

Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. B. E. Strauer

**Funktionelle und morphologische Veränderungen der Gefäßwand bei
Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität

Düsseldorf

vorgelegt von

Michael Boos

2005

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-
Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab

Dekan

Referent: Prof. Dr. Kelm

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Mödder

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Arteriosklerose und Veränderungen der arteriellen Gefäßwand	7
1.2	Diagnostik früher arteriosklerotischer Veränderungen der Gefäßwand.....	7
2	Methoden	10
2.1	Studienkollektiv.....	10
2.2	Duplexsonographische Bestimmung funktioneller Eigenschaften der Gefäßwand peripherer Leitungsarterien	11
2.3	Duplexsonographische Bestimmung mechanischer Eigenschaften der Gefäßwand peripherer Leitungsarterien.....	14
2.4	Duplexsonographische Bestimmung struktureller Indices der Gefäßwand peripherer Leitungsarterien	19
2.5	Untersuchungsprotokoll	21
2.6	Mathematisch-statistische Methoden	22
3	Ergebnisse	23
3.1	Studienkollektiv.....	23
3.2	Validierung der digitalen, duplexsonographischen Messung mechanischer und morphologischer Eigenschaften der Gefäßwand.....	23
3.2.1	Vaskuläre Compliance.....	24
3.2.2	Intima-Media-Dicke.....	25
3.3	Funktionelle und strukturelle Veränderungen peripherer Leitungsarterien bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren.....	26
3.3.1	Endothel-abhängige Dilatation peripherer Leitungsarterien	26
3.3.2	Mechanische Eigenschaften der Gefäßwand	28
3.3.3	Strukturelle Eigenschaften der Gefäßwand	30
3.4	Beziehung zwischen funktionellen und strukturellen Veränderungen peripherer Leitungsarterien bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren	31
3.4.1	Beziehung zwischen Intima-Media-Dicke und vaskulärer Compliance	31
3.4.2	Beziehung zwischen Intima-Media-Dicke und endothelialer Dysfunktion.....	32
3.5	Intima-Media-Dicke als morphologischer Marker der endothelialen Dysfunktion	34

4	Diskussion	35
4.1	Methodenkritik der duplexsonographischen Messung.....	37
4.1.1	Messung der endothelialen Dysfunktion.....	37
4.1.2	Messung der vaskulären Compliance.....	40
4.1.3	Messung der Intima-Media-Dicke	47
4.2	Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die Endothel-abhängige Dilatation peripherer Leitungsarterien	51
4.3	Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die vaskuläre Compliance.....	54
4.4	Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die Intima-Media-Dicke peripherer Leitungsarterien	56
4.5	Diagnostische Erfassung struktureller und funktioneller Veränderungen bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren.....	57
4.6	Klinische Bedeutung und Ausblick.....	60
5	Zusammenfassung	62
6	Literaturverzeichnis	63

Liste der Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ADA	American Diabetes Association
AHA	American Heart Association
BMP	Bitmap
Dd	diastolischer Diameter
Ds	systolischer Diameter
EKG	Elektrokardiogramm
eNOS	endotheliale NO-Synthase
FDC	Fractional Diameter Change (relative Diameteränderung)
FMD	Flow Mediated Dilatation (flussvermittelte Dilatation)
GTN	Glyzeroltrinitrat
IMT	Intima Media Thickness (Intima-Media-Dicke)
JNC	Joint National Committee
MOD	Magneto Optical Disc
MW	Mittelwert
NHLBI	National Heart, Lung and Blood Institute
NO	Stickstoffmonoxid
n.s.	nicht signifikant
O ₂	Sauerstoff
O ₂ ^{·-}	Superoxidanion
ONOO ⁻	Peroxynitrit
Pixel	Bildpunkt
Pd	diastolischer Blutdruck
Ps	systolischer Blutdruck
PW-Doppler	Pulsed Wave-Doppler
PWV	Pulse Wave Velocity (Pulswellengeschwindigkeit)
RF	Risikofaktoren
SD	Standard Deviation (Standartabweichung)
SE	Standard Error (Standartfehler)
Tab.	Tabelle
TIF	Taggered Image Format
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)

1 Einleitung

Herz-Kreislauf-Krankheiten stellen die häufigste Todesursache in Europa, Nordamerika und Asien dar^{1:2}. Im Jahr 1999 verstarben in Deutschland 406122 Menschen an Erkrankungen des Herzkreislaufsystems, 76961 davon allein an einem Herzinfarkt und 85755 an Erkrankungen der Hirngefäße (statistisches Bundesamt). Kardiovaskuläre Erkrankungen haben im Jahr 1994 insgesamt 42,6 Mrd. DM an direkten Kosten für stationäre und ambulante Behandlungen sowie für Gesundheitsgüter verursacht. Hinzu kamen durchschnittlich 29,9 Mrd. DM an indirekten Krankheitskosten durch Arbeitsunfähigkeit, Invalidität und vorzeitigen Tod von Erwerbstätigen (Gesundheitsbericht für Deutschland 1998).

Die meisten kardiovaskulären Erkrankungen entstehen auf dem Boden arteriosklerotisch veränderter Gefäße, so sind bis zu 50% der kardiovaskulären Todesfälle Folge einer koronaren Herzkrankheit. Pathophysiologische Veränderungen des Gefäßendothels scheinen dabei eine zentrale Rolle sowohl bei der Entstehung, als auch dem Fortschreiten einer Arteriosklerose zu spielen^{3:4}. Durch die Synthese von Stickstoffmonoxid (NO) beeinflusst das Endothel den Bedarfs-gerechten Tonus der Gefäßwand⁵, moduliert antithrombotische und antiadhäsive Eigenschaften der Gefäßwand, beeinflusst die Architektur und die Permeabilität, und spielt eine wichtige Rolle in der Entstehung vaskulär-inflammatorischer Prozesse⁴. Störungen dieser wesentlichen Endothelfunktionen werden unter dem Oberbegriff Endotheliale Dysfunktion zusammengefasst. Neben funktionellen Veränderungen spielen auch strukturelle und physiko-mechanische Veränderungen in Form von Wandverdickungen und Elastizitätsverlust arterieller Gefäße eine wichtige Rolle in der Frühphase der Entstehung einer Arteriosklerose, und haben prognostische Bedeutung in der Entstehung symptomatischer Arteriosklerosestadien^{6:7}. Neuere klinische Befunde deuten darauf hin, dass diese Frühstadien, eine endotheliale Dysfunktion sowie eine erniedrigte Elastizität der Gefäßwand und das Fortschreiten struktureller Gefäßwandverdickungen, therapeutisch rückführbar sein können⁸⁻¹⁰. Somit kommt der Früherkennung der Arteriosklerose eine große sozioökonomische Bedeutung zu. In diesem Zusammenhang kann neben den etablierten Verfahren wie der Erfassung kardiovaskulärer Risikofaktoren, Belastungs-EKG, Myokardszintigraphie und Koronarangiographie eine einfach anwendbare Screening-Untersuchung möglicherweise einen Beitrag in der Früherkennung und Behandlung der Arteriosklerose leisten, bevor sich diese durch Ereignisse wie pAVK, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Tod manifestiert. Die erwartete Bedeutung einer solchen Screening-Untersuchung sollte sein, anhand des Ausprägungsgrades funktioneller, struktureller und physikomechanischer Veränderungen der Gefäßwand einfach und schnell Verlaufsbeobachtungen und Beurteilungen der Prognose und möglicher Therapieinterventionen für den Klinikalltag zu ermöglichen¹¹.

1.1 Arteriosklerose und Veränderungen der arteriellen Gefäßwand

Eine Störung der endothelialen Funktion und damit der Integrität der Gefäßwand wird ebenso als frühes Schlüsselereignis in der Entwicklung der Arteriosklerose angesehen wie strukturelle Verdickungen der Gefäßwand³ und eine Reduktion der Elastizität großer Leitungsarterien im Sinne physikomechanischer Veränderungen¹². Die Arteriosklerose ist eine chronisch progressive Erkrankung aller Arterien. Formalpathologisch handelt es sich um eine entzündliche Erkrankung mit Makrophagen- und Lymphozyteninfiltraten in der Gefäßintima³. Bereits im Kindesalter sind vereinzelt Makrophagenansammlungen mit intrazellulären Fettablagerungen in der Intima nachweisbar¹³. Im weiteren Verlauf entstehen zusätzlich extrazelluläre Fettablagerungen sowie regressive Veränderungen mit einem bindegewebigen Umbau und Verkalkungen, welche als fortgeschrittene Läsionen oder Plaques bezeichnet werden¹⁴. Diese können entweder zu einer hämodynamisch relevanten Stenosierung des Gefäßes führen oder durch ein apositionelles Thrombenwachstum auf dem Boden eines rupturierten Plaques akute ischämische Ereignisse im Sinne eines kompletten Gefäßverschlusses hervorrufen^{15;16}.

Die Ätiologie der Arteriosklerose war lange Zeit unklar. Mit ersten Ergebnissen der Framingham-Studie wurde 1961 das Konzept der kardiovaskulären Risikofaktoren etabliert¹⁷. Aufgrund empirisch erhobener Daten schien der arteriellen Hypertonie, der Hypercholesterinämie, dem Rauchen und dem Diabetes mellitus eine wichtige Rolle in der Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit, dem Herzinfarkt und dem Schlaganfall zuzukommen¹⁸. Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren über Veränderungen der Endothelfunktion^{15;16}, der Gefäßwanddicke³ und physikomechanischer Veränderungen¹² die Entwicklung und Progression einer Arteriosklerose begünstigen. Die diagnostische Erfassung dieser Veränderungen in einer einzigen Screening-Untersuchung kann neben den etablierten Verfahren einen Beitrag zur individualspezifischen Risikostratifizierung bei der Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit leisten. Eine solche aussagekräftige Screening-Untersuchung zur Erfassung früher Krankheitsstadien der Arteriosklerose ist bis dato nicht existent.

1.2 Diagnostik früher arteriosklerotischer Veränderungen der Gefäßwand

Lange bevor hämodynamisch relevante Einengungen in Form von Plaques im arteriellen Gefäßsystem entstehen, sind funktionelle Einschränkungen der Endothel-abhängigen Vasodilatation bei Personen mit kardiovaskulären Risikofaktoren nachweisbar¹⁹. Ebenso kommt es in diesem Stadium sowohl zu strukturellen Verdickungen der Gefäßwand, welche das Gefäßlumen zunächst jedoch nicht einengen, als auch zu einer Reduktion der Gefäßwand-Elastizität, der sog. Compliance.

In Bezug auf die endotheliale Dysfunktion stellt die Bestimmung der Endothel-abhängigen Dilatation peripherer Leitungsarterien (und Widerstandsarterien) eine zentrale Säule in der Diagnostik dar²⁰. Zur Bestimmung der Endothel-abhängigen Dilatation stehen eine Vielzahl von Untersuchungsverfahren zur Verfügung. Als Goldstandard gilt in diesem Zusammenhang die durch intraarterielle Gabe von Azetylcholin induzierte Vasodilatation^{21;22}. Ein etabliertes nicht-invasives Verfahren zur Früherkennung²³ einer endothelialen Dysfunktion und Risikostratifizierung bei Personen mit koronarer Herzkrankheit²⁴ stellt die Quantifizierung der Fluß-abhängigen Dilatation (FMD = Flow Mediated Dilatation) der Arteria brachialis mittels hochauflösendem Ultraschall dar. Hierbei wird die Stimulation der NO-Synthese durch die Provokation von Scherkräften an der Gefäßwand gesteigert, wodurch es zu einer NO-vermittelten, Endothel-abhängigen Vasodilatation kommt.

Wie die endotheliale Dysfunktion kann auch die Dicke der Gefäßwand mittels hochauflösendem Ultraschall bestimmt werden. Durch unterschiedliche Impedanzen der Gefäßwandschichten Intima und Media von umliegenden Strukturen im Ultraschallbild sind diese beiden Wandschichten (IMT = Intima-Media-Dicke) sonographisch eindeutig von der Umgebung abgrenzbar²⁵.

Die arterielle Compliance als physiko-mechanische Komponente ist ein Ausdruck für die Elastisch-dynamischen Eigenschaften der großen Leitungsarterien. Zu deren Quantifizierung sind eine Vielzahl von Untersuchungsmethoden beschrieben, wobei bisher kein Goldstandard existiert. Sie kann entweder durch Analyse der arteriellen Pulswelle²⁶ oder durch die Messung der pulsatilen Änderung des Gefäßdurchmessers mittels Ultraschall bestimmt werden. Somit sind die Parameter Endothel-abhängige Dilatation, Intima-Media-Dicke und arterielle Compliance direkte sonographische Marker der im Vorfeld der Arteriosklerose entstehenden funktionellen, strukturellen und physiko-mechanischen Veränderungen.

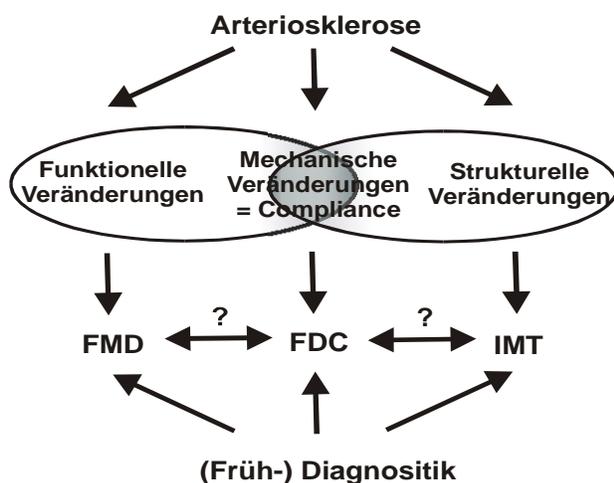


Abbildung 1

Veränderungen der arteriellen Gefäßwand im Verlauf der Arteriosklerose. Diese kann man physiologisch unterteilen in funktionelle, strukturelle und physiko-mechanische Eigenschaften. Darunter sind die diese Veränderungen repräsentierenden sonographischen Parameter FMD (=Flow Mediated Dilatation), FDC (=Fractional Diameter Change) und IMT (=Intima-Media Thickness) aufgelistet, deren Quantifizierung möglicherweise einen Beitrag zur Frühdiagnostik und Risikostratifizierung leisten kann.

