmol/l	325	1,5 (1,1/2,1)	1,3 (1,0/2,0)	1,6 (1,1/2,2)
Cholesterin, mmol/l	332	4,5 (\pm 1,3)	4,0 (\pm 1,1)	4,5 (\pm 1,3)
LDL-C, mmol/l	333	2,7 (\pm 1,0)	2,4 (\pm 1,0)	2,7 (\pm 1,0)
HDL-C, mmol/l	333	1,0 (0,8/1,3)	0,9 (0,8/1,1)	1,0 (0,8/1,3)
LDL/HDL	333	2,8 (\pm 1,2)	2,7 (\pm 1,3)	2,8 (\pm 1,2)
CRP, mg/l	345	6,9 (5,0/21,9)	10,3 (5,0/35,2)	6,4 (5,0/20,7)
Hämoglobin, mmol/l	349	8,2 (\pm 1,1)	7,7 (\pm 1,3)	8,2 (\pm 1,1)
Leukozyten, Gpt/l	349	7,4 (6,0/9,0)	7,5 (6,3/9,6)	7,4 (6,0/9,0)
Thrombozyten, Gpt/l	349	214 (176/260)	203 (177/263)	214 (176/260)
Kreatinin, μ mol/l	345	89 (75/118)	109 (84/138)	88 (74/115)
Harnstoff, mmol/l	345	5,7 (4,6/8,5)	7,0 (5,1/11,7)	5,7 (4,5/8,1)
GFR, ml/min	345	77,3 (52,6/100,4)	63,1 (39,9/81,9)	79,0 (53,9/102,3)
Albumin/ Kreatinin (Urin)	293	0,82 (0,5/3,0)	2,2 (0,7/5,3)	0,8 (0,5/2,5)
BNP, pg/ml	322	118 (49/328)	729 (184/1194)	104 (46/294)
INR	344	0,99 (0,95/1,12)	1,12 (1,0/1,33)	0,99 (0,95/1,09)
PTT, sec	346	32 (29/36)	36 (31/48)	31 (29/35)

Normal verteilte kontinuierliche Variablen sind als Mittelwert (M) mit Standardabweichung (SD), schief verteilte kontinuierliche Variablen als Median (25%/75% Perzentile), kategoriale Variablen in Absolutwerten (Prozent) dargestellt. Gesamt-C: Gesamtcholesterin, LDL-C: Low Density Lipoprotein, HDL-C: High Density Lipoprotein, CRP: C-reaktives Protein, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, BNP: Brain Natriuretic Peptide, INR: International Normalized Ratio, aPTT: aktivierte Partielle Thromboplastinzeit

Der Median für die Nierenretentionsparameter Kreatinin (88 μ mol/l) und Harnstoff (5,7 mmol/l) lag in der Gruppe ohne Ereignis im jeweiligen Referenzbereich. In der Gruppe mit Ereignis war sowohl das Kreatinin (109 μ mol/l) als auch der Harnstoff (7,0 mmol/l) höher als in der Gruppe ohne Ereignis. Ebenso war die GFR in der Gruppe mit Ereignis (63,1 ml/min) niedriger als in Gruppe ohne Ereignis (79,0 ml/min). Beide Werte entsprachen gemäß der Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz der National Kidney Foundation einem Stadium 2, das heißt einer Nierenschädigung mit milder Niereninsuffizienz. Bekräftigt wurden diese Unterschiede durch die Albumin-Kreatinin-Ratio. Beide Gruppen lagen zwar im Mittel außerhalb des Referenzbereiches von $< 0,2$; allerdings erreichten die Probanden mit Ereignis (2,2) eine höheres Albumin-Kreatinin-Ratio als die Probanden ohne eingetretenes Ereignis (0,8).

Das BNP als Parameter zur Diagnostik einer Herzinsuffizienz erreichte in der Gruppe mit Ereignis einen höheren Median (729 pg/ml) als in der Gruppe ohne Ereignis (104 pg/ml, Tab. 7).

4.1.3 Medikamente bei Aufnahme

Bei der Analyse der Medikamenteneinnahme der Studienteilnehmer zum Zeitpunkt des Studieneintrittes ergaben sich bezogen auf die Einnahme von β -Blockern (97,2 % vs. 94,9 %), ACE-Hemmern (80,6 % vs. 80,1 %) und Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten (25,0 % vs. 26,8 %) keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Probanden mit Ereignis (27,8 %) erhielten häufiger einen Aldosteronantagonisten als Probanden ohne Ereignis (12,1 %, Tab. 8).

Tab. 8: Medikation bei Studieneinschluss

Medikamenten-anamnese	n	Patienten mit KHK	Vordefinierter Endpunkt (ja)	Vordefinierter Endpunkt (nein)
β -Blocker	349	332 (95,1 %)	35 (97,2 %)	297 (94,9 %)
ACE-Hemmer	348	279 (80,2 %)	29 (80,6 %)	250 (80,1 %)
Angiotensin-Rezeptor-Blocker	349	93 (26,6 %)	9 (25,0 %)	84 (26,8 %)
Aldosteron-Antagonisten	349	48 (13,8 %)	10 (27,8 %)	38 (12,1 %)
Kalziumantagonisten	349	94 (26,9 %)	8 (22,2 %)	86 (27,5 %)
Diuretika	349	245 (70,2 %)	29 (80,6 %)	216 (69,0 %)
Lipidsenker	349			
Statine		289 (82,8 %)	32 (88,9 %)	257 (82,1 %)
Ezetimib		17 (4,9 %)	1 (2,8 %)	16 (5,1 %)
andere		22 (6,3 %)	0 (0,0 %)	22 (7,0 %)
Orale Antikoagulation	349	71 (20,3 %)	10 (27,8 %)	61 (19,5 %)
TAH	349			
ASS		98 (28,1 %)	9 (25,0 %)	89 (28,4 %)
Clopidogrel		26 (7,4 %)	3 (8,3 %)	23 (7,3 %)
ASS + Clopidogrel		178 (51,0 %)	16 (44,4 %)	162 (51,8 %)
Digitalis	348	38 (10,9 %)	6 (16,7 %)	32 (10,3 %)
Amiodaron	348	21 (6,0 %)	4 (11,1 %)	17 (5,4 %)

Normal verteilte kontinuierliche Variablen sind als Mittelwert mit Standardabweichung, schief verteilte kontinuierliche Variablen als Median (25 % / 75 % Perzentile), kategoriale Variablen in Absolutwerten (Prozent) dargestellt. TAH = Thrombozytenaggregationshemmer

4.1.4 Dopplersonographisch erhobene Parameter des Widerstandsindex

In der Tabelle 9 wurden die Resistance Indizes der Patienten mit und ohne eingetretenen Endpunkt vergleichend gegenübergestellt. Das Patientenkollektiv erreichte im Durchschnitt einen RIN von 0,66 (\pm 0,09). Der Mittelwert der Probanden mit eingetretenem Ereignis lag mit 0,68 (\pm 0,08) um 0,03 höher als der RIN der Probanden ohne erneutes Ereignis. Der RID war bei den Patienten mit eingetretenem Endpunkt (RID = 0,23) um 0,02 kleiner als bei den Patienten ohne eingetretenem Endpunkt (RID = 0,25). Der RIP betrug bei Patienten mit eingetretenem Endpunkt 75,0 % und bei den Patienten ohne eingetretenen Endpunkt 72,9 %.

Der Ausgangswert des RI wurde von den Patienten mit eingetretenen Endpunkt (AWE = 98) früher erreicht als von den Probanden ohne eingetretenen Endpunkt (AWE = 103).

Tab. 9: Dopplersonographisch erhobene Parameter des RI bei Patienten mit und ohne eingetretenen Endpunkt

RI-Parameter	n	Patienten mit KHK	Vordefinierter Endpunkt (ja)	Vordefinierter Endpunkt (nein)
RIV	364	0,90 (\pm 0,08)	0,91 (\pm 0,08)	0,90 (\pm 0,08)
RIN	361	0,66 (\pm 0,09)	0,68 (\pm 0,08)	0,65 (\pm 0,09)
RID	361	0,24 (\pm 0,09)	0,23 (\pm 0,08)	0,25 (\pm 0,09)
RIP	361	73,1 (\pm 9,)	75,0 (\pm 8,5)	72,9 (\pm 9,4)
AWE	364	103 (\pm 43)	98 (\pm 39)	103 (\pm 44)

Normal verteilte, kontinuierliche Variablen sind als Mittelwerte mit Standardabweichung dargestellt. RIN = RI-Nachher, RID = RI-Differenz, RIP = RI-Prozent, AWE = Ausgangswert erreicht

4.2 Gegenüberstellung der Patienten mit und ohne KHK

4.2.1 Kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Risikofaktoren der Vergleichsgruppe

Die Unterschiede der kardiovaskulären Risikofaktoren und Vorerkrankungen wurden für die Vergleichsgruppe und die Patienten mit KHK ermittelt und vergleichend in der Tabelle 10 dargestellt. Das durchschnittliche Alter in der Vergleichsgruppe betrug 64 Jahre ($63,9 \pm 10,2$) und in der KHK-Gruppe 68 Jahre ($67,6 \pm 10,4$), somit bestand kein relevanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. An der Studie nahmen innerhalb der Vergleichsgruppe elf Frauen (44,0 %) und 14 Männer (56,0 %) teil. Der prozentuale Frauenanteil war damit in der Vergleichsgruppe deutlich höher als in der KHK-Gruppe (44,0 % vs. 26,7 %). Als kardiovaskulärer Risikofaktor trat in der Vergleichsgruppe eine arterielle Hypertonie seltener auf (62,5 % vs. 92,3 %). Die Häufigkeit für das Auftreten einer positive Familienanamnese für Herz-Kreislaufkrankungen war in beiden Gruppen nahezu gleich (43,5 % vs. 44,6 %). In der Vergleichsgruppe berichteten prozentual mehr Probanden über einen aktiven Nikotinkonsum (32 % vs. 15,7 %). Diabetes Mellitus (41,3 % vs. 8,3 %) und Dyslipoproteinämie (68,2 % vs. 20,8 %) traten in der KHK-Gruppe häufiger auf. Die Mittelwerte des BMI und des *Waist-to-hip-Ratios* erreichten in beiden Gruppen vergleichbare Werte (28,5 vs. 27,8 bzw. 0,97 vs. 0,93, Tab. 10).

Tab. 10: Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Vorerkrankungen der Patienten mit und ohne KHK

Variable	n	Patienten mit KHK	Vergleichsgruppe
Alter	389	67,6 (± 10,4)	63,9 (± 10,2)
Geschlecht	389		
weiblich		97 (26,7 %)	11 (44,0 %)
männlich		267 (73,3 %)	14 (56,0 %)
Risikofaktoren			
Dyslipoproteinämie	370	236 (68,2 %)	5 (20,8 %)
Arterielle Hypertonie	375	324 (92,3 %)	15 (62,5 %)
Diabetes Mellitus	375	145 (41,3 %)	2 (8,3 %)
Nikotinabusus	367	54 (15,7 %)	8 (32,0 %)
Positive Familienanamnese	364	152 (44,6 %)	10 (43,5 %)
BMI, kg/m ²	365	28,5 ± 4,8	27,8 ± 4,0
Waist-to-Hip-Ratio	336	0,97 ± 0,1	0,93 ± 0,1

Kategoriale Variablen sind in Absolutwerten (Prozent), normal verteilte, kontinuierliche Variablen als Mittelwert mit Standardabweichung dargestellt

4.2.2 Vergleich des RI bei Probanden mit und ohne KHK

Um zu prüfen, ob sich die Ergebnisse der Bestimmung der endothelialen Dysfunktion (ED) nach Podhaisky zwischen KHK-Patienten und Menschen ohne eine bekannte Erkrankung aus dem atherosklerotischen Formenkreis unterscheiden, wurde diese Untersuchung, wie oben beschrieben (Kapitel 3.8, Seite 28), bei der Vergleichsgruppe von 25 Probanden durchgeführt.

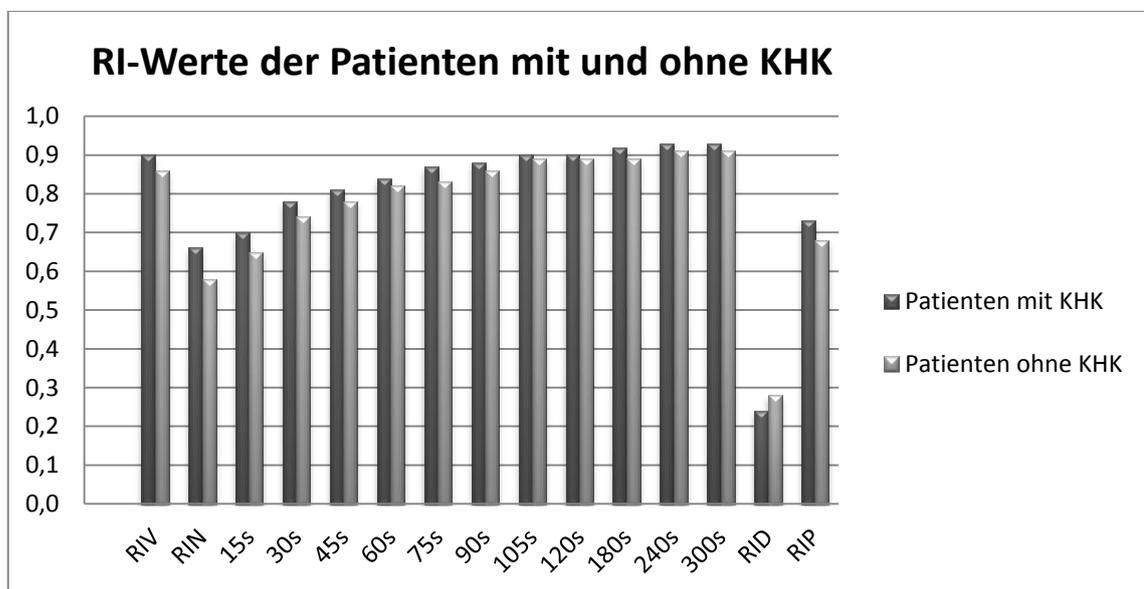


Abb. 8: Vergleichende Darstellung der RI-Werte der Patienten mit KHK und Vergleichsgruppe

In der Abbildung 8 und den Tabellen 11 und 12 wurden die Mittelwerte mit Standardabweichung der beiden Gruppen vergleichend gegenüber dargestellt. Es wurden die fünf RI-Parameter hinsichtlich eines signifikanten Unterschieds getestet. Aufgrund des

multiplen Testens von 5 Variablen wurden p-Werte $< 0,01$ als signifikant gewertet. Der RIV (0,90) war in der Gruppe der Patienten mit einer KHK höher als der RIV in der Vergleichsgruppe (0,86). Ein signifikanter Unterschied zeigte sich im RIN ($p < 0,01$). Bei den Patienten mit KHK war der Mittelwert des RIN 0,66 und in der Vergleichsgruppe wurde ein deutlich niedriger RIN von 0,58 erreicht. Der nach 15 Sekunden gemessene RI der Vergleichsgruppe (RI = 0,65) war niedriger als der RI der Patienten mit KHK (RI = 0,70). Zwischen 30 und 60 Sekunden blieb der RI in der Vergleichsgruppe niedriger. Der RI der 75. Sekunde war bei den Patienten mit KHK (RI = 0,87) höher als in der Vergleichsgruppe (RI = 0,83). Im weiteren Verlauf der Messung blieben die Mittelwerte bei den Patienten mit KHK bis zur fünften Minute höher als in der Vergleichsgruppe.