Bisher stand im Mittelpunkt klinischer Studien vorrangig jeweils einer dieser frühen Marker arteriosklerotischer Veränderungen der Gefäßwand, entweder die endotheliale Dysfunktion oder strukturelle oder physiko-mechanische Veränderungen. Begründet werden konnte dies u.a. dadurch, dass die einzelnen Parameter in unterschiedlichen Gefäßbetten untersucht wurden^{27;28}. Zum einen mussten dafür jeweils separate Untersuchungen durchgeführt werden, was sowohl einen erheblichen zeitlichen als auch den technischen Aufwand bedeutete. Zum anderen bestand immer eine mögliche systematische Fehlerquelle beim Vergleich dieser Parameter, die in anatomisch unterschiedlich aufgebauten Gefäßbetten bestimmt wurden. Trotz des potentiell großen epidemiologischen Nutzens der Früherkennung dieser drei Parameter wurde bislang keines der genannten Verfahren in die Routinediagnostik eingesetzt. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, eine einfach anwendbare nicht-invasive und kostengünstige Untersuchungsmethode zu entwickeln, mit der möglicherweise umfassend frühe arteriosklerotische Veränderungen peripherer Leitungsarterien hochsensitiv erfasst werden können. Daher wird folgende Hypothese aufgestellt:

Die simultane Erfassung sowohl funktioneller als auch struktureller und physiko-mechanischer Veränderungen der arteriellen Gefäßwand mittels hochauflösendem Ultraschall kann als Screening-Untersuchung zur Früherkennung der Arteriosklerose beitragen.

Zur Überprüfung dieser Hypothese wurde der Grad einer endothelialen Dysfunktion mit Hilfe eines etablierten nicht-invasiven Verfahrens (FMD) bestimmt. Auf dieser Basis wurde in einem ersten Schritt ein Verfahren entwickelt, mit dem erstmalig zusätzlich simultan auch die Dicke der arteriellen Gefäßwand (IMT) und die pulsatile Änderung des Gefäßdurchmessers (FDC) in der Arteria brachialis quantifiziert werden konnte. In einem zweiten Schritt wurden diese drei Parameter bei Personen mit kardiovaskulären Risikofaktoren sowohl in elastischen als auch in muskulären Arterien bestimmt. Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit galten daher der Klärung der folgenden drei Fragen:

1. Ist es technisch möglich simultan an der Arteria brachialis eine endotheliale Dysfunktion sowie strukturelle und physiko-mechanische Veränderungen hochsensitiv zu erfassen?
2. Ist bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren die IMT arterieller Gefäßwände in anatomisch unterschiedlich aufgebauten Arterien im gleichen Ausmaß verdickt?
3. Besteht bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der endothelialen Dysfunktion, der arteriellen Compliance und der Gefäßwanddicke sowohl in elastischen als auch in muskulären Leitungsarterien?

2 Methoden

Allen Probanden wurde nach schriftlicher Einwilligung in die Studienteilnahme Blut zur Bestimmung des Routinelabors entnommen. Sonographisch erfolgte die Bestimmung von drei Parametern zur nicht-invasiven Quantifizierung funktioneller, struktureller und physiko-mechanischer Eigenschaften peripherer Leitungsarterien. Als funktionelle Komponente wurden die endothel-abhängige Dilatation (flow mediated dilatation, FMD) und die Endothel-unabhängige Dilatation (durch Gabe von Glyceroltrinitrat, GTN) bestimmt, als struktureller Parameter diente die Dicke der Tunica intima und Tunica media (intima media thickness, IMT). Als dritter Parameter wurde die vaskuläre Compliance bestimmt, welche sowohl durch funktionelle als auch aus strukturelle Einflussfaktoren beeinflusst wird. Alle Parameter wurden in der Arteria brachialis und der Arteria carotis communis vergleichend quantifiziert.

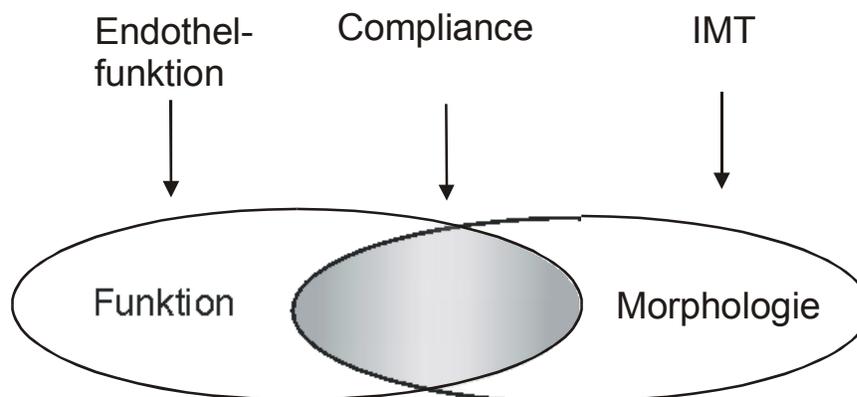


Abbildung 2

Schematische Einteilung der komplexen Veränderungen der arteriellen Gefäßwand im Verlauf der Arteriosklerose in: Endothelfunktion als funktionellen, IMT als strukturellen Parameter und Compliance, welche durch funktionelle und strukturelle Faktoren der Gefäßwand beeinflusst wird

Die Genehmigung des Studienprotokolls erfolgte durch die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Votum Prof. Dr. med. M. Kelm).

2.1 Studienkollektiv

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden Normalpersonen (n=20) und Personen mit 3 oder 4 kardiovaskulären Risikofaktoren (n=21) untersucht. Zur Klassifizierung des Risikoprofils wurden sowohl anamnestische Angaben, als auch die klinische Untersuchung und laborchemische Parameter herangezogen. Bei jedem Probanden wurde nach der Anamneseerhebung eine internistische

Untersuchung, ein Ruhe- und Belastungs-EKG und drei nicht-invasive Blutdruckmessungen an 3 unterschiedlichen Tagen durchgeführt. Die Bestimmung des Routinelabor umfasste Blutbild, Natrium, Kalium, Harnsäure, Gesamtcholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin, Triglyzeride und Glukose.

Sämtliche Studienteilnehmer wurden aus dem Patientengut der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik B des Universitätsklinikums Düsseldorf rekrutiert.

Als Risikofaktoren erster Ordnung wurden die arterielle Hypertonie, der Diabetes mellitus, ein Nikotinabusus und eine Hypercholesterinämie gewertet. Eine arterielle Hypertonie wurde anhand der JNC-Kriterien²⁹ bzw. der WHO-Richtlinien³⁰ diagnostiziert, wenn arterielle Blutdrücke $>140/>90$ mmHg bei drei Messungen an 3 separaten Tagen gemessen wurden oder bereits eine antihypertensive Therapie bestand. Ein Diabetes mellitus wurde nach den Richtlinien der WHO³¹ und ADA³² diagnostiziert, wenn bei Messungen an zwei unterschiedlichen Tagen die Plasmaglukosespiegel nüchtern >126 mg/dl gemessen wurde, ein oraler Glukosetoleranztest mit 2 Stunden-Werten von >200 mg/dl oder zu einem beliebigen Zeitpunkt eine Diabetessymptomatik in Kombination mit Plasmaglukosewerten von >200 mg/dl bestanden. Ebenfalls wurden Personen, die bereits mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt wurden, als Diabetiker klassifiziert. In Anlehnung an die Richtlinien der AHA und des NHLBI wurde eine Hypercholesterinämie definiert als Vorliegen eines Gesamtcholesterins >240 mg/dl, eines LDL-Cholesterins >160 mg/dl, eines HDL-Cholesterins <35 mg/dl (NCEP ATPIII³³) oder einer bestehenden cholesterinsenkenden Therapie. Als Raucher wurden diejenigen klassifiziert, die jemals täglich mindestens 20 Zigaretten über >1 Jahr (1 Packungsjahr) geraucht hatten³⁴.

2.2 Duplexsonographische Bestimmung funktioneller Eigenschaften der Gefäßwand peripherer Leitungsarterien

Um funktionelle Veränderungen in der Gefäßwand zu bestimmen, wurden duplexsonographische Untersuchungen der Fluss-vermittelten, Endothel-abhängigen Dilatation durchgeführt. Das Prinzip dieses Untersuchungsverfahrens ist die Bestimmung der Diameterzunahme der Arteria brachialis nach einer physiologischen Stimulation der endothelialen NO-Synthese durch einen gesteigerten Blutvolumenfluss^{35 36}. Hierzu wurde der Durchmesser der Arteria brachialis im Bereich der Ellenbeuge unter Ruhebedingungen und im Anschluss an eine reaktive Hyperämie des distalen Versorgungsgebietes der Arterie bestimmt. Die Diametermessungen erfolgten nicht-invasiv mit Hilfe eines hochauflösenden Ultraschalls. Induziert wurde die reaktive Hyperämie durch 5minütige Insufflation einer am proximalen Unterarm platzierten Blutdruckmanschette. Aus der ischämischen

Vasodilatation der Widerstandsgefäße im Endstromgebiet resultiert eine Steigerung des Blutvolumenflusses im Bereich der zuführenden proximalen Leitungsarterie, der Arteria brachialis. Diese Flusssteigerung geht mit einer Steigerung der an der Gefäßwand ansetzenden Schubspannung einher, welche über eine vermehrte Freisetzung endothelialen Stickstoffmonoxids zu einer Dilatation der Arteria brachialis führt. Diese Fluss-vermittelte Vasodilatation erreicht etwa 75s nach Beendigung der Ischämie ihr Maximum.

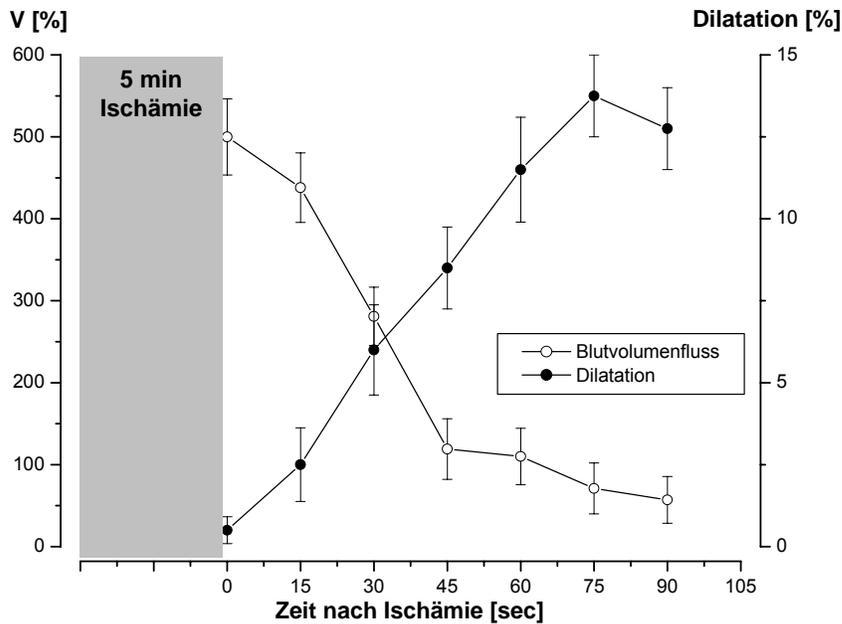


Abbildung 3

Zeitliche Abfolge der relativen Zunahme des Blutvolumenflusses (V; linke Achse) und des Diameters der Arteria brachialis (Dilatation; rechte Achse) nach 5 minütiger Ischämie des Unterarms bei gesunden Normalprobanden. (eigene Voruntersuchungen; n=5; MW±SE)

Prinzipiell kann einer verminderten FMD, neben einer reduzierten NO-Synthese des Endothels, auch ein vermindertes Ansprechen der glatten Gefäßmuskulatur auf NO oder ein vermehrter NO-Abbau zu Grunde liegen. Deshalb wurde in einem zweiten Schritt die Endothel-unabhängige Dilatation nach Gabe von 400µg Glyzeroltrinitrat (GTN) quantifiziert. In Voruntersuchungen konnte gezeigt werden, dass GTN zu keiner signifikanten Steigerung des Blutvolumenflusses in der Arteria brachialis führt und die Wirkung nicht Fluss-vermittelt ist. Die maximale Dilatation wurde nach 4 Minuten bestimmt³⁷.

Sowohl die Endothel-abhängige als auch die Endothel-unabhängige Dilatation wurden als prozentuale Zunahme des Diameters in Relation zum Ruhediameter angegeben.

Die Bestimmung des Durchmessers der Arteria brachialis im Bereich der Ellenbeuge erfolgte anhand von Längsschnittaufnahmen. Diese wurden mit Hilfe eines hochauflösenden 13MHz Linear Array Schallkopfes (Agilent, Sonos 5500, USA) aufgezeichnet. Die Vermessungen des Arterienradius erfolgten EKG gesteuert am Ende der Diastole (R-Zacke). Als Eckpunkte der Diametermessungen diente die M-Linie (Abb. 4). Diese echoarme M-Linie entspricht anatomisch dem

Übergang von Adventitia zu Media. Hierzu wurde die Distanz zwischen der schallkopfnahen M-Linie und der schallkopffernen M-Linie im rechten Winkel zur Gefäßachse bestimmt³⁷.

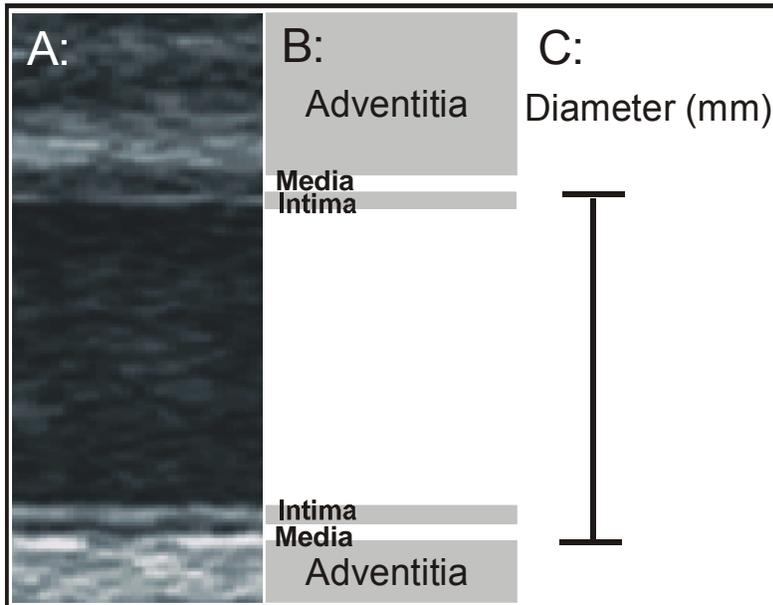


Abbildung 4

Schematische Gegenüberstellung des Ultraschallechos der A. brachialis und des anatomischen Korrelates der wandbildenden Strukturen (Modifiziert nach Wendelhag⁵⁹).

A: Sonographische Darstellung der Arteria brachialis. Die M-Linie stellt sich echoarm dar.

B: Anatomisches Korrelat der echo-bildenden Strukturen.

C: Den Diameternmessungen wurde die Strecke von der schallkopfnahen zur schallkopffernen M-Linie zu Grunde gelegt.

Zur Vermessung des Arterienmessers mittels einer zuvor in Zusammenarbeit mit Prof. M. Sonka (Iowa City, The University of Iowa, Dept. of Electrical and Computer Engineering, IA, USA) entwickelten Auswertungssoftware wurde jeweils eine Bildschleife aufgenommen und digital gespeichert. Jede Bildschleife setzte sich aus ca. 100 – 180 Einzelbildern zusammen, und umfasste dadurch 5 – 6 Herzzyklen. Das kontinuierlich mitlaufende EKG wurde immer mit aufgezeichnet, um die R-Zacken getriggerte Vermessung des Arterienmessers zu ermöglichen.

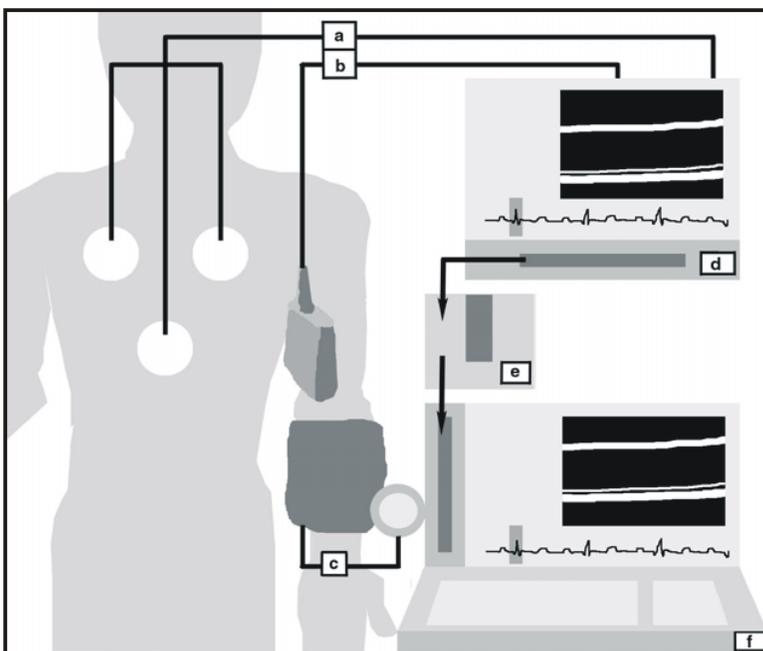


Abbildung 5

Schematische Anordnung des Messplatzes zur duplexsonographischen Quantifizierung der endothelialen Funktion.

Registrierung des EKG (a)

Bildgebung der Arteria brachialis (im Längsschnitt) mit Schallkopf (b)

Blutdruckmanschette (c)

Ultraschallgerät (d)

synchrone Aufzeichnung von Bildschleifen (ca 150 Einzelbilder) und EKG (a und d)

Speicherung digital auf Datenträger (MOD) (e), Transfer zum Computer (f) und digitale Auswertung der aufgenommenen Bildschleifen

Der Transfer des Bildmaterials vom Ultraschallgerät auf den Computer erfolgte mit Hilfe eines Wechseldatenträgers (MOD). Am PC wurden die Bilder mit einer speziell dafür entwickelten Software in ein Standard-Bildformat (TIF-Format) konvertiert (Brachial Converter, Medical Imaging Applications, Iowa City, Iowa, USA). Die so konvertierten Bildschleifen konnten nachfolgend in die zur Diametermessung verwendete Software (Brachial Analyse, Medical Imaging Applications, Iowa City, Iowa, USA) importiert werden.



Abbildung 6

PC-gestützte Vermessung des Diameters der A. brachialis. Die Bestimmung des Diameters erfolgte durch Mittelung von ca. 150-300 einzelnen Messpunkten in einem zu definierenden Messabschnitt.

Nachdem das Bildmaterial in die zur Diametermessung verwendete Software importiert war, wurde der zu vermessende Gefäßabschnitt manuell markiert. Dann wurde das Programm anhand von mitgespeicherten Eichmarken kalibriert. Anschließend wurden die Gefäßwände automatisch detektiert und farbig angezeigt. Die farbig markierten Begrenzungen der Gefäßwand wurden auf Übereinstimmung mit dem Ultraschallbild überprüft. Die Bestimmung des Diameters erfolgte R-Zacken synchron durch Mittelung von ca. 150 – 300 einzelnen Messpunkten im definierten Messabschnitt.

2.3 Duplexsonographische Bestimmung mechanischer Eigenschaften der Gefäßwand peripherer Leitungsarterien

Parallel zur Quantifizierung funktioneller Eigenschaften wurden nicht-invasive duplexsonographische Bestimmungen der physikomechanischen Eigenschaft vaskuläre Compliance durchgeführt. Das Prinzip dieses Untersuchungsverfahrens ist die Bestimmung der diastolisch-systolischen Diameterdifferenz. Definitionsgemäß beschreibt Compliance die elastisch-dynamischen Eigenschaften zentraler Leitungsarterien. Sie beschreibt das Ausmaß, in dem eine Arterie das vom Herzen ausgeworfene Blutvolumen, zeitweilig für jede Systole, speichern kann. Diese Speichermöglichkeit

resultiert in der Fähigkeit des arteriellen Systems, einen intermittierenden Blutfluss, der aus der ventrikulären Kontraktion resultiert, in einen kontinuierlichen Blutfluss, der im distalen Stromgebiet vorherrscht, umzuwandeln. Mit jeder Systole wird fast 80% des Blutvolumens in den großen Leitungsarterien gespeichert, um anschließend während der gesamten Diastole freigesetzt zu werden. Mathematisch ist Compliance ein Verhältnis, das durch die Änderung in Querschnittsfläche, Volumen oder Durchmesser bezogen auf eine definierte Blutdruckänderung beschrieben wird³⁸.

In den meisten Studien wird dieses Verhältnis durch Indices ausgedrückt. Mit dem Ziel der Verwendung eines möglichst einfachen und gleichzeitig aussagekräftigen Parameters zur Quantifizierung der vaskulären Compliance wurde sowohl ein weit verbreiteter Index, der β -stiffness Index, als auch ein einfacherer Wert, die relative Diameteränderung (FDC) bestimmt, um mögliche Divergenzen in deren Aussagen aufzudecken.

Die relative Diameteränderung beschreibt die systolisch-diastolische Diameteränderung des Gefäßes während des Herzzyklus. Um diese zu bestimmen wurde der Diameter der Arteria brachialis und der Arteria carotis communis kontinuierlich duplexsonographisch über 5 Herzzyklen aufgenommen.

Die Diameterzunahme wurde als relativer Wert im Bezug auf den diastolischen Diameter angegeben:

$$FDC = \frac{D_s - D_d}{D_d} \quad FDC: \text{ fractional diameter change}$$

Zur Bestimmung des β -stiffness index müssen 2 Einflussgrößen bestimmt werden.

$$\beta = \frac{\ln \frac{P_s}{P_d}}{\frac{D_s - D_d}{D_d}}$$

P_s : systolischer Blutdruck
 P_d : diastolischer Blutdruck
 D_s : systolischer Diameter
 D_d : diastolischer Diameter

Die erste Einflussgröße ist der systolisch-diastolische Druckquotient³⁹.

Die zweite Einflussgröße ist die bereits erwähnte relative Diameteränderung.

Um zu klären, was der β -stiffness index aussagt soll zunächst das physiologische Verhalten arterieller Gefäßwände erläutert werden. Abbildung 7 zeigt das Verhältnis zwischen dem transmuralen Druck und dem Diameter von zwei verschieden großen Arterien, die sich in ihren Dehnbarkeiten unterscheiden. Beide Arterienwände liefern nicht-lineare Druck-Diameter Kurven, wobei sie bei einem Druck in einem Bereich unter 80 mmHg eine höhere Dehnbarkeit aufweisen als bei einem Druck höher als 150 mmHg.

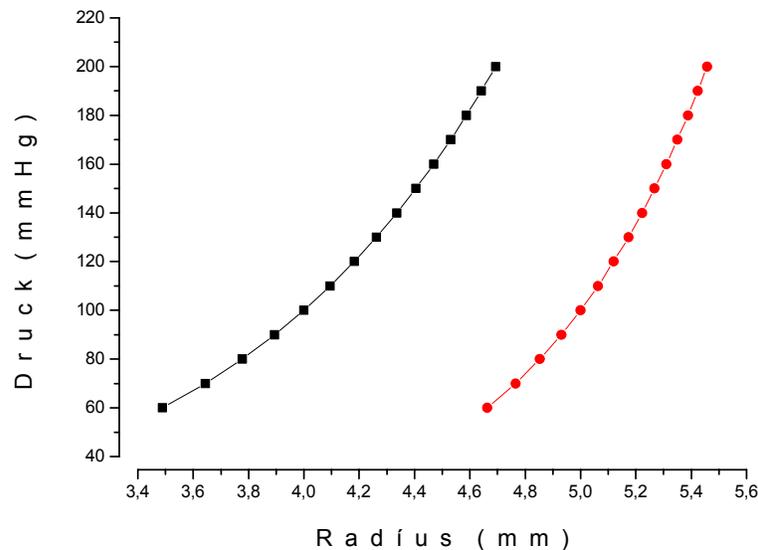


Abbildung 7

Druck-Diameter Beziehung von zwei verschiedenen Gefäßen, die sich in Bezug auf Durchmesser und Elastizität unterscheiden

Das Problem bei dieser Darstellung ist, dass man das elastische Verhalten der beiden Gefäße aufgrund dieses nicht-linearen Zusammenhangs nicht vergleichen kann. Die Gefäße haben zwischen 60 und 80 mm Hg eine andere Diameteränderung als zwischen 180 und 200 mmHg.

Um die Compliance dieser Gefäßwände quantitativ zu erfassen, wurden die Werte in einem zweiten Schritt als relative Werte, bezogen auf einen Bezugswert, ausgedrückt. Als Bezugswerte wurden für den Blutdruck ein Druck von 100mmHg und für den Diameter der Diameter bei 100mmHg definiert. Dies führt zu einer Vergleichbarkeit der beiden verschiedenen elastischen Gefäße, wenn man eine definierte Druckdifferenz von 100mmHg ausgehend bestimmt (Abb.8, linke Seite, Schnittpunkt der Kurven).

Bei in vivo Studien sind derartige Standardisierungen des Blutdrucks nicht möglich. Hierzu ist es nötig zwei Gefäße bei unterschiedlichem Blutdruck vergleichen zu können. Um in vivo quantitativ vergleichend zwei Gefäße untersuchen zu können müssten beide Gefäße eine lineare Druck-Diameter-Relation aufweisen. Ein lineares Druck-Diameter-Verhältnis erreicht man durch halblogarithmische Darstellung wie in Abb8, rechte Seite zu sehen ist.

In einem physiologischen Bereich zwischen 60 und 160 mmHg ist dieses Verhältnis linear⁴⁰, und macht dadurch einen Vergleich zweier Gefäße, in denen unterschiedlicher Blutdruck herrscht, möglich.