Tab. 11: Dopplersonographisch erhobene RI-Werte bei Patienten mit und ohne KHK

RI-Werte	n	Gesamt	Patienten mit KHK	Vergleichsgruppe
15	380	0,70 ($\pm 0,1$)	0,70 ($\pm 0,1$)	0,65 ($\pm 0,1$)
30	385	0,78 ($\pm 0,1$)	0,78 ($\pm 0,1$)	0,74 ($\pm 0,1$)
45	377	0,81 ($\pm 0,1$)	0,81 ($\pm 0,1$)	0,78 ($\pm 0,1$)
60	389	0,84 ($\pm 0,1$)	0,84 ($\pm 0,1$)	0,82 ($\pm 0,1$)
75	308	0,86 ($\pm 0,1$)	0,87 ($\pm 0,1$)	0,83 ($\pm 0,1$)
90	342	0,88 ($\pm 0,1$)	0,88 ($\pm 0,1$)	0,86 ($\pm 0,1$)
105	311	0,89 ($\pm 0,1$)	0,90 ($\pm 0,1$)	0,89 ($\pm 0,1$)
120	389	0,90 ($\pm 0,1$)	0,90 ($\pm 0,1$)	0,89 ($\pm 0,1$)
180	389	0,92 ($\pm 0,1$)	0,92 ($\pm 0,1$)	0,89 ($\pm 0,1$)
240	388	0,93 ($\pm 0,1$)	0,93 ($\pm 0,1$)	0,91 ($\pm 0,1$)
300	386	0,93 ($\pm 0,1$)	0,93 ($\pm 0,1$)	0,91 ($\pm 0,1$)

Normal verteilte, kontinuierliche Variablen sind als Mittelwerte mit Standardabweichung dargestellt. RIV = RI-Vorher, RIN = RI-Nachher, RID = RI-Differenz, RIP = RI-Prozent, AWE = Ausgangswert erreicht

Tab. 12: Dopplersonographisch erhobene Parameter des RI bei Patienten mit und ohne KHK

RI-Parameter	n	Gesamt	Patienten mit KHK	Vergleichsgruppe	p-Wert
RIV	389	0,90 ($\pm 0,1$)	0,90 ($\pm 0,1$)	0,86 ($\pm 0,1$)	0,042
RIN	386	0,65 ($\pm 0,1$)	0,66 ($\pm 0,1$)	0,58 ($\pm 0,1$)	$< 0,01$
RID	386	0,25 ($\pm 0,1$)	0,24 ($\pm 0,1$)	0,28 ($\pm 0,2$)	0,229
RIP	386	72,8 ($\pm 9,8$)	73,1 ($\pm 9,3$)	67,9 ($\pm 14,1$)	0,079
AWE	389	105 (± 56)	106 (± 56)	87 (± 42)	0,036

Normal verteilte, kontinuierliche Variablen sind als Mittelwerte mit Standardabweichung dargestellt. RIV = RI-Vorher, RIN = RI-Nachher, RID = RI-Differenz, RIP = RI-Prozent, AWE = Ausgangswert erreicht

In der Vergleichsgruppe war der Mittelwert des RID (RID = 0,28) um 0,04 höher als bei den Patienten mit KHK (RID = 0,24). Der Mittelwert des RIP betrug bei den Patienten mit KHK

73,1 % und in der Vergleichsgruppe 67,9 %. Der AWE wurde von der Vergleichsgruppe im Mittel 19 Sekunden früher erreicht als von den Patienten mit KHK.

4.3 Ermittlung von Schwellenwerten der RI-Parameter

Ein Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob die Bestimmung der endothelialen Dysfunktion (ED) nach Podhaisky eine geeignete Methode ist, um die endotheliale Dysfunktion unter standardisierten, einfach zu reproduzierenden Bedingungen in der Praxis messen zu können. Hierfür war es wichtig herauszustellen, ob es für die RI-Parameter einen Schwellenwert gibt, anhand dessen die Wahrscheinlichkeit für eine gestörte endotheliale Funktion bestimmt werden kann. Deshalb wurden in dieser Studie die verschiedenen RI-Parameter hinsichtlich ihrer Eignung als Vorhersageparameter überprüft. Hierfür wurden Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver und negativer prädiktiver Wert der Schwellenwerte bestimmt.

4.3.1 RIN

Die Untersuchung der RIN-Werte hinsichtlich eines Schwellenwertes ergab, dass sich eine Definition des RIN von $\geq 0,59$ als Marker der ED am geeignetsten erwies. Bei der Verwendung des Schwellenwertes für die endotheliale Dysfunktion oberhalb des Mittelwertes der Vergleichsgruppe ($M = 0,58$) errechnete sich das bestmögliche Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität. Definierte man den RIN von $\geq 0,59$ als Parameter der endothelialen Dysfunktion, wurden eine Sensitivität von 79 % und eine Spezifität von 56 % erreicht.

4.3.2 RID

Für die Definition eines Schwellenwertes für den RID waren zwei Varianten vorstellbar. Die erste Möglichkeit bestand darin, einen RID kleiner als den Mittelwert der Vergleichsgruppe ($RID = 0,28$) zu definieren. Bei der Definition eines $RID \leq 0,27$ als ED, würde man eine Sensitivität von 66 % und eine Spezifität von 38 % erreichen.

Als weitere Option wurde geprüft, bei welchem Schwellenwert die Sensitivität und Spezifität das bestmögliche Verhältnis erreichten. Für einen $RID \leq 0,30$ errechnete sich eine Sensitivität von 75 % und eine Spezifität von 27 %.

4.3.3 RIP

Bei einer Definition der Grenze des RIP oberhalb des Mittelwertes der Vergleichsgruppe ($RIP = 67,9$) von 68,0 % errechneten sich eine Sensitivität von 70 % und eine Spezifität von 38 %. Verschoob man den Schwellenwert auf 69,60 %, ergab sich eine Sensitivität von 66 % und eine Spezifität von 50 % für das Vorliegen einer endothelialen Dysfunktion. Senkte man die Grenze für die ED auf 65,0 % errechnen sich eine Sensitivität von 80 % und eine Spezifität von

27 %. Bei dieser Grenze für die ED errechnete sich das günstigste Verhältnis zwischen Sensitivität und Spezifität.

4.3.4 AWE

Die Definition des Erreichens des Ausgangswertes ab der 75. Sekunde als potentiellen Marker für eine endotheliale Dysfunktion ergab das günstigste Verhältnis von Sensitivität und Spezifität. Dabei errechneten sich eine Sensitivität von 80 % und eine Spezifität von 36 %. Die geringe Spezifität und der Mittelwert des AWE von 87 Sekunden in der Vergleichsgruppe wiesen daraufhin die Grenze nach oben zu korrigieren. Bei einer Verschiebung der Grenze zur 90. Sekunde wurde der Mittelwert von 87 Sekunden in der Vergleichsgruppe eingeschlossen, allerdings stieg die Spezifität in einem geringen Maß (36 % vs. 44 %) und im Verhältnis dazu nimmt die Sensitivität (80 % vs. 67 %) stärker ab.

4.4 Der RI als Vorhersageparameter für kardiovaskuläre Ereignisse

Zur Überprüfung, ob sich die ermittelten RI-Schwellenwerte zur Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse eignen, wurden im Folgenden anhand von Kreuztabellen ausgewählter Schwellenwerte die Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert ermittelt.

4.4.1 $RIN \geq 0,59$

Für den vordefinierten Endpunkt aus (erneutem) Myokardinfarkt, kardiovaskulären Tod oder Hirninfarkt ergaben sich eine Sensitivität von 83 %, eine Spezifität von 22 %, ein positiver prädiktiver Wert von 11 % und ein negativer prädiktiver Wert von 92 % (Tab. 13).

Tab. 13: $RIN \geq 0,59$ als Risikofaktor für den vordefinierten Endpunkt

Ereignis	$RIN \geq 0,59$	$RIN < 0,59$	Gesamt
+	30	6	36
-	244	67	311
Gesamt	274	73	347

RIN = RI-Nachher

In Bezug auf die Mortalität betrug bei einem Schwellenwert von $RIN \geq 0,59$ die Sensitivität 83 % und die Spezifität 22 %. Es wurden ein positiver prädiktiver Wert von 11% und ein negativer prädiktiver Wert von 92 % errechnet (Tab. 14).

Tab. 14: RIN $\geq 0,59$ als Mortalitätsrisiko

Mortalität	RIN $\geq 0,59$	RIN $< 0,59$	Gesamt
+	29	6	35
-	245	67	312
Gesamt	274	73	347

RIN = RI-Nachher

4.4.2 RID

Für den vordefinierten Endpunkt ergaben sich für den Schwellenwert des RID $\leq 0,30$ eine Sensitivität von 86 % und eine Spezifität von 27 %. Es wurden ein positiver prädiktiver Wert von 12 % und ein negativer prädiktiver Wert von 94 % errechnet.

Bezugnehmend auf die Mortalität wurden dieselben Werte erreicht (Sensitivität: 86 %, Spezifität: 27 %, positiver prädiktiver Wert: 12 %, negativer prädiktiver Wert: 94 % (Tab. 15)).

Tab. 15: RID $\leq 0,30$ als Risikofaktor für den vordefinierten Endpunkt und die Mortalität

Ereignis		RID $\leq 0,30$	RID $> 0,30$	Gesamt
Vordefinierter Endpunkt	+	31	5	36
	-	227	84	311
	Gesamt	258	89	347
Mortalität	+	30	5	35
	-	228	84	312
	Gesamt	258	89	347

RID = RI-Differenz

Wählt man die Grenze für den Schwellenwert des RID $\leq 0,27$ errechneten sich den vordefinierten Endpunkt eine Sensitivität von 77 %, eine Spezifität von 35 %, ein positiver prädiktiver Wert von 11 % und ein negativer prädiktiver Wert von 93 %.

Die Werte für die Mortalität wiesen kaum Unterschiede zu den Ergebnissen für den vordefinierten Endpunkt auf (Sensitivität: 71 %, Spezifität: 35 %, positiver prädiktiver Wert: 11 %, negativer prädiktiver Wert: 92 %).

4.4.3 RIP ≥ 65 %

Bei einer Definition des Schwellenwertes des RIP $\geq 65,0$ % ergaben sich für den vordefinierten Endpunkt eine Sensitivität von 86 %, eine Spezifität von 21 %, ein positiver prädiktiver Wert von 11 % und ein negativer prädiktiver Wert von 93 %.

In Bezug auf die Mortalität errechneten sich identische Werte wie für den vordefinierten Endpunkt (Sensitivität: 86 %, Spezifität: 21 %, positiver prädiktiver Wert: 11 %, negativer prädiktiver Wert 93 %, Tab. 16).

Tab. 16: RIP $\geq 65,0\%$ als Risikofaktor für den vordefinierten Endpunkt und die Mortalität

Ereignis		RIP $\geq 65,0\%$	RIP $< 65,0\%$	Gesamt
Vordefinierter Endpunkt	+	31	5	36
	-	247	64	311
	Gesamt	278	69	347
Mortalität	+	30	5	35
	-	248	64	312
	Gesamt	278	69	347

RIP = RI-Prozent

4.4.4 AWE

Für den AWE ergaben sich in Bezug auf die Definition des Schwellenwertes für ein kardiovaskuläres Ereignis bzw. Tod bei 75 Sekunden eine Sensitivität von 86 %, eine Spezifität von 21 %, ein positiver prädiktiver Wert von 11 % und ein negativer prädiktiver Wert von 93 % (Tab. 17).

Tab. 17: AWE ≥ 75 Sekunden als Risikofaktor für den vordefinierten Endpunkt und die Mortalität

Ereignis		AWE ≥ 75 Sekunden	AWE < 75 Sekunden	Gesamt
Vordefinierter Endpunkt	+	31	5	36
	-	247	64	311
	Gesamt	278	69	347
Mortalität	+	30	5	35
	-	248	64	312
	Gesamt	278	69	347

AWE = Ausgangswert erreicht

4.5 Überlebenszeitanalysen anhand des Kaplan-Meier-Schätzers

Ziel der Studie war es unter anderem die Bestimmung der endothelialen Dysfunktion (ED) nach Podhaisky als Prognoseparameter bei Patienten mit KHK zu evaluieren. Zur Überprüfung, ob sich die ermittelten Schwellenwerte dafür eignen, wurden für die Endpunkte Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt.

4.5.1 RIN $\geq 0,59$

Die Zeit bis zum Eintreten der jeweiligen Endpunkte wurde für die Gruppen mit RIN $\geq 0,59$ und RIN $< 0,59$ mithilfe der Kaplan-Meier-Analyse untersucht und in Abb. 9 für den vordefinierten Endpunkt exemplarisch dargestellt. Der Log-rank-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,444$).

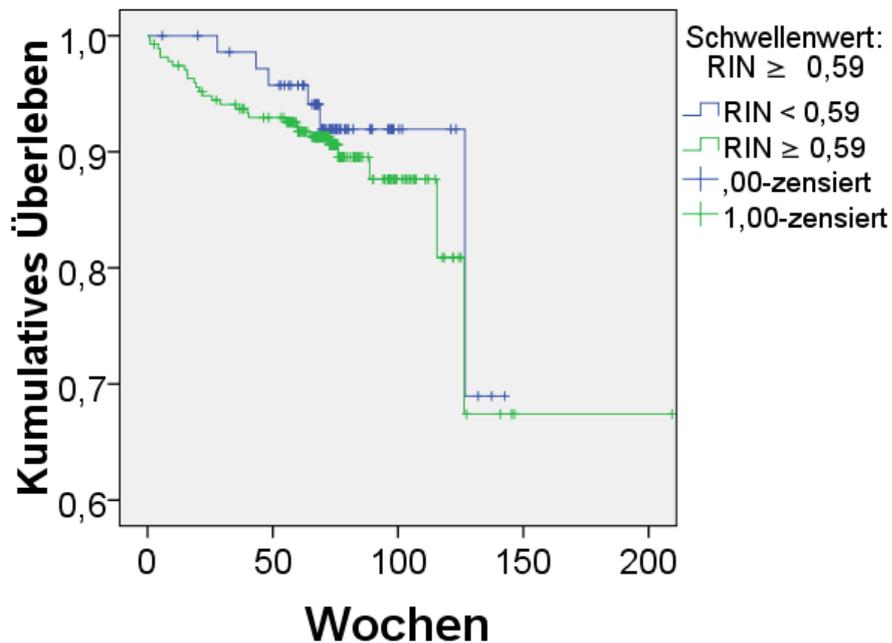


Abb. 9: Kaplan-Meier-Analyse: Zeit in Wochen bis zum Eintreten des vordefinierten Endpunktes nach der Untersuchung mittels der Bestimmung der endothelialen Dysfunktion (ED) nach Podhaisky

4.5.2 $RID \leq 0,30$

Die Untersuchung des Schwellenwertes $RIN \leq 0,30$ mittels des Log-rank-Tests in einer Kaplan-Meier-Analyse zeigte keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,098$).

4.5.3 $RIP \geq 65,0 \%$

Der Log-rank-Test einer Kaplan-Meier-Analyse des $RIP \geq 65,0 \%$ errechnete keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf das Eintreten des vordefinierten Endpunktes ($p = 0,383$).

4.5.4 $AWE \geq 75$ Sekunden

In einer Kaplan-Meier-Analyse wurde überprüft, ob sich der Schwellenwert des $AWE \geq 75$ auf den vordefinierten Endpunkt auswirkt. Hierbei wurde mittels Log-rank-Test kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen ($p = 0,412$).