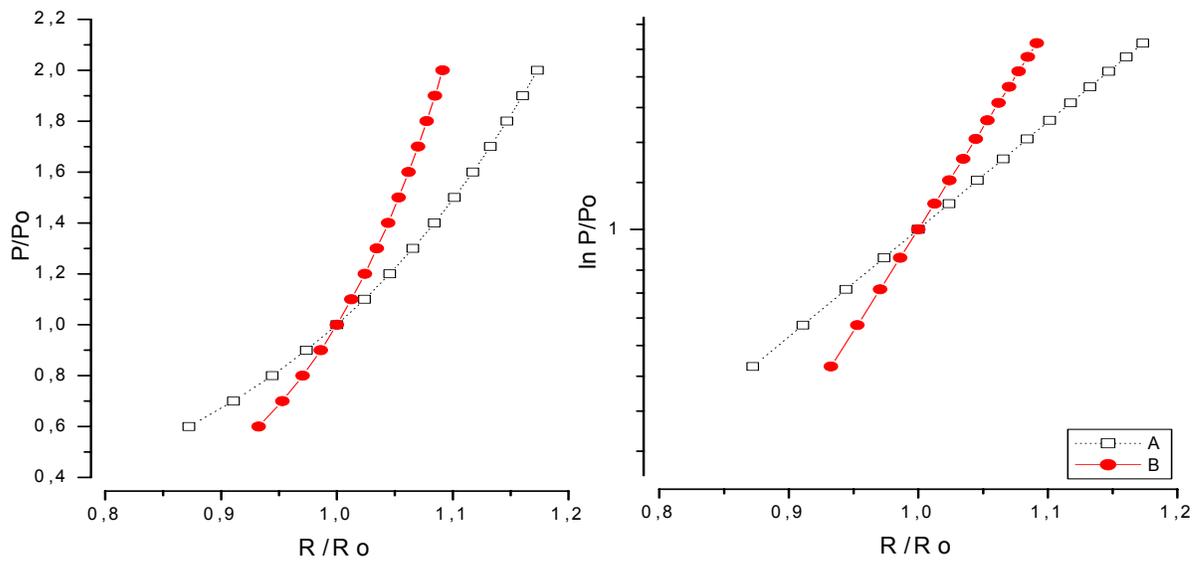


Abbildung 8

Schematische Darstellung des Druck-Diameter Verhaltens zweier Gefäße (rechts). Links: die beiden Graphen nach halblogarithmischer Darstellung und damit Linearisierung des Druck-Diameter Verhaltens

Der β -stiffness index gibt die Steigung der Geraden nach halblogarithmischer Darstellung an. Das heißt, je höher der Wert des β -stiffness index, desto stärker muss der Druckunterschied sein um eine bestimmte Diameterzunahme zu bewirken. Das bedeutet, je höher der Index ist desto steifer ist das Gefäß.

In dieser Studie wird die Aussagekraft des β -stiffness Index mit der einfacher bestimmbaren relativen Diameteränderung (FDC) verglichen.

Bisher war mit Hilfe hochauflösenden Ultraschalls die Bestimmung der Compliance nur in der Arteria carotis communis etabliert. Eine Bestimmung der Compliance in der Arteria brachialis war bisher nur durchführbar mittels hochspezifischen M-Mode Doppler Gewebe-Erkennungsgeräten (z.B. Nius 2). Um die vaskuläre Compliance in der Arteria brachialis valide und mit einfachen und weit verbreiteten Mitteln quantifizieren zu können musste zuvor eine Methode zur duplexsonographischen Bestimmung der vaskulären Compliance etabliert werden.

Grundvoraussetzung hierzu war ein technisches Equipment, mit dem eine Diameteränderung von 7 – 15 μ m valide erfasst werden konnte, was durch die Verwendung eines hochauflösenden 13MHz Linear Array Schallkopfes ermöglicht wurde. Die zweite Voraussetzung war die Möglichkeit, den Diameterverlauf der A. brachialis kontinuierlich über mehrere komplette Herzzyklen sonographisch darstellen zu können, was durch digitale Speicherung der Ultraschallbild-Schleifen über mehrere Herzzyklen möglich wurde. Die Verwendung einer Auswertungssoftware, die den Diameterverlauf

dieser Bildschleifen kontinuierlich über den gesamten Herzzyklus quantifizieren kann bildete die dritte Voraussetzung zur validen Quantifizierung der vaskulären Compliance in der A. brachialis.

Zur Bestimmung der Compliance wurde sowohl der systolische als auch der diastolische Diameter in der Arteria carotis communis und in der Arteria brachialis bestimmt.

Die Bestimmung erfolgte anhand von Längsschnitten. Die Vermessungen des diastolischen Diameters erfolgte EKG-gesteuert am Ende der Diastole (R-Zacke), die Vermessungen des systolischen Diameters am Maximum der systolischen Diameterzunahme. Als Eckpunkte der Diametermessungen diente, wie bei der FMD-Bestimmung, die schallkopfnah und schallkopferne M-Linie (s.o.).

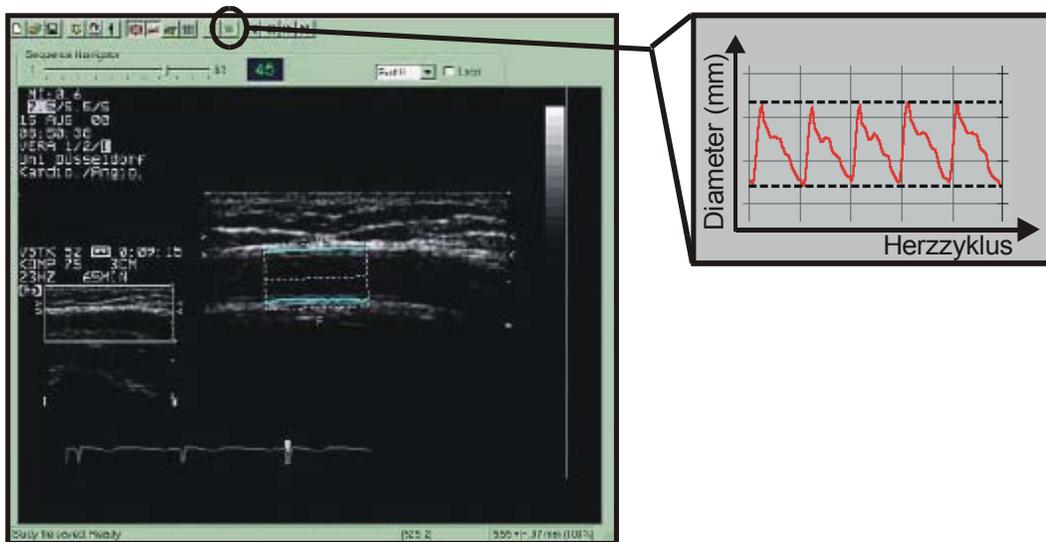


Abbildung 9

Links: Längsschnitt eines Gefäßes im Ultraschallbild. Rechts: Kontinuierliche Aufnahme des arteriellen Durchmessers während 5 Herzzyklen

Mit dem Ziel der Validierung dieses PC-gestützten Analysesystems wurden vergleichende Untersuchungen zwischen dem neuen Verfahren mit der bei der FMD-Bestimmung verwendeten Software und dem manuellen Messverfahren durchgeführt. Für beide Verfahren wurde sowohl die Intra- als auch die Interobserverdifferenz und der Variationskoeffizient bestimmt. Hierzu wurden 5 gesunde Probanden an zwei unterschiedlichen Tagen vom gleichen Untersucher geschallt. Die Vermessung der Untersuchungsdaten erfolgte durch zwei unterschiedliche geschulte Personen an zwei separaten Tagen sowohl auf die manuelle Art, als auch digital am Computer mit Hilfe der Software. Die Ermittlung des Variationskoeffizienten beider Verfahren erfolgte durch 30malige Diametermessung an derselben Gefäßdarstellung, welche unter Ruhebedingungen aufgezeichnet worden war.

2.4 Duplexsonographische Bestimmung struktureller Indices der Gefäßwand peripherer Leitungsarterien

Parallel zur Quantifizierung funktioneller und mechanischer Eigenschaften wurden strukturelle, duplexsonographische Untersuchungen des Intima-Media Komplexes durchgeführt. Dieser besteht anatomisch aus Tunica intima und Tunica media (intima media thickness = IMT). Im Ultraschallbild sind diese Strukturen als hyperdense bzw. hypodense Schicht an der distalen Gefäßwand darstellbar.

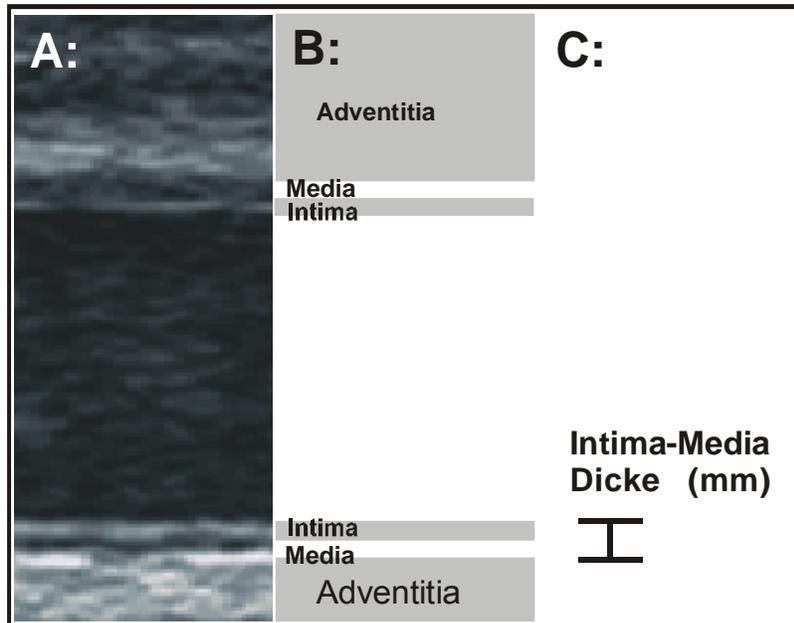


Abbildung 10

Schematische Gegenüberstellung des Ultraschallechos der A. brachialis und des anatomischen Korrelates der wandbildenden Strukturen (Modifiziert nach Wendelhag⁵⁹).

A: Sonographische Darstellung der Arteria brachialis. Die hyperdense Schicht stellt die Intima, die hypodense Schicht die Media dar

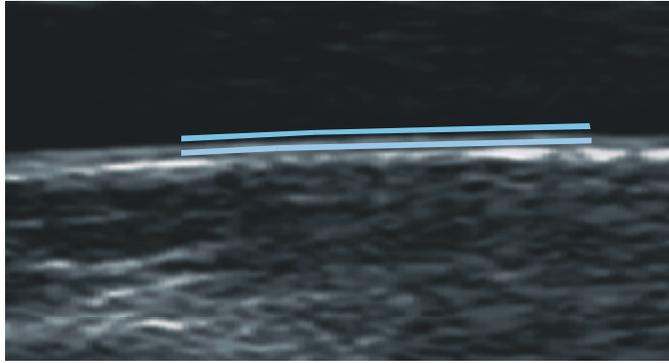
B: Anatomisches Korrelat der echo-bildenden Strukturen.

C: Den IMT-Messungen wurde die Strecke vom schallkopffernen Lumen-Intima-Übergang und Media-Adventitia-Übergang zu Grunde gelegt.

Als Eckpunkte der Vermessung diente der Übergang von Lumen zu Intima und der Übergang von Media zu Adventitia an der schallkopffernen Gefäßwand. Hierzu wurde die Distanz zwischen diesen beiden Übergängen bestimmt.

Die Bestimmung der IMT der Arteria carotis communis und der Arteria brachialis erfolgte EKG-gesteuert am Ende der Diastole (R-Zacke).

Nach Übertragung Mittels MOD auf einen PC folgte die Konvertierung in ein Standard Bildformat (BMP-Format) und die verschlüsselte Speicherung in einem speziellen Auswertungs- und Archivierungsprogramm (Artery Measurement System, AMS, Wallenberg Laboratory for Cardiovascular Research, Göteborg, Sweden). Im Anschluss wurde nach Kalibrierung mittels mitgespeicherter Eichpunkte der auszuwertende Gefäßwandabschnitt manuell markiert. Nun wurden vom Programm an der distalen Gefäßwand der Übergang von Lumen zu Tunica intima und der Übergang von Tunica media zu Tunica Adventitia automatisch detektiert und farblich markiert⁴¹ (Abbildung 11).



Measurement (mm)	Length	Mean	Min/Max
Lumen Diameter	8.5	7.319	7.30
Far wall thickness	8.6	0.681	0.71
Plaque (mm ²)			

Abbildung 11

Darstellung der PC-gestützten Auswertung des Intima-Media Komplexes. Links: Die beiden Linien stellen die Messpunkte an der Lumen-Intima-Grenze und der Media-Adventitia-Grenze dar. Rechts: Die digital ermittelten Werte der Intima-Media-Dicke.

Diese Markierungen wurden auf Übereinstimmung geprüft. Es wurde der Mittelwert aus 100 - 200 Einzelmessungen bestimmt.

Bisher wurde die IMT nur der Arteria carotis communis mit dieser automatisierten Methode vermessen⁴¹. Ein Problem der Messung der IMT in der Arteria carotis communis stellt die hier frühzeitig einsetzende Plaquebildung dar, welche die Abgrenzung einer generellen IMT-Verdickung von einer lokalen Plaquebildung erschwert. Vorteilhaft bei der Bestimmung der IMT der Arteria brachialis ist das Fehlen lokaler Plaquebildung. Eine duplexsonographische Messung war in der Arteria brachialis bisher technisch nicht möglich. Die PC-gestützte Auswertung hatte das Ziel die methodischen Variabilitäten zu verringern und dadurch eine Bestimmung der IMT-Verdickung an der Arteria brachialis mittels Duplexsonographie zu ermöglichen.

Zum Zeitpunkt der vorliegenden Studie war die Standardmethode zur Bestimmung der IMT die Verwendung eines 7,5MHz Schallkopfes mit einer axialen Auflösung von 0,1mm⁴². Voraussetzung zur Entwicklung einer einfach anzuwendenden IMT-Bestimmung war die Verwendung eines hochauflösenden Ultraschallkopfes mit einer Frequenz von 13MHz mit einer axialen Auflösung von 0,063mm. In Kombination mit einer PC-gestützten digitalen Auswertungssoftware wurde es möglich auch kleine Strukturen, wie sie in der A. brachialis bestehen, valide zu quantifizieren. Diese Software ist durch dynamische Echolinienenerkennung gekennzeichnet. Das bedeutet, dass drei Variablen berücksichtigt werden: 1) Echo-Intensität, 2) Intensitätsgradient und 3) Grenzkontinuität. Diese drei Grenzliniencharakteristika gehen für jeden Bildpunkt (Pixel) individuell unterschiedlich stark gewichtet in die Kalkulationsfunktion der Grenzlinienenerkennung ein, so dass jeder Pixel mit einer spezifischen Kalkulation assoziiert ist⁴¹. Dies wird mit der Wahrscheinlichkeit korreliert, dass dieser Punkt auf der Echolinie lokalisiert ist. Dieser Interface-Erkennungs-Algorithmus untersucht alle Pixel des Bildes,

wobei alle möglichen Linien, welche eine Echo-Linie bilden könnten, erwägt werden. Dabei wird den Linien, bei denen dieser Erkennungs-Algorithmus die gleiche relative Gewichtung der o.g. Variablen veranschlagt, der Vorrang gegeben. Deshalb ist es wichtig, dass die Gewichtung der einzelnen Faktoren der individuellen Bildcharakteristik jedes Bildsegments und jedem Dichteübergang angepasst wird. Durch Interpolation der Einzelmessungen mit den jeweiligen relativen Gewichtungen der einzelnen oben genannten Variablen wurde eine Messgenauigkeit im Subpixelbereich erreicht⁴¹. Zur Validierung dieser PC-gestützten Auswertung wurden vergleichende Untersuchungen zwischen der neuen PC-gestützten und der manuellen Auswertung angestellt. Das Verfahren zur Validierung war das gleiche wie bei der Vermessung der Compliance.

2.5 Untersuchungsprotokoll

Alle Untersuchungen fanden in einem auf 23°C klimatisierten Raum morgens zwischen 7:00 und 9:00 Uhr statt. Nach 10 Minuten Ruhephase in liegender Position wurde zunächst der Blutdruck nicht-invasiv nach Riva-Rocci gemessen.

Zuerst erfolgte die Darstellung der Arteria carotis communis: Diese wurde duplexsonographisch 2-3cm proximal der Bifurkation aufgesucht und im B-Modus längs dargestellt. Die Eindringtiefe des Ultraschalls wurde auf 3 cm festgelegt. Die Arterie wurde dadurch identifiziert, dass sowohl die anteriore als auch die posteriore Gefäßwand klar von Lumen abgrenzbar waren. Anschließend wurde der Bereich unmittelbar um das Gefäß mit der Zoomfunktion vergrößert. Der Kontrast zwischen den einzelnen Gefäßwandschichten und zwischen Arterienlumen und Gefäßwand wurden durch Veränderung der Verstärkungs- und Kompressionseinstellungen optimiert. Die Geräteeinstellungen wurden während der gesamten Untersuchungen nicht geändert. Es wurde ein einzelnes Längsschnittbild während der Diastole aufgenommen und dann das Gefäß kontinuierlich über 5 Herzzyklen aufgenommen. Dann erfolgte mittels PW-Doppler die Messung der Fließgeschwindigkeit unter Ruhebedingungen.

Nach Absetzen des Ultraschallkopf vom Hals wurde die Arteria brachialis am Oberarm aufgesucht. Die Darstellung dieser Arterie geschah im gleichen Ablauf und nach gleichen Kriterien wie bei der Arteria carotis communis. Die Arterie wurde 3 – 5 cm proximal der Ellenbeuge aufgesucht und eine geeignete Gefäßstelle aufgesucht und vergrößert. Dieser so eingestellte Längsschnitt wurde über 5 Herzzyklen aufgenommen. Anschließend wurde die Fließgeschwindigkeit gemessen. Danach wurde eine am Unterarm des untersuchten Armes lokalisierte Blutdruckmanschette für 5 Minuten 50 mmHg suprasystolisch insuffliert.

Unmittelbar nach Lösen des Staus wurde dopplersonographisch die maximale Fließgeschwindigkeit gemessen, 75 Sekunden später wurde der Diameter über 5 Herzzyklen aufgenommen (FMD).

Anschließend erfolgte eine weitere Registrierung der Fließgeschwindigkeit. Nach einer 10 minütigen Ruhepause wurde der Diameter und Fließgeschwindigkeit bestimmt. Danach wurden 400 μ g Glyceroltrinitrat sublingual als Zerbeißkapsel verabreicht. Vier Minuten später erfolgte die Quantifizierung des Diameters und der Fließgeschwindigkeit, zuerst in der Arteria brachialis, dann in der Arteria carotis communis. Abschließend wurde erneut der Blutdruck ermittelt.

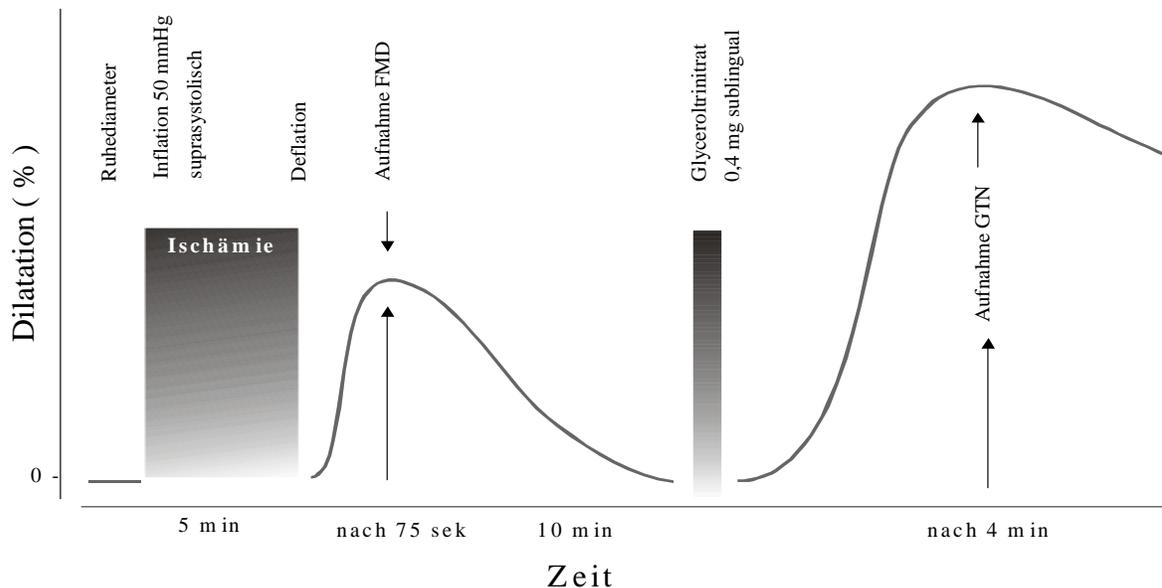


Abbildung 12

Zeitliche Abfolge der Ultraschalluntersuchung.

2.6 Mathematisch-statistische Methoden

Deskriptive statistische Daten wurden, wenn nicht anders vermerkt, als Mittelwert \pm SE angegeben. Mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurde auf Normalverteilung geprüft. Gruppenmittelwerte wurden mit Hilfe der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) auf signifikante Unterschiede überprüft. Unterschiede vor und nach Intervention wurden mittels gepaartem T-Test analysiert. Lineare Korrelationen wurden zweiseitig nach Pearson berechnet. Zur Vorhersage von Variablenwerten der abhängigen Variablen wurde die schrittweise lineare Regression berechnet. Die statistische Datenverarbeitung wurde mit Hilfe des SPSS-Paketes (Statistical package for analysis in social sciences, release 10, SPSS Inc., Chicago, Ill., USA) durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Studienkollektiv

Das Studienkollektiv bestand aus 41 Probanden (21 Probanden mit 3-4 kardiovaskulären Risikofaktoren und 20 Kontrollpersonen). Das mittlere Alter betrug $53,1 \pm 2,3$ Jahre (Risikogruppe $60,8 \pm 1,5$ Jahre, Kontrollgruppe $45,5 \pm 3,7$ Jahre, $p < 0,05$). Hinsichtlich Körpergröße und Körpergewicht bestanden keine signifikanten Unterschiede.

In der Gruppe mit kardiovaskulären Risikofaktoren war der Pulsdruck (=systolisch-diastolische Blutdruckdifferenz, $p < 0,05$), sowie die Triglyzerid- ($p < 0,05$) und Blutzucker-Konzentrationen ($p < 0,01$) signifikant höher. Die HDL-Konzentrationen waren in der Risikogruppe signifikant niedriger ($p < 0,01$).

Tabelle 1

Charakterisierung der Normalpersonen und der Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren (RF) (MW \pm SE).

Parameter	Einheit	0 RF	3-4 RF	Signifikanz
N		20	21	
Geschlecht	[w/m]	9 / 11	5 / 16	
Alter	[Jahre]	$45 \pm 3,7$	$61 \pm 1,5$	$p < 0,05$
Natrium	[mmol/l]	$140 \pm 0,6$	$139 \pm 0,8$	n. s.
Kalium	[mmol/l]	$4,4 \pm 0,1$	$4,5 \pm 0,08$	n. s.
Hämatokrit	[%]	$42,1 \pm 0,9$	$42,8 \pm 1,1$	n. s.
Gesamtcholesterin	[mg/dl]	$192 \pm 7,5$	$224 \pm 13,4$ (unter Therapie)	n. s.
LDL	[mg/dl]	$133 \pm 7,3$	$135 \pm 9,4$	n. s.
HDL	[mg/dl]	$63 \pm 4,4$	$50 \pm 3,2$	$p < 0,01$
LDL/HDL		$2,2 \pm 0,2$	$2,9 \pm 0,3$	n. s.
Triglyzeride	[mg/dl]	$82 \pm 8,8$	$131 \pm 14,2$	$p < 0,05$
Glukose	[mg/dl]	$92 \pm 2,1$	$170 \pm 26,3$	$p < 0,01$
Harnsäure	[mg/dl]	$5,5 \pm 0,4$	$5,4 \pm 0,4$	n. s.
Packungsjahre	[n]	0	$27 \pm 4,7$	
arterieller Mitteldruck	[mmHg]	$92,7 \pm 2,1$	$93 \pm 3,8$	n. s.
Hypertoniedauer	[Jahre]	0	$10 \pm 2,7$	

3.2 Validierung der digitalen, duplexsonographischen Messung mechanischer und morphologischer Eigenschaften der Gefäßwand

Die Variabilitäten der FMD-Bestimmung wurden in Voruntersuchungen in dieser Arbeitsgruppe ermittelt. Intra- und Interobserver Differenz waren 0,8%, die Tag-zu-Tag Differenz war 1,3%. Der Variationskoeffizient betrug 0,78%⁴².

Tabelle 2

Gegenüberstellung der ermittelten Untersucherseitigen Differenzen, der Tag-zu-Tag Differenz sowie des Variationskoeffizienten für die manuelle Vermessung und die PC-gestützte Vermessung der verschiedenen vaskulären Parameter (MW±SE); † = p<0,05 zur manuellen Vermessung

Parameter	Einheit	FMD		FDC		IMT	
		manuell	PC-gestützt	manuell	PC-gestützt	manuell	PC-gestützt
Arteria carotis communis							
Intra Observer Differenz	[%]			7,7 ± 1,3	0,6 ± 0,3 †	13,2 ± 2,6	0,8 ± 0,1 †
Inter Observer Differenz	[%]			10,9 ± 4,8	0,4 ± 0,09 †	8,2 ± 1,8	1,9 ± 0,5 †
Tag zu Tag Differenz	[%]			6,2 ± 1,6	2,7 ± 0,7 †	8,2 ± 1,7	1,9 ± 1,0 †
Variationskoeffizient	[%]			4,66	0,57	9,4	0,9
Arteria brachialis							
Intra Observer Differenz	[%]	2,0 ± 0,3	0,8 ± 0,2 †	21,6 ± 1,8	2,7 ± 0,8 †	17,6 ± 7,3	1,1 ± 0,1 †
Inter Observer Differenz	[%]	2,5 ± 0,8	0,8 ± 0,1 †	33,8 ± 14	4,2 ± 0,9 †	8,5 ± 2,1	1,9 ± 0,9 †
Tag zu Tag Differenz	[%]	2,1 ± 0,5	1,3 ± 0,3 †	20,1 ± 10,6	2,8 ± 1,0 †	9,4 ± 1,9	1,1 ± 0,2 †
Variationskoeffizient	[%]	1,34	0,78	25,3	4,7	12,2	1,8

3.2.1 Vaskuläre Compliance

Wesentliche Einflussgröße für die Compliance ist die relative Diameteränderung (FDC). Diese wurde sowohl in der Arteria carotis communis als auch in der Arteria brachialis manuell und PC-unterstützt ermittelt und verglichen.

In der Arteria carotis communis war der Variationskoeffizient des PC-gestützten Analyseverfahrens um den Faktor 8 geringer: 4,7% vs. 0,6% im Vergleich zur manuellen Vermessung. Durch dieses neue Verfahren waren die Intraobserver- und Interobserverdifferenz der FDC-Messung deutlich um den Faktor 13 bzw. 27 niedriger. Auch die Tag-zu-Tag Differenz der FDC Messungen war bei den automatischen Messungen signifikant kleiner (jeweils p<0,05) (Abb. 1A).