4.6 Vergleich EndoPAT-Methode mit der Bestimmung der ED nach Podhaisky

Um zu überprüfen, ob die ermittelten RI-Schwellenwerte mit einer validierten Untersuchungsmethode übereinstimmen, wurden 72 Probanden sowohl mit dem EndoPAT-System als auch mit der Bestimmung der endothelialen Dysfunktion (ED) nach Podhaisky untersucht. In der EndoPAT-Messung wurde bei 40 Probanden eine endotheliale Dysfunktion ermittelt. 32 Probanden wiesen keine endotheliale Dysfunktion auf. Anhand von Kreuztabellen wurden Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert errechnet.

4.6.1 Vergleich $RIN \geq 0,59$ mit der EndoPAT-Untersuchung

Bei 34 der 40 Probanden mit endothelialer Dysfunktion konnte auch mittels der Bestimmung der endothelialen Dysfunktion (ED) nach Podhaisky eine endotheliale Dysfunktion diagnostiziert werden. Dies entsprach einer Sensitivität von 85 %. 11 der in der EndoPAT-Messung gesunden Probanden wurden auch in der Untersuchung nach der Bestimmung der endothelialen Dysfunktion (ED) nach Podhaisky als gesund erkannt. Das entsprach einer Spezifität von 34 %. Der positive prädiktive Wert betrug 62 %, der negative prädiktive Wert 65 % (Tab. 18).

Tab. 18: Vergleich $RIN \geq 0,59$ als Schwellenwert für die ED mit der EndoPAT-Untersuchung

EndoPAT-Messung		$RIN \geq 0,59$	$RIN < 0,59$	Gesamt
Endotheliale Dysfunktion	+	34	6	40
	-	21	11	32
Gesamt		55	17	72

RIN = RI-Nachher

4.6.2 Vergleich $RID \leq 0,30$ mit der EndoPAT-Untersuchung

Einen RID von $\leq 0,30$ als Schwellenwert für eine endotheliale Dysfunktion erreichten 34 der 40 Probanden mit in der EndoPAT-Messung nachgewiesener endothelialer Dysfunktion. Hierbei errechnete sich eine Sensitivität von 85 %. Neun der gesunden Probanden erreichten einen $RID > 0,30$. Die Spezifität betrug 28 %. Es wurden ein positiver prädiktiver Wert von 60 % und negativer prädiktiver Wert 60 % ermittelt (Tab 19).

Tab. 19: Vergleich $RID \leq 0,30$ als Schwellenwert für die ED mit der EndoPAT-Untersuchung

EndoPAT-Messung		$RID \leq 0,30$	$RID > 0,30$	Gesamt
Endotheliale Dysfunktion	+	34	6	40
	-	23	9	32
Gesamt		57	15	72

RID = RI-Differenz

4.6.3 Vergleich RIP \geq 65 % mit der EndoPAT-Untersuchung

In der Podhaisky-Untersuchung erreichten 35 der 40 Probanden mit endothelialer Dysfunktion einen RIP \geq 65 %. Bei acht der 32 gesunden Probanden lag der RIP unter 65 %. Daraus errechneten sich eine Sensitivität von 88 %, eine Spezifität von 25 %, ein positiver prädiktiver Wert von 59 % und ein negativer prädiktiver Wert von 62 % (Tab. 20).

Tab. 20: Vergleich RIP \geq 65 % als Schwellenwert für die ED mit der EndoPAT-Untersuchung

EndoPAT-Messung		RIP \geq 65,0 %	RIP $<$ 65,0 %	Gesamt
Endotheliale Dysfunktion	+	35	5	40
	-	24	8	32
Gesamt		59	13	72

RIP = RI-Prozent

4.6.4 Vergleich AWE \geq 75 Sekunden mit der EndoPAT-Untersuchung

Im Vergleich des AWE \geq 75 Sekunden als Schwellenwert für eine endotheliale Dysfunktion mit der EndoPAT-Methode zeigten 33 von 40 Probanden in beiden Untersuchungen eine endotheliale Dysfunktion. Acht Probanden wiesen in beiden Messungen keine endotheliale Dysfunktion auf. Hierbei betrug die Sensitivität 83 %, die Spezifität 25 %, der positive prädiktive Wert 58 % und der negative prädiktive Wert 53 % (Tab. 21).

Tab. 21: Vergleich AWE \geq 75 Sekunden als Schwellenwert für die ED mit der EndoPAT-Untersuchung

EndoPAT-Messung		AWE \geq 75 Sekunden	AWE $<$ 75 Sekunden	Gesamt
Endotheliale Dysfunktion	+	33	7	40
	-	24	8	32
Gesamt		57	15	72

AWE = Ausgangswert erreicht

5 Diskussion

Die koronare Herzerkrankung (KHK) ist in Deutschland die am häufigsten zum Tode führende Erkrankung (Statistisches Bundesamt, 2016). Sie stellt die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzgefäßen dar. Die Atherosklerose ist eine systemische Erkrankung, die nicht ausschließlich an den Gefäßen auftritt, die bereits sichtbare, atherosklerotische Veränderungen aufweisen. Als erste Veränderung in der Entwicklung der Atherosklerose zeigt sich die endotheliale Dysfunktion (Lüscher und Barton, 1997). Die pathophysiologischen Ursachen für die endotheliale Dysfunktion sind Veränderungen der Hemmung der Thrombozytenaggregation, der Vasokonstriktion und der Proliferation der glatten Muskulatur (Cooke und Dzau, 1997; Busse, 2005). Die endotheliale Dysfunktion stellt eine Frühform der KHK dar, weshalb es von großer Bedeutung ist, diese durch geeignete Methoden zu diagnostizieren (Stoner und Sabatier, 2012). Durch eine frühzeitige Diagnosestellung ergibt sich der Vorteil, dass therapeutisch interveniert werden kann, bevor sich Symptome einer KHK manifestieren. Zur Diagnostizierung einer asymptomatischen Frühform der KHK sollte vorzugsweise ein nicht-invasives Verfahren angewendet werden (Takase et al., 2008). Eine Möglichkeit der Diagnostik besteht in der Bestimmung der FMD. Hierbei wird die durch die endotheliale Dysfunktion bedingte verminderte Vasodilatation als Reaktion auf eine Hyperämie der Arterien gemessen. Die entscheidende Rolle dabei spielt die Freisetzung von Stickstoffmonoxid, welches über eine Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur zu einer Vasodilatation führt. Mittels Anlage einer Blutdruckmanschette am Oberarm auf einen suprasystolischen Wert kann eine fünf-minütige Ischämie mit reaktiver Hyperämie erzeugt werden. Änderungen des Gefäßdurchmessers oder des peripheren Widerstands können dopplersonographisch bestimmt werden. Die Messung der FMD erlaubt eine Aussage über die endotheliale Funktion (Lauer und Kelm, 2007).

In der vorliegenden Studie wurde überprüft, ob sich die Messung der FMD der *A. radialis* für die Detektion einer ED und die Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse eignet sowie anhand welcher Schwellenwerte sich eine Prognose stellen lässt.

5.1 Patientenkollektiv und etablierte kardiovaskuläre Risikofaktoren

Die FMD der *A. brachialis* ermöglicht nach den Daten von Yeboah und Kollegen auch nach Adjustierung der konventionellen Risikofaktoren eine Vorhersage von zukünftigen kardiovaskulären Ereignissen bei Probanden über 65 Jahren (Yeboah et al., 2007). Ein zusätzlicher Nutzen der FMD zu den traditionellen Risikofaktoren zur Prognoseabschätzung in Hinblick auf kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität ist derzeit gering. Die FMD der *A. brachialis* ist abhängig von physiologischen Bedingungen sowie untersuchungsbedingten Schwierigkeiten. Die unzureichende Standardisierung der Untersuchungsbedingungen hat in der

Vergangenheit zu einer hohen Variabilität der Ergebnisse geführt. Eine Standardisierung der Untersuchungsbedingungen kann diese Schwierigkeiten reduzieren, aber nicht ausschalten.

Das durchschnittliche Alter der in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten betrug 68 Jahre ($67,6 \pm 10,4$ Jahre). Der Altersdurchschnitt der Vergleichsgruppe betrug 64 Jahre ($63,9 \pm 10,2$). Das Geschlechterverhältnis der untersuchten Gruppen war vergleichbar, aber es nahmen mehr Männer als Frauen an dieser Studie teil (73,3 vs. 26,7 %). Die Alters- und Geschlechterverteilung spiegelt die Prävalenz der KHK in Deutschland wider. In einer Bundesweit durchgeführten Studie von 2012 bis 2013 lag die Prävalenz der KHK bei den Männern mit 28 % höher als bei den Frauen mit 18 % (Robert Koch-Institut, 2014).

Der häufigste kardiovaskuläre Risikofaktor für die in der vorliegenden Dissertation untersuchten Patienten war die arterielle Hypertonie (92,3 %). Das Auftreten eines arteriellen Hypertonus ist mit einem höheren Risiko eines kardiovaskulären Todes verbunden (Van den Hoogen et al., 2000). Die arterielle Hypertonie führt zur Vasokonstriktion und über proinflammatorische Aktivität zu einer verminderten NO-Bildung, vermehrten Leukozytenadhäsion und Zunahme des peripheren Widerstandes. Diese Faktoren begünstigen die Entstehung der ED und damit der Atherosklerose (Ross, 1999). Entgegen der Erwartungen lag der Anteil der Patienten mit arterieller Hypertonie in der Gruppe ohne Ereignis prozentual höher als in der Gruppe mit Ereignis (93,0 % vs. 86,1 %). Eine mögliche Erklärung für dieses unerwartete Ergebnis liegt in der geringen Zahl der aufgetretenen Ereignisse und der damit einhergehenden statistischen Schwankungsbreite. In der Vergleichsgruppe hatten 62,5 % der Probanden eine arterielle Hypertonie. Das entspricht annähernd der bundesweiten Prävalenz. Ungefähr 55 % der über 65-Jährigen leiden an einer arteriellen Hypertonie (Robert Koch-Institut, 2014). Das gleichzeitige Vorliegen eines Diabetes mellitus erhöht bei Patienten mit einer KHK das bereits hohe kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko zusätzlich (Dietz und Rauch, 2003; Gæde et al., 2003; Hamm et al., 2006). Ein dauerhaft erhöhter Blutzuckerspiegel führt über ein Ungleichgewicht von NO und Sauerstoffradikalen zu einer ED (Cosentino et al., 1997). Das erhöhte kardiovaskuläre Risiko bei gleichzeitig vorliegendem Diabetes mellitus spiegelt sich auch in den Ergebnissen unserer Studie wider. In der KHK-Gruppe mit eingetretenem Ereignis lag ein Diabetes mellitus häufiger vor als in der KHK-Gruppe ohne eingetretenem Ereignis (72,2 % vs. 37,6 %). In der Vergleichsgruppe litten 8,3 % an einem Diabetes mellitus. Die Häufigkeit des Diabetes mellitus liegt damit niedriger als in der Gesamtbevölkerung. Die Prävalenz in der Altersgruppe ab 65 Jahren liegt bei 17,4 % unter den Frauen und unter den Männern bei 18,6 % (Robert Koch-Institut, 2014).

Rauchen gehört zu den wichtigsten modifizierbaren Risikofaktoren für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (Hermanson et al., 1988; Van Domburg et al., 2000; Yusuf et al.,

2004). In der Ereignisgruppe rauchten numerisch mehr Patienten als in der Gruppe ohne Ereignis (17,6 % vs. 15,6 %). Im Gegensatz dazu war die Anamnese in 32 % der Fälle der Vergleichsgruppe bezüglich Rauchens positiv. Bundesweit liegt die Prävalenz des Rauchens bei über 65-jährigen Frauen bei 9,4 % und bei über 65-jährigen Männern bei 14,6 % (Robert Koch-Institut, 2014). Der Raucheranteil ist in dieser Studie somit höher als in der Allgemeinbevölkerung.

Mit zunehmenden BMI und *Waist-to-hip-Ratio* steigt das Risiko für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (Desprès et al., 1990). In der KHK-Gruppe betrug der Mittelwert des BMI 28,5 kg/m², entsprechend des Stadiums einer Präadipositas. Zwischen den beiden Gruppen mit und ohne eingetretenes Ereignis zeigten sich bezüglich des BMI keine wesentlichen Unterschiede (28,9 ± 5,5 kg/m² vs. 28,5 ± 4,7 kg/m²). Die Patienten mit Ereignis wiesen mit 1,00 eine höhere *Waist-to-hip-Ratio* auf als die Probanden ohne eingetretenes Ereignis (0,97). Die Vergleichsgruppe hatte mit 27,8 ± 4,0 kg/m² einen numerisch geringeren BMI und eine niedrigere *Waist-to-hip-Ratio* (0,93 ± 0,1).

LDL-Partikel und das darin transportierte Cholesterin spielen eine zentrale Rolle in der Entstehung der Atherosklerose (Ross, 1999). Insgesamt wies zum Studieneintritt die Mehrzahl der KHK-Patienten eine Dyslipoproteinämie auf (68,4 %). Die Patienten der KHK-Gruppe hatten deutlich häufiger eine Dyslipoproteinämie als die Daten zum bundesweiten Durchschnitt der über 65-Jährigen erwarten lassen. Dieser wird in der Literatur zwischen 34,8 % und 39,1 % angegeben (Robert Koch-Institut, 2014). Die Personen der Vergleichsgruppe hatten seltener eine Dyslipoproteinämie (20,8 %).

Eine positive Familienanamnese zählt zu den nicht veränderbaren Risikofaktoren der KHK (Agewall, 2012). In dieser Studie wiesen 44,7 % der KHK- Gruppe eine positive Familienanamnese auf. Allerdings fiel der prozentuale Anteil in der Gruppe mit eingetretenem Ereignis geringer aus als in der Gruppe ohne eingetretenem Ereignis (33,3 % vs. 45,9 %). Auch in der Vergleichsgruppe wiesen 43,5 % der Probanden eine positive Familienanamnese auf. Die positive Familienanamnese zeigte somit in der vorliegenden Studie nicht die zu erwartende Verteilung als kardiovaskulärer Risikofaktor.

5.2 Die Messung der FMD an den peripheren Arterien *A. brachialis* und *A. radialis*

Die Erstbeschreibung einer nicht-invasiven Methode zur Messung der Endothelfunktion gelang Celermajer 1992. Die Endothelfunktion wurde hierbei anhand der FMD mithilfe eines hochauflösenden Ultraschallgerätes an der *A. brachialis* bestimmt (Celermajer et al., 1992). In nachfolgenden Studien sollte die Beziehung zwischen den peripheren Arterien und den Koronararterien untersucht werden. In einer von Anderson 1995 durchgeführten Studie wiesen

die Patienten mit ED ähnliche Reaktionen der Koronararterien auf Acetylcholin und der FMD der *A. brachialis* auf (Anderson et al., 1995). Dieses Ergebnis konnte später in weiteren Untersuchungen bestätigt werden (Takase et al., 1998). Weiterhin zeigte sich ein Zusammenhang zwischen einer KHK und einer verschlechterten peripheren Vasodilatation. Im Vergleich mit den traditionellen Tests (Belastungs-EKG und Myokardperfusionsdarstellung) erwies sich die FMD als geeignete Untersuchungsmethode. Die FMD wies hierbei im Vergleich die höchste Spezifität auf. Die Sensitivität der FMD scheint jedoch den traditionellen Tests unterlegen zu sein. Die folgende Tabelle bietet eine Gegenüberstellung der Sensitivität und Spezifität der genannten Tests und der Angina pectoris (Schroeder et al., 1999) (Tab. 22).