Der für die Arteria brachialis ermittelte Variationskoeffizient betrug 4,7%. Die Intraobserver- und Interobserverdifferenz waren 2,7% bzw. 4,2%. Die Tag-zu-Tag Differenz betrug 2,8%. Ein zu hoher Variationskoeffizient und Untersucherseitige sowie Tag-zu-Tag Differenzen erschwerten bislang eine manuelle Vermessung der FDC in der Arteria brachialis. Das bedeutet, dass es mit der vorgestellten Untersuchung erstmals möglich ist, die Compliance in der A. brachialis mittels hochauflösendem Ultraschall valide zu quantifizieren

Methodische Variabilitäten bei der Quantifizierung der vaskulären Compliance

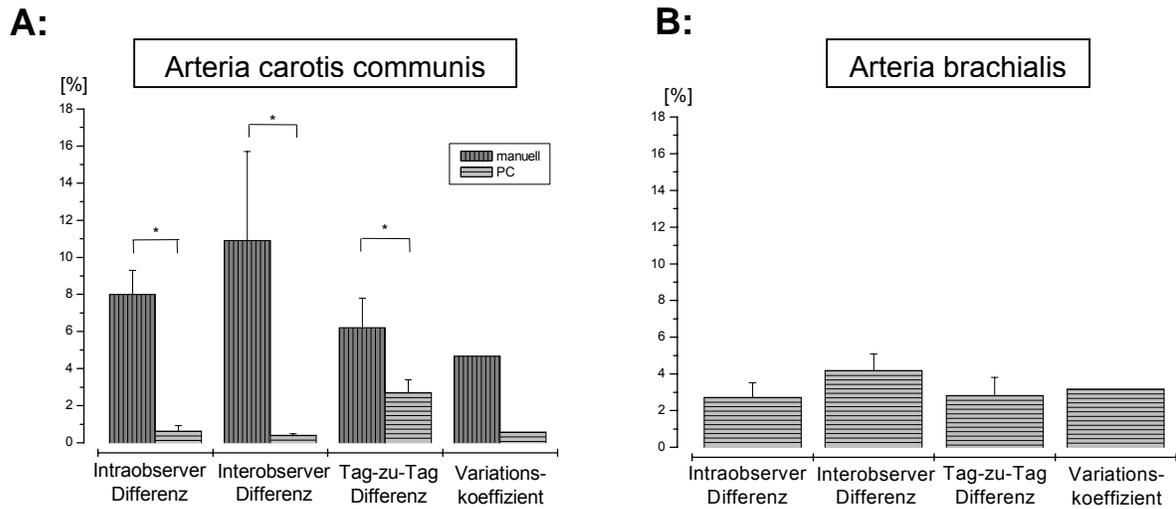


Abbildung 13

A: Graphische Darstellung der Untersucherseitigen Variabilität und Tag-zu-Tag Variabilität, sowie des VK der manuellen und PC-gestützten Auswertung in der Arteria carotis communis (n=5, MW±SE, *=p<0,05).

B: Graphische Darstellung der Untersucherseitigen und Tag-zu-Tag Variabilitäten sowie des VK in der Arteria brachialis (n=5, MW±SE).

3.2.2 Intima-Media-Dicke

Die in der Arteria carotis communis automatisch gemessenen methodischen Differenzen für die IMT-Vermessung konnten gegenüber den manuell vermessenen signifikant verringert werden. Der Variationskoeffizient war mit 9,4% vs. 0,9% signifikant um den Faktor 10 niedriger. Die Intraobserver-, Interobserver- und Tag-zu-Tag-Differenz konnten signifikant verringert werden (jeweils p<0,01) (siehe Abb.2, links)

Auch in der Arteria brachialis konnten die gemessenen methodischen Variabilitäten signifikant verringert werden. Der Variationskoeffizient war mit 12,2% vs. 1,8% signifikant geringer. Intraobserver- und Interobserverdifferenz konnten ebenso wie die Tag-zu-Tag Differenz signifikant verringert werden (jeweils p<0,01) (siehe Abb.2, rechts). Damit wurde eine valide Quantifizierung des Intima-Media Komplexes in der A. brachialis möglich.

Methodische Variabilitäten zur Quantifizierung der Intima-Media-Dicke

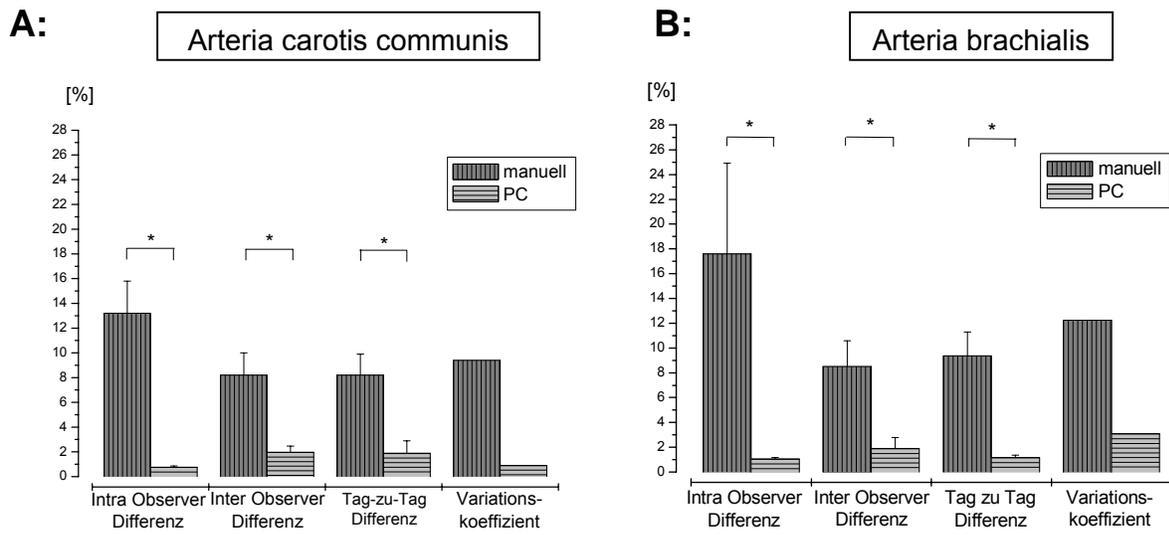


Abbildung 14

A: Graphische Darstellung der Untersucherseitigen Variabilitäten und der Tag-zu-Tag Variabilität sowie des Variationskoeffizienten in der Arteria carotis communis (n=5, MW±SE, *=p<0,05).

B: Oben genannte Variabilitäten in der Arteria brachialis (n=5, MW±SE, *=p<0,05).

3.3 Funktionelle und strukturelle Veränderungen peripherer Leitungsarterien bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren

3.3.1 Endothel-abhängige Dilatation peripherer Leitungsarterien

Der basale Durchmesser der Arteria brachialis im Kontrollkollektiv wurde mit durchschnittlich $4,3 \pm 0,17$ mm bestimmt. In der Gruppe mit kardiovaskulären Risikofaktoren betrug der basale Diameter $4,7 \pm 0,18$ mm (p=n.s.).

Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der FMD in der Gruppe mit 3-4 kardiovaskulären Risikofaktoren: $7,7 \pm 0,83\%$ (Kontrollkollektiv) > $2,8 \pm 0,37\%$ (Risikokollektiv) (p< 0,01).

Auch die Endothel-unabhängige Dilatation war im Risikokollektiv eingeschränkt: $18,8 \pm 1,34\%$.vs $11,9 \pm 0,97\%$ (p<0,01).

Zur Bestimmung des quantitativen Ausmaßes der jeweiligen Komponente wurde, jeweils für die Risiko- und die Kontrollgruppe, die Ratio aus Endothel-abhängiger- und Endothel-unabhängiger Dilatation (FMD/GTN), in Prozent ausgedrückt, gebildet. In der Kontrollgruppe betrug diese $45,2 \pm 5\%$, in der Risikogruppe $24,4 \pm 3,3\%$ (p<0,01 vs. Kontrollgruppe). Somit war bei den Patienten mit

kardiovaskulären Risikofaktoren die FMD nicht nur absolut, sondern ebenfalls in Relation zur Endothel-unabhängigen Dilatation eingeschränkt. D. h., dass die endotheliale Dysfunktion im Wesentlichen durch eine verminderte NO-Synthese des Endothels bedingt ist (ausgedrückt durch FMD) und nicht durch ein vermindertes Ansprechen der glatten Gefäßmuskulatur auf NO oder einen vermehrten NO-Abbau (ausgedrückt durch GTN).

Tabelle 3

Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse in der Kontrollgruppe und der Gruppe mit 3-4 kardiovaskulären Risikofaktoren (RF) (MW±SE). Obere Tabelle: Arteria carotis communis, untere Tabelle: Arteria brachialis.

Arteria carotis communis				
Parameter	Einheit	0 RF	3 - 4 RF	Signifikanz
Ruhediameter	[mm]	6,88±0,17	8,03±0,25	p < 0,05
GTN	[%]	6,53±0,78	4,12±0,72	p < 0,05
FDC	-	0,066±0,005	0,046±0,004	p < 0,05
β-stiffness index	-	7,4±0,82	13±1,79	p < 0,05
IMT	[mm]	0,577±0,028	0,894±0,037	p < 0,05

Arteria brachialis				
Parameter	Einheit	0 RF	3-4 RF	Signifikanz
Ruhediameter	[mm]	4,25±0,17	4,7±0,18	n.s.
FMD	[%]	7,65±0,83	2,8±0,37	p < 0,05
GTN	[%]	18,8±1,34	11,9±0,97	p < 0,05
FMD/GTN	[%]	45±5	24±3,3	p < 0,05
FDC	-	0,02±0,002	0,019±0,002	n.s.
β-stiffness index	-	27,6±2,0	25,6±2,0	n.s.
IMT	[mm]	0,351±0,007	0,424±0,009	p < 0,05
Ruhevolumenfluss	[ml/min]	108±17	151±17	n.s.
Volumenfluss max	[ml/min]	824±124	877±87	n.s.
Dilatative Flussreserve		10,5±2,4	6,4±0,6	n.s.

Der Blutvolumenfluss betrug unter Ruhebedingungen 108±17ml/min in Kontrollkollektiv und 155±75ml/min in der Patientengruppe mit Risikofaktoren (p= n.s.). Der maximale Blutvolumenfluss im Normalkollektiv während der reaktiven Hyperämie war 824±124ml/min, dies entspricht einer Flussteigerung (arteriellen Durchblutungsreserve) um den Faktor 10,5±2,4. In der Gruppe mit kardiovaskulären Risikofaktoren betrug die Flussreserve 6,4±0,6 (p=n.s.). Weder der Blutvolumenfluss unter Ruhebedingungen, noch der maximale Volumenfluss bzw. arterielle Durchblutungsreserve korrelierten mit der FMD bzw. der Endothel-unabhängigen Dilatation.

Es zeigten sich univariate Korrelationen zwischen der FMD bzw. der Endothel-unabhängigen Dilatation und dem Alter (p<0,01), dem Pulsdruck (p<0,01), dem Ruhediameter (p<0,01), der

Hypertoniedauer ($p < 0,01$), der Dauer der Hypercholesterinämie ($p < 0,001$), den Packungsjahren ($p < 0,001$), und den Blutglukosewerten ($p < 0,05$).

3.3.2 Mechanische Eigenschaften der Gefäßwand

Bei der Bestimmung der vaskulären Compliance wurden immer sowohl die relative Diameteränderung (FDC) als auch der β -stiffness index bestimmt. Mathematisch kommen die beiden Werte zum gleichen Ergebnis, wenn β -stiffness index steigt während die FDC sinkt (und umgekehrt). Die durchschnittliche relative Diameteränderung in der Arteria carotis communis betrug im Kontrollkollektiv $0,066 \pm 0,005$. In der Risikogruppe wurde die relative Diameteränderung mit durchschnittlich $0,046 \pm 0,004$ bestimmt. Daraus ergaben sich Werte für den β -stiffness Index in der Kontrollgruppe von durchschnittlich $7,4 \pm 0,8$, im Risikokollektiv von $13,0 \pm 1,8$. Das bedeutet für die Arteria carotis communis eine signifikante Reduktion der FDC bzw. eine signifikante Erhöhung des β -stiffness Index in der Risikogruppe ($p < 0,05$ vs. Kontrollgruppe).

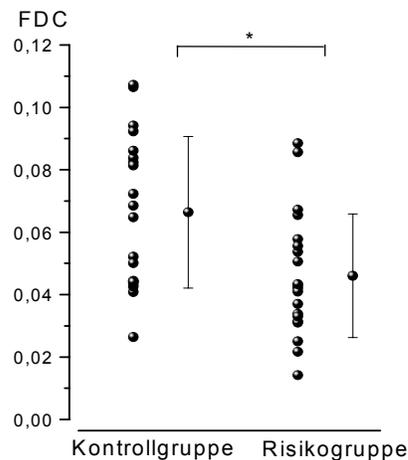


Abbildung 15

Relative Diameteränderung (FDC) in der Arteria carotis communis. Der Vergleich von Kontroll- und Risikogruppe zeigt eine signifikant geringere FDC bei Patienten mit 3-4 kardiovaskulären Risikofaktoren (* = $p < 0,05$).

Um den Einfluss des vaskulären Tonus auf die vaskuläre Compliance zu untersuchen, wurde neben der Messung der Compliance unter Ruhebedingungen die FDC bzw. der β -stiffness Index nach Gabe von Glyzeroltrinitrat in der Arteria carotis communis bestimmt. Die mittlere FDC bzw. der β -stiffness Index waren $0,066 \pm 0,006$ bzw. $7,2 \pm 0,8$ im Kontrollkollektiv und $0,039 \pm 0,003$ bzw. $14,5 \pm 1,9$ im Risikokollektiv ($p < 0,01$). Der gepaarte T-Test ergab keine signifikante Veränderung der mechanischen Eigenschaften (weder der FDC noch des β -stiffness Index) vor und nach Gabe von Glyzeroltrinitrat.