Tab. 22: Vergleich der FMD mit anderen diagnostischen Verfahren

	FMD	Angina pectoris	Belastungs-EKG	Myokardperfusionsdarstellung
Spezifität	81 %	23,8 %	57,1 %	0 %
Sensitivität	71,3 %	95,1 %	82,4 %	100 %

Im Jahre 2000 führten Agewall und Kollegen erstmalig eine Studie zur Eignung der FMD der *A. radialis* als Untersuchungsmethode durch. Hierbei wurden vergleichend die Durchmesser der *A. brachialis* und der *A. radialis* gemessen. Es konnte gezeigt werden, dass trotz einer ähnlichen prozentualen Zunahme des Blutflusses in beiden Arterien die Dilatation der *A. radialis* nach 4,5 Minuten Ischämiezeit und Anlegen der Blutdruckmanschette am Unterarm signifikant größer ausfällt als die der *A. brachialis*. Die Autoren leiten hieraus die Hypothese ab, dass die *A. radialis* eine nützliche Untersuchungsarterie darstellt (Agewall et al., 2000).

5.3 Standardisierung und Durchführung der FMD an der *A. brachialis*

In den vergangenen 20 Jahren hat sich die Bestimmung der FMD zur Beurteilung der endothelialen Funktion zunehmend etabliert (Celermajer et al., 1992; Lauer und Kelm, 2007). Die dopplersonographische Bestimmung der FMD erfolgte in den meisten Publikationen an der *A. brachialis*. Die in der Literatur angegebenen Daten weisen mangels einheitlicher Untersuchungsmethoden eine hohe Varianz auf und sind deshalb nur eingeschränkt vergleichbar. Eine große biologische Variabilität erschwert die Standardisierung zusätzlich. Zu den biologischen Einflussgrößen zählen das Alter, das Geschlecht, Hormone, zirkadiane Rhythmik, der basale Gefäßdurchmesser und der postprandiale Zustand (Lauer und Kelm, 2007). Die FMD ist beispielsweise nach einer fettreichen Mahlzeit postprandial deutlich vermindert (Vogel et al., 1997). Gleichmaßen beeinflussen vasoaktive Medikamente, körperliche Tätigkeit, Nikotin, Koffein, Temperatur, fetthaltiges Essen und Vitamin C die Gefäßreaktivität (Coretti et al., 2002). Bisher konnten daher keine allgemein akzeptierten Referenzwerte erstellt werden (Lauer und Kelm, 2007). Verschiedene Arbeitsgruppen

beschäftigen sich aus diesen Gründen mit einer Standardisierung der Untersuchung. Die FMD der *A. brachialis* variiert tageszeitabhängig und ist zwischen 8 h und 12 h signifikant niedriger als nachmittags (17 h) (Etsuda et al., 1999). Um den Einfluss der Tageszeit zu reduzieren, sollte die Bestimmung der FMD der *A. brachialis* jeweils zur selben Tageszeit durchgeführt werden (Frick et al., 2002). Bei gesunden Personen scheinen jedoch andere Einflussfaktoren wie Essen vor der Untersuchung einen größeren Einfluss zu haben als die Tageszeit, sofern diese Faktoren kontrolliert werden (Ter Avest et al., 2005). Zur Einhaltung von Nüchternheit gibt es in den vorliegenden Arbeiten unterschiedliche Ansichten. Coretti und Kollegen empfehlen eine Nüchternperiode von acht bis zwölf Stunden sowie den Verzicht auf fetthaltige Nahrung für mindestens vier bis sechs Stunden vor der Untersuchung (Coretti et al., 2002). Andere Publikationen fordern, dass der Proband lediglich sechs Stunden nüchtern sein oder zumindest keine fett- oder zuckerhaltigen Nahrungsmittel zu sich nehmen sollte (Frick et al., 2002).

Koffein stimuliert das autonome Nervensystem und hat einen relaxierenden Effekt auf glatte Gefäßmuskelzellen (Robertson et al., 1981). Daher sollte am Untersuchungstag kein Koffein zu sich genommen werden (Frick et al., 2002).

Rauchen führt zu einer Verminderung der FMD. Aus diesem Grund sollte vor der Untersuchung für mindestens 1,5 Stunden nicht geraucht bzw. an diesem Tag das Rauchen unterlassen werden (Lekakis et al., 1997; Motoyama et al., 1997; Frick et al., 2002). Entsprechend der Empfehlungen der Arbeitsgruppe von Coretti und Kollegen ist ein Verzicht auf Koffein, Rauchen und sportliche Betätigung für vier bis sechs Stunden vor der Untersuchung ausreichend.

Zur Minimierung des Effekts der Temperatur auf den Gefäßtonus sollte die Untersuchung in einem ruhigen, temperaturkontrolliertem Raum stattfinden (Herrera et al., 2000; Coretti et al., 2002).

Bei bekannter Medikamentenanamnese sollten vasoaktive Medikamente unter Berücksichtigung des Gesundheitszustand des Probanden mindestens vier Halbwertszeiten vor der Ermittlung der FMD abgesetzt werden (Coretti et al., 2002).

Die endothelabhängige Vasodilatation stellt sich während des Menstruationszyklus ebenfalls variabel dar (Hashimoto et al., 1995). Daher wird eine Kenntnis über den Menstruationszyklus empfohlen (Coretti et al., 2002; Frick et al., 2002).

Vor der Untersuchung sollte der Proband eine zehnminütige Ruhepause einhalten, um den Einfluss der körperlichen Betätigung zu minimieren. Der Proband nimmt während der Messung eine entspannte Haltung ein. Die Blutdruckmanschette wird oberhalb der *Fossa cubitalis* auf Herzhöhe platziert. Die *A. brachialis* sollte im rechten Winkel dargestellt werden. Dafür müssen

die Vorderwand und die Hinterwand eindeutig identifizierbar sein (Coretti et al., 2002; Frick et al., 2002). Um einen ausreichenden Stimulus zu erzeugen, wird die Blutdruckmanschette mindestens 50mmHg suprasystolisch insuffliert. Eine Ischämiezeit von vier bis fünf Minuten löst nach Daten aus der Literatur den höchsten Grad der hyperämischen Vasodilatation aus (Leeson et al., 1997). Eine Steigerung der Ischämiezeit auf zehn Minuten hat keinen Effekt auf die Vasodilatation. Die maximale Erweiterung des Durchmessers der *A. brachialis* wird nach 60 Sekunden erreicht (Coretti et al., 2002). Das Sonographiegerät sollte über einen Array-Schallkopf mit einer Minimalfrequenz von 7 MHz, eine Software zur Dopplersonographie und ein EKG verfügen. Zum Beibehalten desselben Ortes der Messung sollten anatomisch eindeutige Strukturen verwendet oder eine Markierung der Messfläche erfolgen (Coretti et al., 2002; Frick et al., 2002). Die Messung der FMD der *A. brachialis* sollte EKG- getriggert enddiastolisch zur R-Zacke erfolgen (Frick et al., 2002). Ob die endsystolische Messung möglicherweise einen Vorteil bietet, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen. Aufgrund der derzeit nicht eindeutigen Studienlage lässt sich eine abschließende Empfehlung hierzu nicht abgeben. (Coretti et al., 2002).

5.4 Durchführung und Vorteile der Bestimmung der ED nach Podhaisky

Ziel der Studie war es zu prüfen, ob sich die Bestimmung der endothelialen Dysfunktion (ED) nach Podhaisky zur Identifizierung von Patienten mit erhöhtem atherosklerotischen Risiko eignet. Weiterhin sollte untersucht werden, ob es die Untersuchungsmethode erlaubt, innerhalb eines Kollektivs von Patienten mit KHK diejenigen zu erkennen, die ein höheres Risiko haben ein (erneutes) kardiales Ereignis zu erleiden. Zunächst wurde im ersten Teil der Ergebnisse versucht, Schwellenwerte zu definieren, deren Über- bzw. Unterschreiten ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bedeuten. Im Folgenden werden die einzelnen Parameter des RI hinsichtlich ihrer Ergebnisse diskutiert.

In der vorliegenden Studie wurden 364 Patienten der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg mit der Bestimmung der endothelialen Dysfunktion (ED) nach Podhaisky untersucht. Der Untersuchungszeitpunkt wurde zwischen zehn und 18 Uhr festgelegt. Auf Rauchen, körperliche Betätigung und Koffein vor der Untersuchung wurden verzichtet. Der Zeitpunkt der vorausgegangenen Nahrungsaufnahme fand in dieser Studie keine Berücksichtigung. Aufgrund der Aktivität der KHK der teilnehmenden Patienten wurden die aktuelle Medikation fortgeführt und vasoaktive Medikamente damit ebenfalls nicht abgesetzt. Das Durchschnittsalter lag bei 68 ($67,6 \pm 10,4$ Jahre) Jahren, weshalb bei den Frauen ein postmenopausaler Zustand angenommen wurde. Die Untersuchung fand in einem temperaturkontrollierten Raum statt. Jeder Proband nahm zu Beginn eine komfortable Position ein und es erfolgte eine zehnminütige Ruhephase. In Studien zur FMD der

A. brachialis wurden eine Winkeleinstellung von 60° bzw. 90° empfohlen (Agewall et al., 2000; Coretti et al., 2002; Frick et al., 2002). Der Vorteil der Messung des RI der *A. radialis* ist die Winkelunabhängigkeit. Um eine maximale Vasodilatation zu erreichen, wurde eine Ischämiezeit von fünf Minuten definiert. Diese wurde in der Regel gut toleriert. Nur eine Untersuchung musste aufgrund von Schmerzen während der Ischämiezeit und drei Untersuchungen während der Messung abgebrochen werden. Die Insufflation der Blutdruckmanschette erfolgte auf einen suprasystolischen Wert von 20 mmHg, wodurch es während der Ischämiezeit zu keinem messbaren Fluss in der *A. radialis* kam. Die Dopplersonographie der *A. radialis* ist während der gesamten Untersuchung möglich. Im Gegensatz dazu ist es schwieriger, die *A. brachialis* bei am Oberarm platzierter Blutdruckmanschette kontinuierlich zu sonographieren. Weiterhin fällt die Vasodilatation der *A. radialis* im Vergleich zur *A. brachialis* größer aus, wodurch sich die Bestimmung der FMD der *A. radialis* als nützlicher erweisen könnte (Agewall et al., 2000). Durch Platzierung der Blutdruckmanschette am Unterarm kann bei der Untersuchung der *A. radialis* im Vergleich zur Untersuchung der *A. brachialis* auch eine lokale Ischämie erzeugt werden. Diese Möglichkeit könnte einen weiteren Vorteil bieten. Die Blutdruckmanschette am Unterarm wurde von den Probanden als angenehmer empfunden, löste allerdings in der *A. brachialis* eine geringere FMD aus (Agewall et al., 2000). Für die vorliegende Arbeit wurde die Blutdruckmanschette stets am Oberarm platziert. Insgesamt wurden die Untersuchungsbedingungen derart ausgewählt, dass eine Integration der Untersuchungsmethode in den stationären Alltag ermöglicht wird. Ein wesentlicher Gesichtspunkt der Untersuchung nach Podhaisky war es, eine leicht praktikable Methode zu entwickeln.

5.5 Der Resistance Index und seine klinische Anwendung

Die endotheliale Dysfunktion ist eine Frühform der Atherosklerose, die sich an allen Gefäßen manifestieren kann. Die KHK beschreibt dabei das Auftreten der Atherosklerose an den Herzkranzgefäßen. Die Koronarangiographie ist eine etablierte, invasive Methode zur Diagnostik der KHK. Eine invasive Methode anzuwenden, um eine asymptotische Vorstufe der KHK und somit das mögliche Risiko zu identifizieren, ist ethisch nicht vertretbar (Agewall et al., 2000). Die Etablierung einer entsprechenden nicht-invasiven Untersuchung erlaubt es, dieses Dilemma zu umgehen. Bisher gibt es keine standardisierte, nicht-invasive Untersuchungsmethode, die das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei asymptotischen Personen vorhersagen kann. Die Kenntnis des individuellen Risikos ist jedoch von großer Bedeutung, um präventive Maßnahmen einzuleiten. Wie bereits oben beschrieben ist es möglich, Auskunft über den Zustand der Herzkranzgefäße durch eine Messung der ED an peripheren Gefäßen zu erlangen. NO hat sich als wesentlicher Modulator an der Vasodilatation herausgestellt. Eine ED geht mit einer verminderten NO-Synthese einher. Die Vasodilatation lässt

sich mit der FMD messen und gibt damit Auskunft über den Gesundheitszustand der Gefäße. Seit fast drei Jahrzehnten wird daher die FMD als Screeninguntersuchung erforscht. In vielen Studien wurde die FMD der *A. brachialis* untersucht. Aufgrund der schwierigen Integrierbarkeit dieser Untersuchung in die klinische Praxis, fehlt es bisher jedoch an größeren, multizentrischen Studien zu diesem Thema. Nachteile der Untersuchung der FMD der *A. brachialis* sind die Winkelabhängigkeit und die starke Abhängigkeit von der Erfahrung des Untersuchers. Aus diesen Gründen wurde zunehmend die Messung der FMD der *A. radialis* als mögliche Alternative untersucht. Die Durchmesseränderung der *A. radialis* fällt dabei signifikant größer aus als in der *A. brachialis* (Agewall et al., 2000). Die Bestimmung der Veränderung des Durchmessers ist jedoch aufgrund des kleineren Durchmessers der *A. radialis* schwieriger (Coretti et al., 2002). Um diese Schwierigkeit zu umgehen, wurde in der vorliegenden Studie der RI als Parameter zur Detektion der ED untersucht. Der RI ist einfach und winkelunabhängig zu messen. Die Messung kann an kleineren Gefäßen erfolgen und unterliegt einer geringeren Untersucherabhängigkeit.

Der RI dient der Quantifizierung von Strömungsverhältnissen in arteriellen Gefäßen und wird in vielen klinischen Bereichen täglich bestimmt. Einsatzbereiche sind die Nephrologie, die Angiologie, die Geburtshilfe und die Neonatologie. Mithilfe des RI kann eine Stenose der Nierenarterien diagnostiziert werden (Radermacher, 2003; Radermacher, 2006). In der Geburtshilfe ermöglicht der RI eine Abschätzung des Präeklampsierisikos (Aquilina et al., 2000). Im Rahmen der Schädelsonographie in der Neonatologie dient der RI der Beurteilung der Durchblutung der Hirnarterien (Robel-Tillig, 2010). In der Angiologie wird, wie bei der Bestimmung der endothelialen Dysfunktion (ED) nach Podhaisky, ebenfalls die Erholungszeit nach reaktiver Hyperämie in der Diagnostik der pAVK eingesetzt. Dieses Verfahren wird als arterielle Venen-Verschluß-Plethysmographie bezeichnet. Unter reaktiver Hyperämie nach arterieller Drosselung wird der arterielle Einstrom bestimmt. Anhand der Dauer bis zur Kompensation der Ischämie wird auf die vorhandene Regelreserve geschlossen. Patienten mit pAVK benötigen einen längeren Zeitraum bis zur Erholung, da die Regelreserve eingeschränkt ist und weisen ein geringeres Einstrom-Maximum auf (Schüler, 1998).

5.6 Unterschiede zwischen KHK- und der Vergleichsgruppe

In der vorliegenden Arbeit wurden fünf Parameter zur Analyse der Endothelfunktion definiert. Dabei handelt es sich um die Parameter RIV, RIN, RID, RIP und AWE. Der RIV ist der errechnete Mittelwert aus den vor der Ischämie gemessenen RI-Werten. Der nach Lösen der Ischämie zuerst gemessene Wert wird RIN genannt. Dieser ließ sich auch insgesamt sehr gut messen. Bei lediglich drei Patienten war es nicht möglich, den RIN zu bestimmen. In einem Fall ließen sich die RI-Werte bereits ab 15 Sekunden messen und den anderen beiden Fällen ab der

30. Sekunde. Der RID errechnet sich aus der Subtraktion des RIN von RIV. Der RIP beschreibt den prozentualen Anteil des RIN am RIV. Der AWE (in Sekunden) beschreibt den Zeitpunkt, an dem der RIV erreicht wird (Tab. 23).

Tab. 23: Erläuterung der RI-Parameter

RI-Parameter	Beschreibung
RIV	Mittelwert aus den vor der Ischämie gemessenen RI-Werten
RIN	1. Wert nach Lösen der Ischämie
RID	Differenz aus RIV und RIN
RIP	Prozentualer Anteil von RIN am RIV
AWE	Zeitpunkt des Erreichens des RIV nach der Ischämiezeit

Es wurden 25 gesunde Probanden mittels der Bestimmung der endothelialen Dysfunktion (ED) nach Podhaisky untersucht. Die erhaltenen Messwerte wurden verwendet, um mögliche Grenzwerte zur Unterscheidung zwischen atherosklerotisch kranken und gesunden Menschen zu ermitteln. Die gemessenen Werte wurden daher mit den Werten von 364 KHK-Patienten verglichen. Die 25 gesunden Probanden zeigten bereits in Ruhe einen niedrigeren RI als die KHK-Patienten ($RIV = 0,86 \pm 0,1$ vs. $0,90 \pm 0,1$, $p = 0,042$). Der RIN wies in der Vergleichsgruppe einen signifikant niedrigeren Wert als in der KHK-Gruppe auf ($0,58 \pm 0,1$ vs. $0,66 \pm 0,1$, $p < 0,01$). Wie in der Abbildung 8 zu erkennen ist, nehmen die RI-Werte der Vergleichsgruppe während des gesamten Messzeitraumes niedrigere Werte an als die der KHK-Gruppe. Ein erhöhter RI deutet auf eine geringere Vasodilatation hin. Dies ist in Übereinstimmung mit der Hypothese, dass eine endotheliale Dysfunktion zu einer verminderten NO-Ausschüttung und folglich verminderten Vasodilatation führt (Al-Qaisi et al., 2008). In der vorliegenden Studie wurde ebenfalls die Erholungszeit an der *A. radialis* nach Ischämie überprüft. Probanden der Vergleichsgruppe erholten sich im Mittel nach 87 (± 42) Sekunden. Patienten der KHK-Gruppe benötigten dafür durchschnittlich 19 Sekunden länger und erreichten den Ausgangswert nach 106 (± 56) Sekunden. Das weist darauf hin, dass die Gefäße mit endothelialer Dysfunktion eine längere Erholungszeit benötigen als gesunde Gefäße. Mithilfe der Hyperämie-Reaktion kann die ED abgeschätzt werden und somit Auskunft über die Prognose gegeben werden (Schüler, 1998).

5.7 Ermittlung von Schwellenwerten der RI-Parameter

Die Messung der FMD der *A. brachialis* wird in der Literatur mit einer Sensitivität von 71,3 % und eine Spezifität von 81 % angegeben. In dieser Studie wurde die FMD mit der Angina pectoris (Sensitivität: 95,1 %, Spezifität: 23,8 %), dem Belastungs-EKG (Sensitivität: 82,4 %, Spezifität: 57,1 %) und Myokardszintigraphie (Sensitivität: 100 %, Spezifität: 0 %) verglichen (Schroeder et al., 1999).

In der vorliegenden Studie erreichte der RI die niedrigsten Werte unmittelbar nach Deflation der Blutdruckmanschette (Abb. 8). Der RIN wurde definiert als der zuerst gemessene Wert nach Deflation der Blutdruckmanschette. Der Zeitpunkt der Messung lag innerhalb der ersten sieben Sekunden der Hyperämie. Im Gegensatz zum RIN zeigt sich die maximale Ausdehnung des Durchmessers der *A. brachialis* nach 45 - 60 Sekunden (Coretti et al., 2002). Der RIN wurde als Bezugsparameter für die Fähigkeit der Gefäße NO auszuschütten genutzt. Eine verminderte NO-Ausschüttung im Rahmen einer ED führt zu einem erhöhten RI. Die Höhe des RI spiegelt somit die Fähigkeit der Gefäße zur NO-Ausschüttung wider. In der vorliegenden Studie wurde daher eine proportionale Korrelation des RIN mit dem jeweiligen kardiovaskulären Risiko eines Probanden angenommen. Die Definition eines Schwellenwertes für den RIN soll es ermöglichen, Patienten mit und ohne atherosklerotisch veränderte Arterien zu identifizieren.

Für den RIN erweist sich anhand von Kreuztabellen ein Schwellenwert von $\geq 0,59$ am geeignetsten, um atherosklerotisch Erkrankte von Gesunden zu unterscheiden. Dieser Wert liegt oberhalb des Mittelwertes der Vergleichsgruppe ($M = 0,58$). Die Sensitivität des RIN beträgt bei Verwendung dieses Schwellenwertes 79 %. Der positive prädiktive Wert beträgt in dem von uns untersuchten Kollektiv 96 %. Im Gegensatz dazu fielen die Spezifität mit lediglich 56 % und der negative prädiktive Wert mit 16 % deutlich geringer aus. Dieses Ergebnis führt zu der Interpretation, dass die Probanden, die ein positives (pathologisches) Ergebnis erhalten haben, mit einer hohen Wahrscheinlichkeit auch wirklich erkrankt waren. Die Probanden jedoch, die laut der Untersuchung als gesund eingeschätzt wurden, konnten sich nicht sicher sein, auch in Wirklichkeit gesund zu sein.

Der RID wurde definiert als Differenz zwischen dem RIV und dem RIN, um der Veränderung des RI vor und nach der Ischämie Rechnung zu tragen. Für den RID wurde eine invers proportionale Korrelation zwischen RID und der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer ED angenommen. Wählt man einen $RID \leq 0,27$ als Referenzwert, der unterhalb des Mittelwertes der Vergleichsgruppe ($RID = 0,28$) liegt, so erhält man eine Sensitivität für das Vorliegen einer ED von 66 %. Der positive prädiktive Wert betrug damit in dem untersuchten Kollektiv 94 %. Aufgrund der niedrigen Sensitivität von 66 % und Spezifität von 38 % wurde in der Folge überprüft, bei welchem Schwellenwert die bestmöglichen Ergebnisse in den diagnostischen Testverfahren erreicht werden können. Unter Verwendung eines Schwellenwertes für den $RID \leq 0,30$ lässt sich die Sensitivität auf 75 % steigern. Der positive prädiktive Wert beträgt in diesem Fall 93 %. Nachteilig war jedoch, dass der Wert 0,30 über dem Mittelwert der Vergleichsgruppe lag ($M = 0,28$) und somit der Mittelwert der gesunden Vergleichsgruppe als krank eingestuft worden wäre. Dies geht einher mit einer deutlich eingeschränkten Spezifität von 27 %. Aufgrund der niedrigen Sensitivität oder der Einstufung des Mittelwertes der Vergleichsgruppe

als krank eignete sich der RID nach den vorliegenden Daten nicht als geeigneter Prognoseparameter.

Der RIP spiegelt die prozentuale Änderung des RIV und des RIN wider. Ein hoher RIP zeigte eine geringe Veränderung des RI nach Lösen der Ischämie an. Eine geringe Änderung des RI in der Phase der Hyperämie wurde in dieser Studie als Risikofaktor für eine ED angesehen. Bei der Schwellenwertdefinition des RIP verhielt es sich ähnlich wie bei der Schwellenwertdefinition des RID. Wählte man die Grenze für den Schwellenwert oberhalb des Mittelwertes der Vergleichsgruppe ($M = 67,9\%$) bei $\geq 68,0\%$ bzw. $\geq 69,6\%$, errechneten sich eine Sensitivität von 70% bzw. 66 % und eine Spezifität von 38 % bzw. 50 %. Der positive prädiktive Wert betrug 94 %. Um eine bessere Sensitivität zu erreichen, wurde vergleichend eine Berechnung der Parameter der diagnostischen Testverfahren unter Verwendung eines Schwellenwertes für den RIP $\geq 65,0\%$ durchgeführt. In diesem Fall errechnete sich eine Sensitivität von 80 %. Der positive prädiktive Wert betrug 94 %. Die Sensitivität erreichte damit einen guten Wert. Die dabei niedrige Spezifität von lediglich 27 % schränkt eine mögliche Aussagekraft dieses Parameters jedoch deutlich ein. In der Vergleichsgruppe war der RIP numerisch kleiner als in der KHK-Gruppe (67,9 % vs. 73,1 %). Weitere Untersuchungen mit einer größeren Fallzahl und unter Verwendung einer repräsentativen Vergleichsgruppe sind erforderlich, um die Bedeutung dieses Parameters zu klären und einen möglichen Grenzwert definieren zu können.

Wie bereits zuvor erläutert, wurde der Ausgangswert durch die Probanden der Kontrollgruppe früher als in der KHK-Gruppe erreicht. Unter Verwendung eines Grenzwertes für das Vorliegen einer endothelialen Dysfunktion von 75 Sekunden konnte diese in 80 % der Fälle als solche erkannt und damit eine Sensitivität der Untersuchung von 80 % erreicht werden. Der Mittelwert der Vergleichsgruppe betrug jedoch 87 Sekunden. Damit wird bei Verwendung dieses Grenzwertes ein Teil der gesunden Probanden fälschlicherweise als krank eingestuft. Die Spezifität der Untersuchung beträgt in diesem Fall 36 %. Eine Verschiebung des Schwellenwertes auf 90 Sekunden geht einher mit einer niedrigeren Sensitivität von 67 %, womit nur noch 2/3 der Erkrankten durch den Test identifiziert werden. Es kann in diesem Fall aber eine Spezifität von nunmehr 44 % erreicht werden und ein größerer Anteil der untersuchten Personen korrekt als gesund erkannt werden.

Zusammenfassend zeigt sich, dass die ermittelten Werte eine hohe Sensitivität erreichen. Innerhalb der RI-Parameter ließen sich Sensitivitätswerte bis zu 80 % aufzeigen. Für den RIN betrug die Sensitivität 79 %. In der Pilotstudie von Schroeder et al. zur Messung der FMD der *A. brachialis* wurden eine Sensitivität von 71,3 % und eine Spezifität von 81 % erreicht. Somit wurden der vorliegenden Studie in Bezug auf die Sensitivität vergleichbare Ergebnisse erzielt. Der RIN erzielt die höchste Spezifität mit 56 %. Alle anderen Parameter erreichten maximal

eine Spezifität von 50 %. Eine mögliche Ursache für diese niedrigen Spezifitäten kann die geringe Anzahl der Probanden in der Vergleichsgruppe sein.

Nach unseren Daten ist die Bestimmung der endothelialen Dysfunktion (ED) nach Podhaisky damit geeignet, Patienten mit einer endothelialen Dysfunktion zu erkennen. Nachteilig erwies sich, dass gefäßgesunde Patienten nicht ausreichend erkannt wurden. Die niedrige Spezifität der vorliegenden Untersuchung erlaubte keine ausreichende Selektion der gesunden Probanden.

5.8 Bedeutung für die Prognose kardiovaskulärer Ereignissen

Anand von KHK-Patienten und der Vergleichsgruppe wurden Schwellenwerte ermittelt, die eine Differenzierung zwischen Patienten mit und ohne KHK ermöglichen sollten. In der Folge wurde überprüft, ob sich mithilfe der ermittelten Schwellenwerte eine Vorhersage über die Wahrscheinlichkeit eines kardiovaskulären Ereignisses bei KHK-Patienten treffen lässt. Um das zu erreichen, wurde nach einem Jahr das *Follow-up* erhoben. Hierbei wurden die folgenden zwei Ereigniskonstellationen überprüft. Zuerst wurde ein kombinierter Endpunkt gewählt. Dieser vordefinierte Endpunkt bestand aus den kardiovaskulären Ereignissen (erneuter) Myokardinfarkt, kardiovaskulärer Tod oder Hirninfarkt. Bei 36 der KHK-Patienten trat dieser vordefinierte Endpunkt ein. Als zweites Kriterium wurde die Mortalität gewählt. Es verstarben insgesamt 35 Teilnehmer der Studie innerhalb eines Jahres nach Studieneinschluss.

Die Sensitivität für den $RIN \geq 0,59$ betrug für den vordefinierten Endpunkt 83 % und die Spezifität 22 %. Das bedeutet, dass 83 % der Patienten, bei denen ein Ereignis des vordefinierten Endpunkts eingetreten war, entsprechend der Definition durch einen $RIN \geq 0,59$ erkannt wurden. Im Gegensatz dazu hatten 22 % der Patienten, die keinen kardiovaskulären Ereignis erlitten, einen $RIN < 0,59$. Der negative prädiktive Wert betrug in dem untersuchten Kollektiv 92 %. Damit erlitten 92 % der Patienten, die durch die Bestimmung der endothelialen Dysfunktion (ED) nach Podhaisky als gesund eingestuft wurden, kein kardiovaskuläres Ereignis. Der positive prädiktive Wert lag bei 11 %. Nur 11 % der Probanden, die in dieser Untersuchung ein erhöhtes Risiko hatten einen Myokardinfarkt zu erleiden, erlitten tatsächlich ein kardiovaskuläres Ereignis.

In Bezug auf die Mortalität zeigten sich keine Unterschiede in den Zahlenwerten der 4 Testverfahren (Sensitivität: 83 %, Spezifität: 22 %, positiver prädiktiver Wert: 11 %, negativer prädiktiver Wert: 92 %).

Bezogen auf alle Endpunktvariablen erreichte der $RIN \geq 0,59$ eine Sensitivität von 83 %. Das bedeutet, dass der überwiegende Anteil der Patienten, die ein erneutes kardiovaskuläres Ereignis erlitten, durch eine Bestimmung der endothelialen Dysfunktion (ED) nach Podhaisky erkannt wurde. Dem gegenüber zeigte sich ein niedriger positiver prädiktiver Wert von 11 %. Allerdings

erreicht der negative prädiktive Wert hohe Werte (92 %). Das bedeutet, dass ein in der Untersuchung als gesund getesteter Proband zu 92 % in der Realität auch gefäßgesund war. Die Spezifität fiel gering aus (22 %). Es wurden 22 % der gesunden Probanden durch das Untersuchungsverfahren als gesund erkannt. Insgesamt erwiesen sich die numerischen Werte der diagnostischen Testverfahren als inhomogen, sodass eine gute Sensitivität einer nicht verwertbaren Spezifität gegenüberstand. In folgenden Studien sollten mit einem höheren Anteil an gesunden Probanden und insgesamt mehr Studienteilnehmern die Schwellenwerte überprüft werden.

Für den RID wurden zwei Schwellenwerte untersucht. In Bezug auf den vordefinierten Endpunkt nahmen für den $RID \leq 0,30$ die Sensitivität einen Wert von 86 % und der positive prädiktive Wert einen Wert von 12 % an. Die Spezifität betrug 27 % und der negative prädiktive Wert betrug 94 %. Bezugnehmend auf die Mortalität änderten sich die statistischen Parameter nicht (Sensitivität 86 %, Spezifität 27 %, positiver prädiktiver Wert 12 %, negativer prädiktiver Wert 94 %). Beachtet man den Mittelwert der Vergleichsgruppe ($RID = 0,28$) und wählt die Grenze für den Schwellenwert des $RID \leq 0,27$, errechneten sich für den vordefinierten Endpunkt eine Sensitivität von 77 %, eine Spezifität von 35 %, ein positiver prädiktiver Wert von 11 % und ein negativer prädiktiver Wert von 93 %. Die Werte für die Mortalität wiesen kaum Unterschiede zu den Ergebnissen für den vordefinierten Endpunkt auf (Sensitivität: 71 %, Spezifität: 35 %, positiver prädiktiver Wert: 11 %, negativer prädiktiver Wert: 92 %).