Kontroll- und Risikogruppe einzeln betrachtet ergaben ebenfalls keine signifikante Veränderung, weder der FDC noch des β -stiffness Index.

Neben der Arteria carotis communis wurde auch in der Arteria brachialis die FDC bestimmt. Im Kontrollkollektiv betrug diese durchschnittlich $0,02 \pm 0,002$, im Risikokollektiv $0,019 \pm 0,002$ ($p=n.s.$). Daraus ergaben sich Werte für den β -stiffness Index von durchschnittlich $25,6 \pm 2,0$ in der Kontrollgruppe und $27,6 \pm 2,0$ in der Risikogruppe ($p=n.s.$).

Der Vergleich zwischen Kontroll- und Risikogruppe nach Gabe von Glyzeroltrinitrat erbrachte keinen signifikante Unterschied. Die mittlere FDC bzw. der β -stiffness Index betrug $0,013 \pm 0,002$ bzw. $36,5 \pm 4,5$ im Kontrollkollektiv und $0,013 \pm 0,001$ bzw. $39,6 \pm 3,0$ ($p= n.s.$) im Risikokollektiv.

Beim Vergleich vor und nach Gabe von Glyzeroltrinitrat ergab sich im Gegensatz zu den in der Arteria carotis communis ermittelten Ergebnissen in der A. brachialis eine signifikant geringere FDC bzw. ein signifikant höherer β -stiffness Index nach Gabe von Glyzeroltrinitrat ($p<0,01$). Bei der separaten Betrachtung von Risiko- und Kontrollgruppe ergab sich für beide Gruppen eine signifikant niedrigere FDC bzw. ein signifikant höherer β -stiffness Index (jeweils $p<0,05$) nach glattmuskulärer Relaxation.

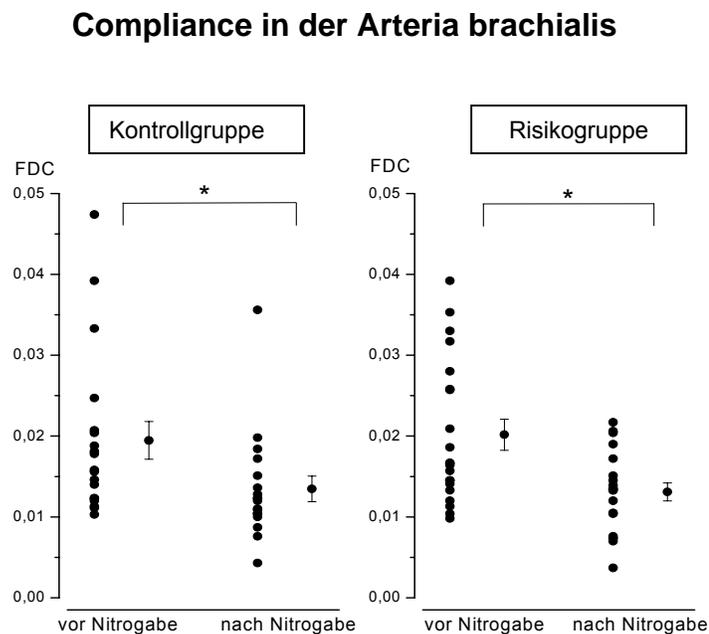


Abbildung 16

Relative Diameteränderung unter Ruhebedingungen und nach Gabe von Glyzeroltrinitrat in der Arteria brachialis. Rechts für Kontrollgruppe, links für Risikogruppe ($*=p<0,05$)

In der Arteria carotis communis zeigten sich inverse Korrelationen der FDC zum Alter, Pulsdruck, dem Ruhediameter, Anzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren, zum Bodymass Index und zur Blutglukose. Koronare Herzkrankheit, Hypercholesterinämie, Zigarettenrauchen und Hypertonie führten zu einem signifikant niedrigerem FDC.

In der A. brachialis fanden sich keine Korrelationen zwischen mechanischen Eigenschaften und kardiovaskulären Risikofaktoren.

In sämtlichen in diesem Abschnitt dargelegten Auswertungen korrelierten der β -stiffness Index und die FDC miteinander, so dass nach Meinung dieser Arbeitsgruppe die FDC den β -stiffness Index ersetzen kann.

3.3.3 Strukturelle Eigenschaften der Gefäßwand

In der Arteria carotis communis war der Intima-Media Komplex in der Risikogruppe signifikant dicker als in der Kontrollgruppe: $0,894 \pm 0,036$ mm vs. $0,577 \pm 0,028$ mm ($p < 0,01$).

Auch in der Arteria brachialis wurde eine signifikant dickere IMT in der Risikogruppe gefunden: $0,424 \pm 0,009$ vs. $0,351 \pm 0,007$ ($p < 0,01$).

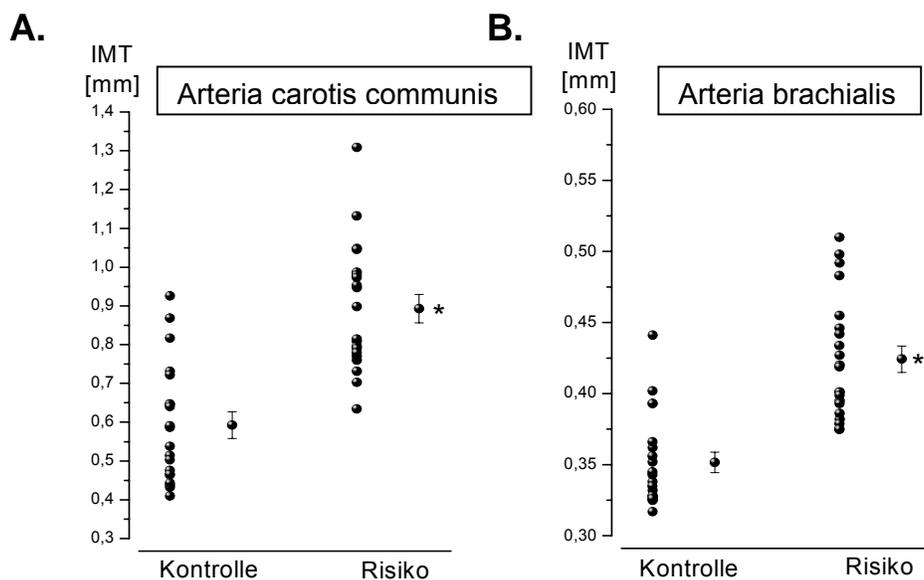


Abbildung 17

A: Dicke des Intima-Media Komplexes in der Arteria carotis communis. Gegenüberstellung von Kontrollgruppe und Risikogruppe (n=41; *= $p < 0,01$).

B: Vergleich der Intima-Media-Dicke zwischen Kontrollgruppe und Risikogruppe in der Arteria brachialis (n=41; *= $p < 0,01$).

Zwischen der IMT der Arteria brachialis und der Arteria carotis communis zeigte sich eine lineare Korrelation ($p < 0,0001$; $r = 0,58$).

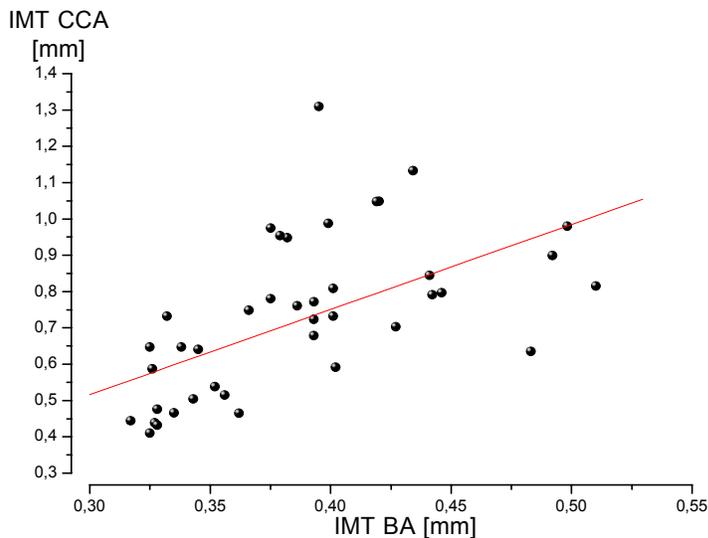


Abbildung 18

Korrelation zwischen der Intima-Media-Dicke der Arteria brachialis und der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis ($n=41$; $r=0,58$; $p < 0,001$).

Es zeigten sich univariate Korrelationen zwischen der Dicke der IMT in der Arteria brachialis und dem Alter ($p < 0,01$), dem systolischen Blutdruck ($p < 0,05$), dem Pulsdruck ($p < 0,05$), dem Ruhediameter ($p < 0,01$), der Hypertoniedauer ($p < 0,01$) der Dauer der Hypercholesterinämie ($p < 0,001$) und den Packungsjahren ($p < 0,001$).

3.4 Beziehung zwischen funktionellen und strukturellen Veränderungen peripherer Leitungsarterien bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren

3.4.1 Beziehung zwischen Intima-Media-Dicke und vaskulärer Compliance

In der Arteria carotis communis korrelierte die IMT mit der relativen Diameteränderung (FDC) ($p < 0,01$).

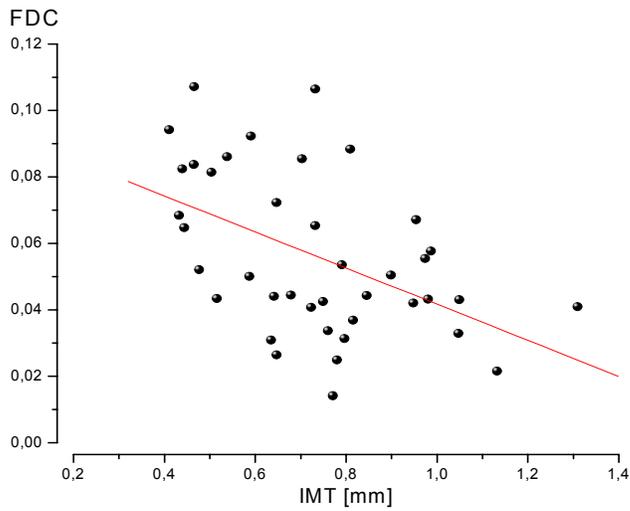


Abbildung 19

Korrelation zwischen relativer Diameteränderung (FDC) und der Dicke des Intima-Media Komplexes ($p < 0,01$)

3.4.2 Beziehung zwischen Intima-Media-Dicke und endothelialer Dysfunktion

Beim Vergleich der Intima-Media-Dicke und der FMD der Arteria brachialis zeigte sich eine exponentiell abnehmende Korrelation zwischen der IMT und der FMD in der Arteria brachialis (bei halblogarithmischer Darstellung der unten dargestellten Graphik $n=41$; $r=-0,65$; $p < 0,0001$).

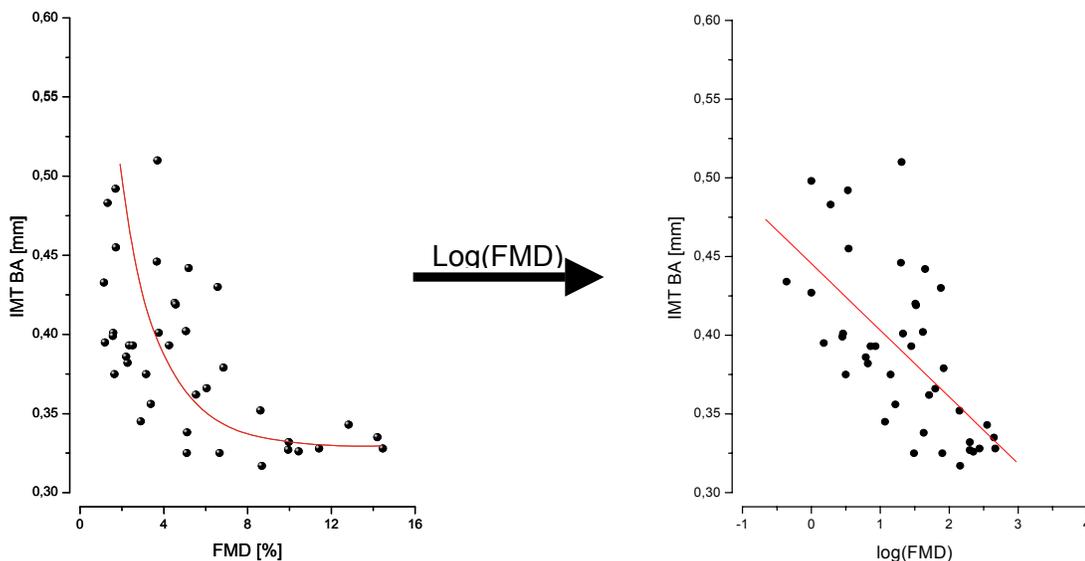


Abbildung 20

Zusammenhang zwischen Intima-Media-Dicke der A. brachialis und dem Ausmaß der endothelialen Dysfunktion
A: Exponentiell abnehmender Zusammenhang

B: Lineare Korrelation nach halblogarithmischer Darstellung des exponentiellen Zusammenhangs der Abb. A (n=41; r=-0,65; p<0,0001)

Die IMT wurde neben der Endothel-abhängigen Dilatation auch mit der Endothel-unabhängigen Dilatation korreliert. Hier zeigte sich sowohl in der Arteria carotis communis als auch in der Arteria brachialis eine inverse lineare Korrelation (Arteria carotis communis: p<0,0001; r= -0,57; Arteria brachialis: p<0,001; r= -0,54).