Sowohl für den $RID \leq 0,30$ als auch den $RID \leq 0,27$ ließen sich hohe Sensitivitätswerte erreichen (71 % - 86 %). Der RID ist somit geeignet, um Probanden mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko zu erkennen. Gesunde Probanden wurden allerdings nicht zuverlässig als solche erkannt. Die Spezifität erreicht nach den vorliegenden Daten maximal einen Wert von 35 %. Umgekehrt zeigten die durchgehend hohen Werte des negativen prädiktiven Wertes, dass über 90 % derjenigen Probanden, die in der Untersuchung als gesund erkannt wurden, auch kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko haben. Nachteilig war, dass Probanden, die entsprechend den Ergebnissen in der Untersuchung ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hätten, in nur ca. 10 % wirklich ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko haben, da der positive prädiktive Wert Maximalwerte von 12 % aufwies.

Die Auswertung des Parameters $RIP \geq 65,0$ % ergab eine ähnliche Verteilung der Testverfahren wie der RID. Die Sensitivität erreichte stets hohe Werte über 80 %. Die Spezifität erzielte einen maximalen Wert von 21 %. Der positive prädiktive Wert lag in einem sehr niedrigen Bereich bei 11 %. Im Gegensatz dazu zeigte der negative prädiktive Wert einen hohen Wert über 90 %. Diese ähnliche Verteilung der Prozentzahlen der Testvariablen war ein zu erwartendes Ergebnis. RID und RIP zeigen jeweils die Veränderungen des RI vor der Ischämie zu dem RIN auf. RID

stellt dabei die Differenz dieser beiden Werte dar. RIP gibt den prozentualen Unterschied zwischen RIV und RIN an.

Als Schwellenwert für ein kardiovaskuläres Ereignis bzw. Tod wurde der AWE von 75 definiert. Dieser Schwellenwert zeigte das günstigste Verhältnis der Testverfahren auf. Die Sensitivität betrug 86 %, die Spezifität 21 %, der positive prädiktive Wert 11 % und der negative prädiktive Wert 93 %. Auch der AWE zeigte dasselbe Verteilungsmuster der Testvariablen wie RIN, RID und RIP. Sensitivität und der negative prädiktive Wert nahmen hohe Werte an. Spezifität und der positive prädiktive Wert zeigten niedrige Prozentzahlen.

In der Literatur wurde bisher die Messung der FMD der *A. brachialis* untersucht. In einer Metaanalyse aus 14 Studien zur Prognoseabschätzung kardiovaskulärer Ereignisse mittels Messung der FMD der *A. brachialis* konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Verschlechterung der brachialen FMD und zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse gezeigt werden. Es wurde nach Adjustierung aller *Confounder* ein zusammengefasstes relatives Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse von 0,87 (95 % KI 0,83 - 0,91) bei einem Anstieg der FMD der *A. brachialis* um 1 % ermittelt. Der Abfall der FMD um 1 % geht mit einer Zunahme für spätere kardiovaskuläre Ereignisse um 8 % einher (Inaba et al., 2010). Durch die Untersuchung der Endothelfunktion ist es möglich, Patienten mit einem hohen Risiko bereits nach stattgehabten Akuten Koronarsyndrom zu identifizieren.

Je nach Auswahl des Endpunktes (kombinierter Endpunkt bzw. Mortalität) zeigen sich relativ wenige eingetretene Ereignisse. Beim kombinierten Endpunkt bzw. bei der Mortalität liegt die Zahl der Ereignisse bei 36 bzw. 35. Durch eine Erhöhung der Anzahl der Studienteilnehmer oder durch eine Verlängerung der *Follow-up*-Zeit wäre es möglich die Wahrscheinlichkeit eintretender kardiovaskulärer Ereignisse zu erhöhen. In ausgewählten Studien betrug die durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer 42,9 Monate bei einer Spannweite von 12,1 - 94,6 Monaten (Ras et al., 2013). Im Vergleich dazu wurde in der vorliegenden Studie das *Follow-up* 12 Monate nach Studieneinschluss durchgeführt.

In einer Metaanalyse aus 23 Studien im Jahre 2012 zeigte sich, dass die Aussagefähigkeit der FMD mit dem Krankheitszustand korreliert. Eine einprozentige Erhöhung der FMD hatte bei Patienten mit KHK eine stärkere Aussagekraft als in gefäßgesünderen Probanden (Ras et al., 2013). Auch der RI sollte zunächst zeigen, ob dieser Parameter sich zur Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit KHK eignet. Diese Ergebnisse sollen die Grundlage für weitere Forschungen auch bei gefäßgesunden Personen bilden. Die Literatur weist in der Untersuchung der FMD der *A. brachialis* verschiedenartige Ergebnisse auf. So konnte in einer prospektiven Studie, in der über 7 Jahre gefäßgesunde Männer beobachtet wurden, kein Zusammenhang zwischen der FMD der *A. brachialis* und kardiovaskulärer

Ereignisse gefunden werden. Als mögliche Einschränkung gaben die Autoren die Oberarmplatzierung der Blutdruckmanschette zu bedenken (Anderson et al., 2011). In der vorliegenden Studie wurde die Blutdruckmanschette am Oberarm platziert. Möglicherweise verändert die Platzierung der Blutdruckmanschette am Unterarm die Ergebnisse. Durch die anatomische Lage der *A. radialis* gestaltet sich eine Platzierung der Manschette am Unterarm und die Dopplersonographie der *A. radialis* eher schwierig. Somit ist die Überprüfung, ob die Lageveränderung des Stimulus einen Einfluss hat, erschwert. Im Gegensatz dazu bietet die *A. brachialis* diese Möglichkeit. Der auslösende Stimulus ist also je nach Platzierung der Blutdruckmanschette verändert.

Bei Probanden zwischen dem 70. und 75. Lebensjahr wurde keine Assoziation zwischen der FMD und kardiovaskulären Ereignissen innerhalb von fünf Jahren nachgewiesen. Als Ursache hierfür sehen die Autoren den physiologischen Alterungsprozess an (Lind et al., 2011). Bei Patienten mit einem Durchschnittsalter von 71 Jahren und nachgewiesener Atherosklerose wurde die erniedrigte FMD der *A. brachialis* als signifikanter Vorhersageparameter für kardiovaskuläre Ereignisse ermittelt (Akamatsu et al., 2010).

Im Gegensatz dazu konnte in einer von Yeboah und seine Mitarbeitern durchgeführten Studie gezeigt werden, dass die Messung der FMD der *A. brachialis* auch bei Personen ohne kardiovaskuläre Erkrankung ein von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren unabhängiger Vorhersageparameter für kardiovaskuläre Ereignisse darstellt. Dabei verhält sich die FMD der *A. brachialis* invers proportional zum Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse. Probanden mit einer höheren FMD als der geschlechtsspezifische Median hatten signifikant seltener kardiovaskuläre Ereignisse als die mit derselben oder niedrigeren FMD. Dennoch zeigte sich die Risikostratifizierung durch den *Framingham Risk Score* (FRS) als besser geeignet. Auch gab es keinen zusätzlichen Effekt bei Addition der beiden Verfahren. Einen Vorteil erreichte die Addierung der FMD und des FRS bei der Einteilung in ein geringes, mittleres und hohes Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. Möglicherweise bietet das die Möglichkeit, zu differenzieren, bei welchen Personen gesteigerte Präventionsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, um ein kardiovaskuläres Ereignis zu verhindern (Yeboah et al., 2009).

Auch bei asymptomatischen Frauen in der Postmenopause mit kardiovaskulären Risikofaktoren konnte gezeigt werden, dass die FMD der *A. brachialis* einen zusätzlichen Nutzen zur Prognoseabschätzung beiträgt (Rossi et al., 2008).

In der vorliegenden Studie wurden KHK-Patienten und gesunde Probanden verglichen, um mögliche Schwellenwerte zu definieren und diese dann in der Folge an KHK-Patienten zu erproben. Wie oben dargestellt, gibt es Hinweise darauf, dass die Messung FMD der *A. brachialis* auch bei Gesunden zur kardiovaskulären Risikostratifizierung beiträgt. Daher ist

es unser Interesse, zunächst in der vorliegenden Arbeit zu zeigen, dass eine Vorhersage an KHK-Patienten möglich ist, um in weiteren Folgeuntersuchungen die Tauglichkeit der Methode bei Gesunden zu erproben, um eine neue Screeningmethode zu etablieren.

Eine FMD der *A. brachialis* $\leq 3,5$ % erwies sich als unabhängiger Vorhersageparameter für kardiovaskuläre Ereignisse. Nach einer Einteilung in Patienten mit KHK und ohne KHK ergaben sich die folgenden Werte in den diagnostischen Testverfahren. Bei Patienten mit KHK betragen die Sensitivität und die Spezifität für eine FMD $\leq 3,5$ % 63 % bzw. 47 %. Die Sensitivität bei Probanden ohne KHK erreichte einen Wert von 89 % und die Spezifität betrug 58 % (Hu et al., 2008).

Auch bei Patienten mit PAVK war die FMD der *A. brachialis* bei denjenigen signifikant niedriger, die ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten. Der positive prädiktive Wert einer FMD unterhalb des Median für kardiovaskuläre Ereignisse betrug 41 % und der negative prädiktive Wert 81 % (Brevetti et al., 2003). In einer ebenfalls 2003 durchgeführten Studie von Gokce et al. konnte ebenfalls gezeigt werden, dass eine erniedrigte FMD der *A. brachialis* ein unabhängiger Vorhersageparameter kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit PAVK ist (Gokce et al., 2003).

5.9 Überlebenszeitanalysen anhand des Kaplan-Meier-Schätzers

Ein weiteres Ziel der Studie bestand darin zu zeigen, ob sich anhand der gewählten Schwellenwerte der Parameter eine Vorhersage bezüglich der Überlebenszeit treffen lässt. Anhand der Kaplan-Meier-Analysen zeigten alle vier RI-Parameter keinen Unterschied in Bezug auf die beobachteten Ereignisse.

5.10 Vergleich EndoPAT-Methode mit der Bestimmung der ED nach Podhaisky

Eine validierte Methode zur Messung der FMD ist die EndoPAT-Untersuchung. EndoPAT registriert die durch das Endothel ausgelöste Änderung des Gefäßtonus mittels einer Sonde an der Fingerspitze. Der Gefäßtonus wird fünf Minuten vor der Ischämie, während der Ischämie und während der reaktiven Hyperämie erfasst. Bei 72 Probanden unserer Studie wurde sowohl die Untersuchung mittels der Bestimmung der endothelialen Dysfunktion (ED) nach Podhaisky als auch die EndoPAT-Methode durchgeführt. Anhand von Kreuztabellen wurde überprüft, ob die Schwellenwerte der RI-Parameter mit den Ergebnissen der EndoPAT-Untersuchung übereinstimmen. Alle vier Schwellenwerte zeigten eine Sensitivität über 82 %. Dieses Ergebnis wies daraufhin, dass die RI-Parameter der Bestimmung der endothelialen Dysfunktion (ED) nach Podhaisky geeignet sein können, um eine endotheliale Dysfunktion zu erfassen. Umgekehrt zeigte sich eine niedrige Spezifität aller RI-Parameter von maximal 34 %. Das bedeutet, dass Probanden, die in der EndoPAT-Untersuchung keine ED zeigten, in der

Untersuchung nach Podhaisky in nur 34 % auch als gesund erkannt wurden. Der positive prädiktive Wert lag zwischen 58 % und 62 %. Der negative prädiktive Wert nahm Werte zwischen 53 % und 65 % an. Bereits in vergangenen Studien wurde gezeigt, dass die Messung der FMD der *A. brachialis* und die EndoPAT-Messung ähnlich starke Vorhersageparameter kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit KHK sind (Matsuzawa et al., 2015). Auch in der vorliegenden Studie zeigte die Bestimmung der endothelialen Dysfunktion (ED) nach Podhaisky im Direktvergleich mit Untersuchung mittels der EndoPAT-Methode, dass es möglich ist, mit der Bestimmung der endothelialen Dysfunktion (ED) nach Podhaisky eine hohe Sensitivität zu erreichen. Nachteilig war allerdings auch hier, dass die positiven und negativen prädiktiven Werte Zahlenwerte zwischen 53 % und 65 % annahmen, so dass man durch das Ergebnis nicht auf den Krankheitszustand schließen konnte. Ebenso zeigte die geringe Spezifität, dass die gesunden Probanden in dieser Studie nicht mittels der Bestimmung der endothelialen Dysfunktion (ED) nach Podhaisky erkannt wurden. Dieses Ergebnis stellte sich bereits in den vorausgegangenen Abschnitten dar. In folgenden Studien sollte deshalb eine erneute Überprüfung der Spezifität anhand einer größeren Kontrollgruppe erfolgen.

5.11 Limitationen der Studie und Ausblick

Die Bestimmung der endothelialen Dysfunktion (ED) nach Podhaisky ist eine Untersuchung, die das Ziel hat, Menschen mit ED zu erkennen und im Weiteren KHK-Patienten, die ein erhöhtes Risiko tragen, ein (erneutes) kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, zu identifizieren. Vorteilhaft zeigt sich hierbei, dass die Bestimmung der endothelialen Dysfunktion (ED) nach Podhaisky eine nicht-invasive Untersuchungsform darstellt. Somit ist diese Untersuchungsmethode geeignet, sie auch bei asymptomatischen Personen anzuwenden. Des Weiteren sind Dopplerultraschallgeräte heutzutage weit verbreitet, sodass die Untersuchung flächendeckend und ohne weitere Kosten für zusätzliche Geräte angewendet werden kann. Positiv erweist sich die Winkelunabhängigkeit des RI, welche dem Untersucher eine einfache, reproduzierbare Handhabung ermöglicht.

In der Studie konnte gezeigt werden, dass sich gefäßgesunde Menschen und KHK-Patienten in ihren RI-Werten unterscheiden. Die gesunden Probanden wiesen stets niedrigere RI-Werte als die KHK-Gruppe auf. Somit ließ sich auch in dieser Studie anhand der niedrigeren RI-Werte zeigen, dass gesunde Gefäße nach der Zeit der Ischämie besser in der Lage sind NO auszuschütten. In vorausgegangenen Studien zur FMD der *A. brachialis* konnte bereits gezeigt werden, dass die FMD bei Patienten mit KHK signifikant niedriger ist als bei Probanden ohne KHK. Patienten mit einer eingeschränkten FMD haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (Takase et al., 2008).

Zur genaueren Charakterisierung wurden weitere RI-Parameter beschrieben, die es ermöglichen sollen, das kardiovaskuläre Risiko abzuschätzen. Bei dem Parameter RIN zeigten KHK-Patienten und Probanden ohne KHK einen signifikanten Unterschied. Anhand von Kreuztabellen wurde in dieser Studie erstmals versucht, Schwellenwerte zwischen dem Status gefäßgesund und ED zu definieren und im Weiteren diese auf das kardiovaskuläre Risiko zu übertragen. Dabei wurde insgesamt eine gute Sensitivität erreicht. Die Ergebnisse der anderen drei diagnostischen Testverfahren weisen darauf hin, dass es in der Zukunft notwendig sein wird, multizentrische Studien mit einem größeren Anteil gefäßgesunder Probanden durchzuführen, um eventuell auch die Schwellenwerte zu verifizieren oder zu korrigieren, die sich als am geeignetsten gezeigt haben. Weiterhin könnte in Folgestudien überprüft werden, wie oft es notwendig ist, den RI zu bestimmen. Zu Beginn der Studie wurde der RI für fünf Minuten jede Minute gemessen. Die Dopplersonographie bietet allerdings die Möglichkeit, den RI sekundlich zu bestimmen. Daher sollte in weiteren Studien auch überprüft werden, wie oft und wie lange der RI gemessen werden sollte. Wichtig für diese Studie war es, die Integration der Untersuchung in den klinischen Alltag zu überprüfen. Aufgrund des Studiendesigns gelang dies auch, sodass die Durchführung der Messung nach der Bestimmung der endothelialen Dysfunktion (ED) nach Podhaisky in den stationären Ablauf problemlos eingegliedert wurde. Dieser Ansatzpunkt bietet ebenfalls Möglichkeiten für weitere Forschungen unter veränderten Bedingungen.

Auch in vorausgegangenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Messung der FMD auch bei chronisch kranken Patienten eine Prognoseabschätzung ermöglicht. Signifikant mehr Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz und niedrigerer oder gleichhoher FMD als der Median zeigten ein höheres Risiko für eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz und starben häufiger. Patienten mit einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz (NYHA IV) und einer niedrigeren FMD haben ein höheres Risiko zu sterben, einen nicht tödlichen Myokardinfarkt zu erleiden und wegen einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz erneut im Krankenhaus aufgenommen zu werden (Shechter et al., 2009). Bei Probanden mit einer mittelschweren Herzinsuffizienz (NYHA II und III) erwies sich eine erniedrigte FMD der *A. brachialis* auch nach Adjustierung der bekannten Risikofaktoren als unabhängiger Risikofaktor für das Eintreten eines Todes (Katz et al., 2005). Ebenso konnten in der vorliegenden Studie anhand der hohen Sensitivität die Patienten, die ein erneutes kardiovaskuläres Ereignis erlitten, erkannt werden. In der obig genannten sowie in anderen Studien wurde die Blutdruckmanschette auf einen suprasystolischen Wert von über 50 mmHg insuffliert (Suzuki et al., 2008; Shechter et al., 2009). In der vorliegenden Studie wurde der Wert ausgewählt, der 20 mmHg über dem systolischen Blutdruck lag. Dabei war stets kein Fluss via Dopplersonographie messbar. Wiederum andere Autoren insufflierten die Blutdruckmanschette unabhängig vom Blutdruck des Probanden stets

auf 200 mmHg und erreichten somit eine Ischämie (Takase et al., 2008). In folgenden Studien könnte überprüft werden, ob eine bessere Prognoseabschätzung durch Insufflation der Blutdruckmanschette auf einen suprasystolischen Wert über 50 mmHg erreicht werden kann.

Ein Ziel der Studie war die Integration in den klinischen Alltag. Aufgrund des gesundheitlichen Zustands wurde auf ein Absetzen der Dauermedikation verzichtet. In anderen Studien gehörte das Absetzen der oralen Medikation inklusive der antianginösen Medikation zum Studiendesign. In einer Studie wurde die orale Medikation inklusive der antianginösen Medikation mindestens fünf Halbwertszeiten vor Messung der FMD abgesetzt (Takase et al., 2008). Durch dieses Verfahren werden medikamentöse Einflüsse auf das Gefäßsystem ausgeschaltet. Dies erfordert aber auf der anderen Seite eine hohe Compliance durch den Patienten und eine längere Vorbereitung, wodurch die einfache Anwendung im klinischen Alltag erschwert wird.

In der Studie von Yeboah et al. hatte der Durchmesser der *A. brachialis* in der Grundlinie eine ähnliche Vorhersagekraft für kardiovaskuläre Ereignisse wie die Messung der FMD der *A. brachialis* (Yeboah et al., 2007). Folgestudien bieten die Möglichkeit zu untersuchen, ob der in Ruhe gemessene RI eine ähnliche Vorhersagekraft erreicht wie die Messung mittels der Bestimmung der endothelialen Dysfunktion (ED) nach Podhasky.

6 Zusammenfassung

Das Ziel der Bestimmung der endothelialen Dysfunktion (ED) nach Podhaisky ist die Diagnostizierung einer endothelialen Dysfunktion als Frühform der Atherosklerose. Diese Untersuchung soll vor dem Auftreten von Symptomen einer koronaren Herzerkrankung eingesetzt werden, um präventive Maßnahmen einleiten zu können. Die Bestimmung der endothelialen Dysfunktion (ED) nach Podhaisky wurde nach dem Vorbild der Messung der Flussvermittelten Vasodilatation der *A. brachialis* entwickelt. Anstelle des Durchmessers der *A. brachialis* vor und nach einer Ischämie wird bei der Bestimmung der endothelialen Dysfunktion (ED) nach Podhaisky mittels Dopplersonographie der Resistance Index an der *A. radialis* gemessen. Die Vorteile der Bestimmung der endothelialen Dysfunktion (ED) nach Podhaisky sind die Winkelunabhängigkeit des Resistance Index und die schnell zu erlernende Handhabung, was die Möglichkeit einer weitläufigen Anwendung bietet. In der vorliegenden Studie wurden 364 KHK-Patienten des Universitätsklinikums der Martin-Luther-Universität und 25 gesunde Probanden in der Vergleichsgruppe mit der Bestimmung der endothelialen Dysfunktion (ED) nach Podhaisky untersucht und in einem *Follow-up* nach einem Jahr nachverfolgt.

Beim Vergleich der Resistance Indizes zeigten die gesunden Probanden im Mittel durchgehend niedrigere Werte. Dabei ist der Unterschied des RIN signifikant. Der Ausgangswert wird in der Vergleichsgruppe früher erreicht als von KHK-Patienten (87. vs. 106. Sekunde). Anhand von Kreuztabellen wurden zunächst Schwellenwerte zur Diagnostik von KHK-Patienten ermittelt. Hierbei zeigte sich ein $RIN \geq 0,59$ mit einer Sensitivität von 79 % und dem Einschluss des Mittelwertes der Vergleichsgruppe als am besten geeigneter Parameter.

Ein weiteres Ziel der Studie war es zu überprüfen, ob sich die Bestimmung der endothelialen Dysfunktion (ED) nach Podhaisky als Prognoseparameter bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung eignet. Es wurden zwei Endpunkte definiert: ein vordefinierter Endpunkt bestehend aus (erneuter) Myokardinfarkt, kardiovaskulärer Tod und Hirninfarkt sowie die Mortalität. Der vordefinierte Endpunkt trat in 36 Fällen ein und es verstarben 35 Personen. Dabei zeigten alle RI-Parameter hohe Sensitivitätswerte. Die Spezifität fiel allerdings insgesamt sehr niedrig aus, was impliziert, dass weitere Studien mit einer größeren Anzahl von gesunden Probanden notwendig sind.

7 Literatur

Agewall S (2012) Some aspects of preventing coronary heart disease. *Angiology* 63(1): 17-23.

Agewall S, Doughty R N, Bagg W, Whalley G A, Braatvedt G, Sharpe N (2000) Comparison of ultrasound assessment of flow-mediated dilatation in the radial and brachial arteria with upper and forearm cuff position. *Clinical Physiology* 21(1): 9-14.

Akamatsu D, Sato A, Goto H, Watanabe T, Hashimoto M, Shimizo T, Sugawara H, Sato H, Nakano Y, Miura T, Zukeran T, Serizawa F, Hamada Y, Tsuchida K, Tsuji I, Satomi S (2010) Nitroglycerin-mediated vasodilatation of the brachial artery may predict long-term cardiovascular events irrespective of the presence of atherosclerotic disease. *J Atheroscler Thromb* 17(12): 1266-1274.

Al-Qaisi M, Kharbanda RK, Mittal TK, Donald AE (2008) Measurement of endothelial function and its clinical utility for cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag* 4(3): 647-652.

Alpert J S, Thygesen K, Antman E, Bassand J P (2000) Myocardial Infarction Redefined- A Consensus Document of The Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 36(3): 959-969.

Anderson T J, Charbonneau F, Title L M, Buithieu J, Rose M S, Conradson H, Hildebrand K, Fung M, Verma S, Lonn E M (2011) Microvascular function predicts cardiovascular events in primary prevention: long-term results from the Firefighters and Their Endothelium (FATE) study. *Circulation* 123(2): 163-169.

Anderson T J, Uehata A, Gerhard M D, Meredith I T, Knab S, Delagrangé D, Liebermann E H, Ganz P, Creager M A, Yeung A C, Selwyn A P (1995) Close Relation of Endothelial Function in the Human Coronary and Peripheral Circulation. *J Am Coll Cardiol* 26(5): 1235-1241.

Aquilina J, Barnett A, Thompson O, Harrington K (2000) Comprehensive analysis of uterine artery flow velocity waveforms for the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 16: 163-170.

Axtell AL, Fatemeh AG, Cooke JP (2010) Assessing Endothelial Vasodilator Function with the Endo-PAT 2000. *JoVE* 44: 1-5.

Beuscher-Willems B, Schmidt G: Farbkodierte Dopplersonographie. In: Schmidt G (Hrsg): *Kursbuch Ultraschall: Nach den Richtlinien der DEGUM und KBV*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2004, S. 308-310.

Bonetti P O, Pumper G M, Higano S T, Holmes D R, Jr, Kuvin J T, Lerman A (2004) Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. *J Am Coll Cardiol* 44(11): 2137-2141.

Brevetti G, Silvestro A, Schiano V, Chiariello M (2003) Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease: additive value of flow-mediated dilation to ankle-brachial pressure index. *Circulation* 108(17): 2093-2098.

Bruhn HD, Heerde E, Lammers M, Schreiber W: Analyse besonderer Serumproteine. In: Bruhn HD, Junker R, Schäfer H, Schreiber S (Hrsg): *LaborMedizin: Indikationen, Methodik und Laborwerte – Pathophysiologie und Klinik*. Schattauer, Stuttgart, 2011, S. 76-77.

Buck T, Breithardt O A, Faber L, Fehske W, Flachskampf F A, Franke A, Hagendorff A, Hoffmann R, Kruck I, Kücherer H, Menzel T, Pethig K, Tiemann K, Voigt J U, Weidemann F, Nixdorff U (2009) Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. *Clinical Research in Cardiology Supplements* 4(S1): 3-51.

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) (2016) Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK - Langfassung. 1.

Busse R: Kreislauf. In: Schmidt RF, Lang F, Thews G (Hrsg): *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2005, S. 637.

Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller O, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE (1992) Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 340: 1111-1115.

Chong W C, Collins P, Webb C M, De Souza A C, Pepper J R, Hayward C S, Moat N E (2006) Comparison of flow characteristics and vascular reactivity of radial artery and long saphenous vein grafts [NCT00139399]. *Journal of cardiothoracic surgery* 1: 4.

Cooke JP, Dzau VJ (1997) Nitric oxide synthase: role in the genesis of vascular disease. *Annu Rev Med* 48: 489-509.

Coretti M C, Anderson T J, Benjamin E J, Celermajer D, Charbonneau F, Creager M A, Deanfield J, Drexler H, Gerhard- Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R (2002) Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery A Report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 39(2): 257-265.

Cosentino F, Hishikawa K, Katusic ZS , Lüscher TF (1997) High Glucose Increases Nitric Oxide Synthase Expression and Superoxide Anion Generation in Human Aortic Endothelial Cells. *Circulation* 96: 25-28.

Delorme S, Debus J: Schnupperkurs Doppler-Sonographie. In: (Hrsg): Duale Reihe Sonographie. Georg Thieme Verlag, 2005, S. 224-231.

Desprès J, Moorjani S, Lupien P J, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C (1990) Regional Distribution of Body Fat, Plasma Lipoprotein and Cardiovascular Disease. *Arteriosclerosis* 10(4): 497-511.

Diehm C, Darius H, Pittrow D, Allenberg JR (2005) Knöchel-Arm-Index Ein wegweisender Risikomarker für die hausärztliche Praxis. *Dtsch Arztebl*: A2310-A2313.

Dietz R, Rauch B (2003) Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz und Kreislaufforschung (DGK). *Zeitschrift für Kardiologie* 92: 501-521.

Etsuda H, Takase B, Uehata A, Kusano H, Hamabe A, Kuhara R, Akima T, Matushima Y, Arakawa K, Satomura K, Kurita A, Ohsuzu F (1999) Morning Attenuation of Endothelium-Dependent, Flow-Mediated Dilation in Healthy Young Men: Possible Connection to Morning Peak of Cardiac Events? *Clinical cardiology* 22: 417-421.

Fath R (2012) Periphere Arterielle Verschlusskrankheit Es besteht Handlungsbedarf. *Dtsch Arztebl*.

Faulx Michael D, Wright Andrew T, Hoit Brian D (2003) Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *American Heart Journal* 145(6): 943-951.

Frick M, Neunteufl T, Schwarzacher S P, Wascher TC, Weidinger F (2002) Flussvermittelte Vasodilation (FMD) der A. brachialis: Methodik und klinischer Stellenwert. *Journal für Kardiologie* 9(10): 439-444.

Fronek A, Allison M (2008) Non-invasive assessment of endothelial activity in patients with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *VASA* 37: 137-142.

Gæde P, Vedel P, Larsen N, Jensen G V H, Parving H-H, Pedersen O (2003) Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 348(5): 383-393.

Gokce Noyan, Keaney John F, Hunter Liza M, Watkins Michael T, Nedeljkovic Zoran S, Menzoian James O, Vita Joseph A (2003) Predictive value of noninvasivelydetermined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events inpatients with peripheral vascular disease. *Journal of the American College of Cardiology* 41(10): 1769-1775.

Halcox J P J, Schenke W H, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw M A, Nour K R A, Quyyumi A A (2002) Prognostic Value of Coronary Vascular Endothelial Dysfunction. *Circulation* 106(6): 653-658.

Hamburg NM, Benjamin E J (2009) Assessment of endothelial function using digital pulse amplitude tonometry. *Trends Cardiovasc Med* 19(1): 6-11.

Hamm C W (2009) Kommentar zu den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zur Diagnose und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne ST-Strecken-Hebung (NSTEMI-ACS). *Der Kardiologe* 3(2): 81-100.

Hamm C W, Albrecht A, Bonzel T, Kelm M, Lange H, Schachinger V, Terres W, Voelker W (2008) [Diagnostic heart catheterization]. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 97(8): 475-512.

Hamm CW, Heeschen C, Falk E, Fox KAA: Acute coronary syndromes: Pathophysiology, Diagnosis and Risk Stratification. In: Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW (Hrsg): *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. Blackwell Publishing, Massachusetts Oxford Carlton, 2006, S. 333-365.

Hashimoto M, Akishita M, Eto M, Ishikawa M, Kozaki K, Toba K, Sagara Y, Taketani Y, Orimo H, Ouchi Y (1995) Modulation of Endothelium-Dependent Flow-Mediated Dilatation of the Brachial Artery by Sex and Menstrual Cycle. *Circulation* 92: 3431-3435.

Hermanson B, Omenn GS, Kronmal RA, Gersh BJ (1988) Beneficial six-year outcome of smoking cessation in older men and women with coronary artery disease. Results from the CASS registry. *N Engl J Med*(319): 1365-1369.

Herrera B, Eisenberg G, Holberndt O, Desco MM, Rábano A, García-Barreno P, Del Cañizo JF (2000) Paradoxical Effects of Temperature on Vascular Tone. *2000. Cryobiology* 41(1): 43-50.

Hofstaetter C, Dubiel M, Gudmundsson S, Marsal K (1996) Uterine artery color Doppler assisted velocimetry and perinatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 75: 612-619.

Hu R, Wang W-Q, Lau C-P, Tse H-F (2008) Gender Differences on Brachial Flow-Mediated Dilatation and Carotid Intima-media Thickness for Prediction of Spontaneous Cardiovascular Events. *Clin. Cardiol.* 31(11): 525-530.

Huck K (2004). *Kursbuch Doppler- und Duplexsonographie: Nach den Richtlinien der DEGUM und der KBV*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.

Inaba Y, Chen J A, Bergmann S R (2010) Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. *The international journal of cardiovascular imaging* 26(6): 631-640.

Katz S D, Hryniewicz K, Hriljac I, Balidemaj K, Dimayuga C, Hudaihed A, Yasskiy A (2005) Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation* 111(3): 310-314.

Kopp H, Ludwig M (2007). *Checkliste Doppler- und Duplexsonographie*. Stuttgart - New York, Georg Thieme Verlag.

Lang F, Kurtz A: Durchblutung und glomeruläre Funktion. In: Schmidt RF, Lang F, Thews G (Hrsg): *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2005, S. 671-677.

Lauer T, Kelm M: Fluss-medierte Dilatation. In: Kröger K, Gröchenig E (Hrsg): *Nicht invasive Diagnostik angiologischer Krankheitsbilder*. ABW Wissenschaftsverlag, Berlin, 2007, S. 113-120.

Leeson P, Thorne S, Donald A, Mullen M, Clarkson P, Deanfield J (1997) Non-invasive measurement of endothelial function: effect on brachial artery dilatation of graded endothelial dependent and independent stimuli. *Heart*. *Heart* 78: 22-27.

Lekakis J, Papamichael C, Vemmos C, Nanas J, Kontoyannis D, Stamatelopoulos S, Mouloupoulos S (1997) Effect of acute cigarette smoking on endothelium-dependent brachial artery dilatation in healthy individuals. *Am J Cardiol* 79(4): 529-531.

Libby P (2002) Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 420: 868-874.

Libby P, Theroux P (2005) Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 111(25): 3481-3488.

Libby Peter, Okamoto Yoshihisa, Rocha Viviane Z, Folco Eduardo (2010) Inflammation in Atherosclerosis. *Circulation Journal* 74(2): 213-220.

Lind L, Berglund L, Larsson A, Sundstrom J (2011) Endothelial function in resistance and conduit arteries and 5-year risk of cardiovascular disease. *Circulation* 123(14): 1545-1551.

Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P (1986) Paradoxical Vasoconstriction Induced by Acetylcholine in Atherosclerotic Coronary Arteries. *N Engl J Med* 315: 1046-1051.

Luft FC: Renovaskuläre Hypertonie. In: Kuhlmann U, Walb D, Böhler J, Luft FC (Hrsg): *Nephrologie: Pathophysiologie – Klinik – Nierenersatzverfahren*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2008, S. 498-499.

Lüllmann-Rauch R (2003). *Histologie Verstehen - Lernen - Nachschlagen*. Stuttgart - New York, Georg Thieme Verlag.

Lüscher T F, Barton M (1997) Biology of the Endothelium. Clin. Cardiol. 20(II): II 3- II 10.

Matsuzawa Y, Kwon T G, Lennon R J, Lerman L O, Lerman A (2015) Prognostic Value of Flow-Mediated Vasodilation in Brachial Artery and Fingertip Artery for Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of the American Heart Association 4(11).

Motoyama T, Kawano H, Kugiyama K, Hirashima O, Ohgushi M, Yoshimura M, Ogawa H, Yasue H (1997) Endothelium-dependent vasodilation in the brachial artery is impaired in smokers: effect of vitamin C. Am J Physiol 273: H1644–1650.

Radermacher J (2003) Sonographie der Nieren und Nierengefäße. Der Internist 44(11): 1413-1432.

Radermacher J (2006) Resistive index: an ideal test for renovascular disease or ischemic nephropathy? Nature clinical practice. Nephrology 2(5): 232-233.

Radermacher J, Chavan A, Bleck J, Vitzthum A, Stoess B, Gebel M J, Galanski M, Koch K M, Haller H (2001) Use of Doppler Ultrasonography to Predict the Outcome Therapy for Renal-Artery Stenosis. N Engl J Med 344(6): 410-417.

Ras R T, Streppel M T, Draijer R, Zock P L (2013) Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: a systematic review with meta-analysis. International journal of cardiology 168(1): 344-351.

Riede UN, Drexler H, Ihling C, Kaiserling E, Müntefering H: Kardiovaskuläres System. In: Riede UN, Werner M, Schäfer HE (Hrsg): Allgemeine und spezielle Pathologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2004, S. 423-428.

Rivolta R, Maggi A, Cazzaniga M, Castagnone D, Panzeri A, Solenghi D, Lorenzano E, Di Palo F Q, Salerno F (1998) Reduction of Renal Cortical Blood Flow Assessed by Doppler in Cirrhotic Patients With Refractory Ascites. Hepatology 28: 1235-1240.

Robel-Tillig E: Dopplersonographie. In: Jorch G, Hübler A (Hrsg): Neonatologie: Die Medizin des Früh- und Reifgeborenen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2010, S. 461-462.

Robert Koch-Institut (Hrsg), Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2012". Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes., Berlin, 2014, S. 72

Robertson D, Wade D, Workman D, Woosley R L, OATES D A (1981) Tolerance to the Humoral and Hemodynamic Effects of Caffeine in Man. J. Clin. Invest 67: 1111-1117.

Ross R (1999) Atherosclerosis-An Inflammatory Disease. *New Engl J Med* 340(2): 115-126.

Rossi R, Nuzzo A, Origliani G, Modena M G (2008) Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in post-menopausal women. *J Am Coll Cardiol* 51(10): 997-1002.

Schroeder S, Enderle M D, Ossen R, Meisner C, Baumbach A, Pfohl M, Herdeg C, Oberhoff M, Haering H U, Karsch K R (1999) Noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilation as a screening test for coronary artery disease: Pilot study to assess the predictive value in comparison with angina pectoris, exercise electrocardiography, and myocardial perfusion imaging. *Am Heart J* 138:731-9. *American Heart Journal* 138(4): 731-739.

Schüler R (1998). *Apparative Gefäßdiagnostik Untersuchungsmethoden und deren Anwendung*. Ilmenau, ISLE Verlag.

Shechter M, Matetzky S, Arad M, Feinberg M S, Freimark D (2009) Vascular endothelial function predicts mortality risk in patients with advanced ischaemic chronic heart failure. *European journal of heart failure* 11(6): 588-593.

Shiode N, Morishima N, Nakayama K, Yamagata T, Matsuura H, Kajiyama G (1996) Flow-Mediated Vasodilatation of Human Epicardial Coronary Arteries: Effect of Inhibition of Nitric Oxide Synthesis. *JACC* 27:304-10

J Am Coll Cardiol 27(2): 304-310.

Silbernagel S: Menge ist Volumen mal Konzentration: die Clearance. In: Klinker R, Pape HC, Silbernagel S (Hrsg): *Physiologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 2005, S. 329-331.

Sohn C, AS Krapfl-Gast, Schiesser M: Dopplersonographie in der Geburtshilfe. In: Sohn C, AS Krapfl-Gast, Schiesser M (Hrsg): *Checkliste Sonographie in Gynäkologie und Geburtshilfe*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2001, S. 153-157.

Statistisches Bundesamt (Hrsg), *Gesundheit Todesursachen in Deutschland 2014*, Wiesbaden, 2016, S. 3-4

Steiner H: Schwangerschaftsinduzierte Hypertonie und Präeklampsie. In: Steiner H, Schneider KTM (Hrsg): *Dopplersonographie in Geburtshilfe und Gynäkologie: Leitfaden für die Praxis*. Springer Medizin Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2008, S. 86-89.

Stoner L, Sabatier M J (2012) Use of Ultrasound for Non-Invasive Assessment of Flow-Mediated Dilation. *J Atheroscler Thromb* 18:000-000. 19(5): 407-421.

Suzuki T, Hirata K, Elkind M S, Jin Z, Rundek T, Miyake Y, Boden-Albala B, Di Tullio M R, Sacco R, Homma S (2008) Metabolic syndrome, endothelial dysfunction, and risk of cardiovascular events: the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Am Heart J* 156(2): 405-410.

Takase B, Matsushima Y, Uehata A, Ishihara M, Kurita A (2008) Endothelial dysfunction, carotid artery plaque burden, and conventional exercise-induced myocardial ischemia as predictors of coronary artery disease prognosis. *Cardiovascular ultrasound* 6: 61.

Takase B, Uehata A, Akima T, Nagai T, Nishioka T, Hamabe A, Satomura K, Ohsuzu F, Kurita A (1998) Endothelium-Dependent Flow-Mediated Vasodilatation in Coronary and Brachial Arteries in Suspected Coronary Artery Disease. *The American Journal of Cardiology* 82: 1535-1539.

Ter Avest E, Holewijn S, Stalenhoef AFN, De Graaf J (2005) Variation in non-invasive measurements of vascular function in healthy volunteers during daytime. *Clinical Science* 108: 425-431.

Van den Hoogen P C W, Feskens E J M, Nagelkerke N J D, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D (2000) The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. *N Engl J Med* 342(1): 1-8.

Van Domburg RT, Meeter K, Van Berkel DFM, Veldkamp RF, Van Herwerden LA, Bogers AJJC (2000) Smoking cessation reduces mortality after coronary artery bypass surgery: a 20-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 36(3): 878-883.

Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD (1997) Effect of a single high-fat meal on endothelial function in healthy subjects. *Am J Cardiol* 79: 350-354.

Yeboah J, Crouse J R, Hsu F C, Burke G L, Herrington D M (2007) Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 115(18): 2390-2397.

Yeboah J, Folsom A R, Burke G L, Johnson C, Polak J F, Post W, Lima J A, Crouse J R, Herrington D M (2009) Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation* 120(6): 502-509.

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L, Investigators INTERHEART Study (2004) Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 364(9438): 937-952.

8 Thesen

1. Die endotheliale Dysfunktion ist eine Vorstufe der Atherosklerose und erlaubt somit die Früherkennung einer koronaren Herzerkrankung (KHK).
2. Für die rechtzeitige Einleitung präventiver Maßnahmen ist es wichtig, ein geeignetes nicht-invasives Diagnoseverfahren zu etablieren.
3. Die Bestimmung flussabhängiger Kaliberschwankungen (FMD) der *A. brachialis* mittels Dopplersonographie ist die am häufigsten genutzte Methode zur Ermittlung der endothelialen Dysfunktion (ED).
4. Die Bestimmung des Resistance Index der *A. radialis* erlaubt winkel- und untersucherunabhängig eine Quantifizierung von Strömungsverhältnissen in Blutgefäßen (Bestimmung der ED nach Podhasky) und scheint damit einer Kalibermessung der *A. brachialis* überlegen.
5. Der mit dieser Methode gemessene Resistance Index und die davon abgeleiteten Parameter (RI-Vorher, RI-Nachher, RI-Differenz, RI-Prozent und Ausgangswert erreicht) unterscheiden sich bei Patienten mit KHK zum Teil signifikant von denen gesunder Probanden.
6. Die zur Beschreibung der Ergebnisse definierten Parameter des Resistance Index (RIV, RIN, RID, RIP und AWE) weisen eine gute Sensitivität auf.
7. Der RI-Nachher (RIN) erweist sich als geeignetster Parameter zur Diagnostik der Patienten mit KHK, da er eine hohe Sensitivität unter den RI-Parametern erreicht und oberhalb des Mittelwertes der Vergleichsgruppe liegt.
8. Die Anwendung der RI-Parameter als Prognoseparameter erlaubt eine Vorhersage kardialer Ereignisse mit hoher Sensitivität.
9. Die Spezifität der genannten Parameter erweist sich als gering. Für die Etablierung der Methode in den klinischen Alltag wäre die Festlegung von genaueren Grenzwerten durch multizentrische Studien mit einem größeren Anteil gefäßgesunder Probanden möglicherweise hilfreich.
10. Die Messung des RI zur Einschätzung einer ED erweitert die Verfahren zur Früherkennung einer KHK und bietet perspektivisch die Möglichkeit zur frühen Prävention, wenn sich diese Daten für ein breiteres Kollektiv bestätigen lassen.

TABELLARISCHER LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name	Bräuer, geb. Umlauf
Vorname	Diana
Geburtsdatum	04.10.1986
Geburtsort	Meerane
Familienstand	verheiratet, eine Tochter

Schul Ausbildung

August 1993 – Juli 1997	Grundschule Bräunsdorf
August 1997 – Oktober 1999	Albert-Schweizer-Gymnasium Limbach-Oberfrohna
Oktober 1999 – Juli 2005	Europäisches Gymnasium Waldenburg

Medizin studium

	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Oktober 2005 – September 2007	Vorklinischer Abschnitt 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung 2007
Oktober 2007 – November 2011	Klinischer Abschnitt 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung 2011

Promotionsstudium

	Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Dezember 2011 – März 2014	Fortsetzung der Arbeiten zur Dissertation

Anstellung

Dezember 2012 – September 2015	Beginn der Weiterbildung zur Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin am Klinikum Leer
September 2015 – Januar 2017	Mutterschutz und Elternzeit
Januar 2017 bis heute	Fortsetzung der Weiterbildung zur Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin am Klinikum Oldenburg

SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG UND

ERKLÄRUNG ÜBER BISHERIGE PROMOTIONSVERSUCHE

Ich erkläre hiermit, dass ich die Untersuchung der Probanden mittels der Bestimmung der endothelialen Dysfunktion (ED) nach Podhaisky selbstständig durchgeführt habe. Die vorliegende Dissertation habe ich selbstständig verfasst. Die von mir wortwörtlich oder sinngemäß übernommenen Textstellen wurden als solche gekennzeichnet und die Quellen wurden angegeben. Ich habe keine anderen als die von mir aufgeführten Hilfsmittel und Quellen verwendet.

Ich versichere hiermit, dass ich mich bisher um keinen Doktorgrad beworben habe. Die vorliegende Arbeit stellt meinen ersten Promotionsversuch dar. Weiterhin versichere ich, dass die vorliegende Arbeit an keiner anderen Universität zur Erlangung des akademischen Grades vorgelegt wurde.

Diana Bräuer

Oldenburg, 16.08.2018

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich, bei all denen bedanken, die zum Entstehen und Gelingen der Arbeit beigetragen habe.

An dieser Stelle danke ich Herrn Professor emer. Dr. med. Karl Werdan und Herrn PD Dr. med. Michel Noutsias, dass sie es ermöglicht haben, diese Arbeit an ihrer Klinik zu erstellen.

Ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn apl. Prof. Dr. med. habil. Axel Schlitt für die Bereitstellung des Dissertationsthemas und seine Unterstützung in wissenschaftlichen Belangen. Ich danke ihm für die hilfreichen Ratschläge, kritische Durchsicht des Manuskripts und das entgegengebrachte Vertrauen.

Herr Prof. emer. Dr. med. Hubert Podhaisky entwickelte die vorgestellte Methode zur Bestimmung der Endothelialen Dysfunktion. Ich danke ihm deshalb für das Ermöglichen dieser wissenschaftlichen Arbeit, für die Einarbeitung in die Dopplersonographie, die wissenschaftlichen Anregungen und die Bereitstellung des Dopplergerätes.

Für die hilfreiche Unterstützung bei der statistischen Auswertung danke ich Herrn apl. Prof. Dr. rer. nat. Wienke.

Frau Manuela Schlitt danke ich für Ihre Unterstützung bei der Organisation und Datenverarbeitung.

Für die gute und konstruktive Zusammenarbeit bedanke ich mich bei meinen Kommilitonen Frau Dr. med. Peggy Günthner, Herrn Florian Höpfner und Frau Dr. med. Marrit Jacob.

Meinen Eltern Angela und Karsten Umlauf sowie meinen Großeltern Inge und Arndt Lohse danke ich, dass sie mir dieses Studium ermöglicht haben und mich über die gesamte Zeit liebevoll begleitet und unterstützt haben. Zu guter Letzt bedanke ich mich bei meinem Ehemann Dr. med. Richard Bräuer für seine Geduld, Motivation und Verständnis für meine Arbeit.