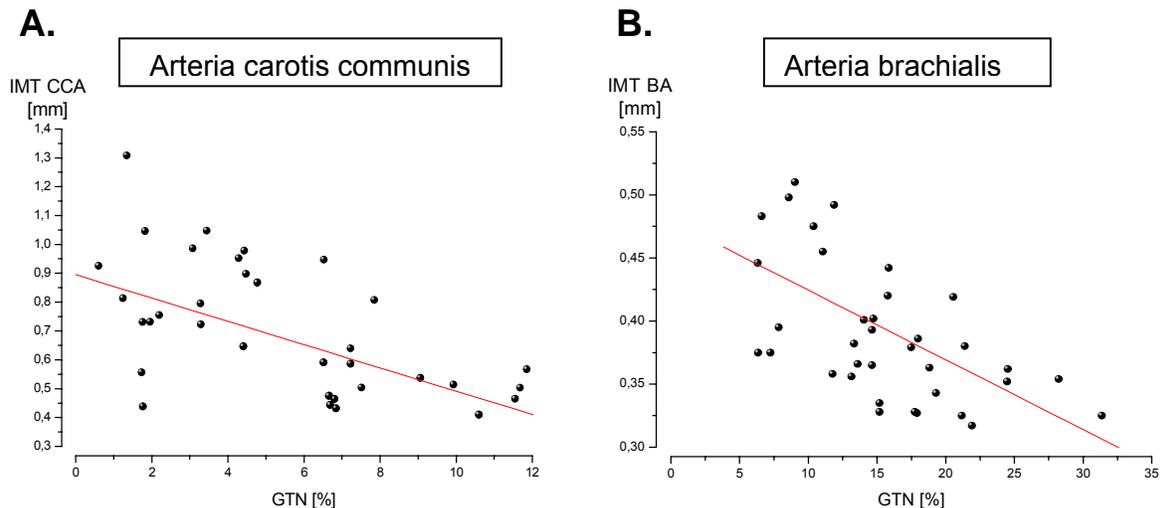


Abbildung 21

A: Lineare Korrelation zwischen der IMT in der Arteria carotis communis und der Dilatation nach Gabe von Glyceroltrinitrat (n=41; r=-0,57; p<0,0001).

B: Lineare Korrelation zwischen der IMT in der Arteria brachialis und der Dilatation nach Gabe von Glyceroltrinitrat (n=41; r=-0,54; p<0,001).

Zur Quantifizierung des Einflusses sowohl der morphologischen Eigenschaften als auch von Parametern des Schweregrades des kardiovaskulären Risikoprofils auf die Endothel-abhängige Dilatation der Arteria brachialis wurde eine schrittweise, lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Das kardiovaskuläre Risikoprofil setzte sich aus bestehender KHK, mittlerem arteriellem Blutdruck, Dauer der Hypertonie, HDL/LDL-Quotient, Dauer der Hypercholesterinämie, Packungsjahre, Blutglukose und Anzahl an kardiovaskulären Risikofaktoren zusammen. Die Dicke des Intima-Media Komplexes der Arteria brachialis und das Vorliegen einer KHK erreichten bei der Regressionsanalyse ein Bestimmtheitsmaß R^2 von 0,496, d.h. sie konnten 49,6% der Gesamtvarianz der FMD in dieser Studie erklären. Die weitere Aufnahme der übrigen Parameter des Schweregrades des kardiovaskulären Risikoprofils erbrachten keine signifikante Änderung in R^2 und wurden deshalb aus dem Modell ausgeschlossen (siehe Tabelle nächste Seite).

Tabelle 4

Schrittweise, lineare Regressionsanalyse zur Quantifizierung des Einflusses der IMT und Parametern für den Schweregrad eines kardiovaskulären Risikoprofils auf die Fluss-abhängige Dilatation der Arteria brachialis.

	R	R²	Veränderung in R²	Veränderung in F	P
IMT Arteria brachialis (1)	0,616	0,362	0,362	25,599	<0,001
(1) + KHK	0,705	0,496	0,107	17,796	<0,001

3.5 Intima-Media-Dicke als morphologischer Marker der endothelialen Dysfunktion

Zur Quantifizierung der diagnostischen Wertigkeit der Intima-Media-Dicke der Arteria brachialis als direkten morphologischen Marker der endothelialen Dysfunktion wurde die Sensitivität und Spezifität im Vier-Felder-Test ermittelt. Die Sensitivität ist definiert als relativer Anteil aller als „krank“ erkannten Personen, bezogen auf alle „Kranken“. Die Spezifität ist definiert als der relative Anteil aller als „gesund“ erkannten, bezogen auf alle „Gesunden“. Die Diagnose einer endothelialen Dysfunktion wurde gestellt, wenn die Endothel-abhängige Dilatation kleiner als 8% war. Für die Intima-Media-Dicke wurde ein Trennwert von 0,35 mm festgelegt. Daraus ergab sich im untersuchten Kollektiv eine diagnostische Sensitivität von 90% und eine Spezifität von 67% bei der Messung der IMT zur diagnostischen Erfassung einer endothelialen Dysfunktion peripherer Leitungsarterien.

Tabelle 5

Vier-Felder-Test zur Bestimmung der Sensitivität und Spezifität der IMT in der Diagnostik der endothelialen Dysfunktion

		FMD	
		< 8%	> 8%
IMT	> 0,35mm	27	3
	< 0,35mm	3	6
Gesamt		30	9
		Sensitivität 90%	Spezifität 67%

4 Diskussion

Die endotheliale Dysfunktion wird als ein Schlüsselereignis für die Entstehung und Progression der Arteriosklerose sowie für die Entwicklung kardiovaskulärer Komplikationen angesehen und beinhaltet daher eine eindeutige Relevanz für den klinischen Alltag. Durch die Synthese von Stickstoffmonoxid (NO) beeinflusst das Endothel den bedarfsgerechten Tonus der Gefäßwand⁵, moduliert antithrombotische und antiadhäsive Eigenschaften der Gefäßwand, beeinflusst die Architektur, Struktur und die Permeabilität der Gefäßwand, und spielt eine wichtige Rolle bei der Entstehung vaskulär-inflammatorischer Prozesse. Störungen dieser wesentlichen Endothelfunktionen werden unter dem Oberbegriff der endothelialen Dysfunktion zusammengefasst. Diese endotheliale Dysfunktion besitzt prognostische Aussagekraft für das Auftreten kardiovaskulärer, zerebrovaskulärer und peripherarterieller Erkrankungen^{6,7}.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung einer einfachen, hochempfindlichen, nicht-invasiven Methode zur simultanen Erfassung struktureller und funktioneller Eigenschaften der Gefäßwand auf Basis der digitalen Duplexsonographie, um Veränderungen der Gefäßwand im Rahmen einer endothelialen Dysfunktion frühzeitig zu erfassen. Sonographisch messbare Substrate dieser Eigenschaften sind als strukturelle Komponente die Intima-Media-Dicke (Intima-Media Thickness, IMT), als physiko-mechanische Komponente die arterielle Compliance (Fractional Diameter Change, FDC) und als funktionelle Komponente die Endothelfunktion (Flow Mediated Dilation, FMD).

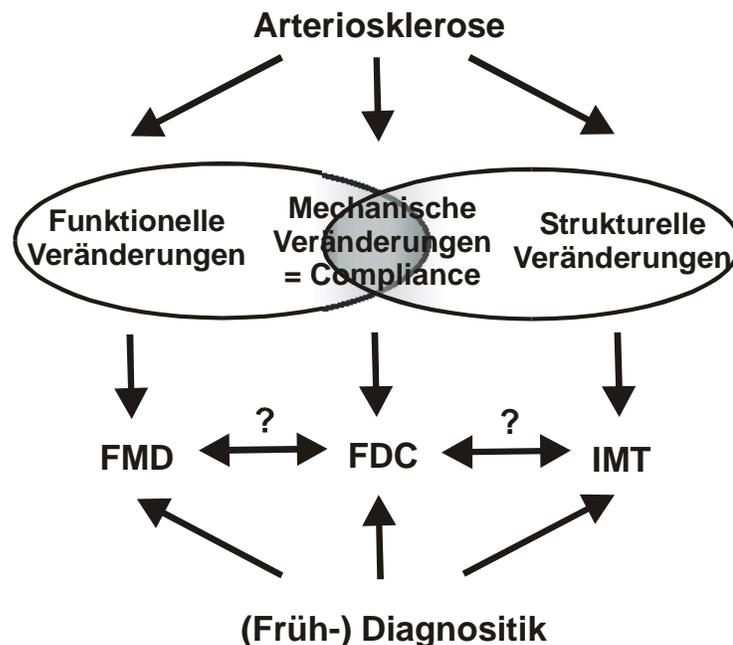


Abbildung 22

Arteriosklerose und deren Auswirkung auf die arterielle Gefäßwand. Darunter sind die korrespondierenden sonographisch messbaren Parameter aufgeführt, die zur Frühdiagnostik dienen können.

Funktionelle Eigenschaften der Gefäßwand werden durch Messung der Fluss-medierten Dilatation (FMD) an der A. brachialis bestimmt. Dagegen wurden die Intima-Media-Dicke (IMT) als Marker der strukturellen Eigenschaften der Gefäßwand und die Compliance (FDC) als Marker physiko-mechanischer Eigenschaften der Gefäßwand bislang nur an der A. carotis communis bestimmt. Die vorliegenden Untersuchungen sollen zeigen, dass eine simultane, exakte und reproduzierbare Charakterisierung einer endothelialen Dysfunktion an einem Gefäßbett möglich ist. Wesentliche Voraussetzung hierfür war die Etablierung einer hochsensitiven Messmethode zur gleichzeitigen Bestimmung sowohl der relativen Diameteränderung als auch der Intima-Media-Dicke. Durch Verwendung eines hochfrequenten Ultraschallkopfes (13MHz) im Zusammenhang mit der Entwicklung eines PC-gestützten Auswertungsverfahrens war es erstmals möglich, valide eine Diameteränderung von 7-15 μm , wie sie in der Arteria brachialis zu finden ist und zur Quantifizierung der Compliance notwendig ist, zu bestimmen. Dieses oben genannte Setup stellte darüber hinaus die methodische Voraussetzung zur Bestimmung der IMT in der Arteria brachialis dar. Diese hier beschriebene Untersuchung wurde in der vorliegenden Studie validiert und anschließend in einer Querschnittsstudie angewendet. Dabei wurden bei 43 Probanden die o.g. Parameter bestimmt und zum einen bei Patienten mit 3-4 kardiovaskulären Risikofaktoren mit einer Kontrollgruppe verglichen, zum anderen wurden die Parameter untereinander sowohl in elastischen als auch in muskulären Leitungsarterien verglichen.

Die Arbeit zeigt folgende wesentliche Ergebnisse:

1. Mit Hilfe der digitalen Duplexsonographie können simultan eine endotheliale Dysfunktion, morphologische und physiko-mechanische Veränderungen der Gefäßwand hochsensitiv erfasst werden.
2. In Anwesenheit kardiovaskulärer Risikofaktoren ist der Intima-Media Komplex sowohl in elastischen als auch in muskulären Leitungsarterien in gleichem Ausmaß verdickt.
3. Kardiovaskuläre Risikofaktoren gehen parallel sowohl mit einer endothelialen Dysfunktion als auch einer Verdickung des Intima-Media-Komplexes der A. brachialis einher.

Im folgenden soll zunächst auf methodische Details und Besonderheiten der einzelnen Messungen eingegangen werden, erst der endothelabhängigen Dilatation (4.1.1), dann der relativen Diameteränderung (4.1.2) und der Intima-Media-Dicke (4.1.3). Anschließend soll der Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die verschiedenen Parameter diskutiert werden (4.2 bis 4.4). In einem weiteren Abschnitt wird die Beziehung zwischen den einzelnen Parametern untereinander diskutiert (4.5). Abschließend soll die klinische Bedeutung und der Ausblick (4.6) erörtert werden.

4.1 Methodenkritik der duplex-sonographischen Messung

4.1.1 Messung der endothelialen Dysfunktion

Es gibt verschiedene Untersuchungsmethoden zur Quantifizierung der endothelialen Dysfunktion. Dabei wird die dilatatorische Antwort entweder von Widerstands- oder Leitungsarterien auf physikalische Stimuli oder vasoaktive Substanzen untersucht, welche an Endothelzellen zu einer gesteigerten NO-Ausschüttung führen⁴³. Die resultierende Vasodilatation kann an Leitungsgefäßen direkt angiographisch oder sonographisch dargestellt werden, an den Widerstandsgefäßen zum Beispiel indirekt mittels Venen-Verschluss-Plethysmographie über einen gesteigerten Blutfluss. Die pharmakologische Stimulation der NO-Synthese, zum Beispiel durch Azetylcholin oder Bradykinin, führt zu einer Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration. Dies führt zu einer Aktivitätssteigerung der endothelialen NO-Synthase⁴⁴. Physikalische Stimuli, wie Änderungen der Schubspannung, führen über Konformationsänderungen des endothelialen Zytoskeletts zu einer Phosphorylierung der endothelialen NO-Synthase (eNOS), welche eine Steigerung der Ca²⁺-Sensitivität verursacht⁴⁵. So erreicht die eNOS schon bei subphysiologischen intrazellulären Kalziumkonzentrationen eine maximale Aktivität⁴⁶. Untersuchungsprotokolle, die eine pharmakologische Stimulation der endothelialen NO-Bildung voraussetzen, sind nur begrenzt routinemäßig einsetzbar, da die entsprechenden vasoaktiven Substanzen intraarteriell appliziert werden müssen. Im Gegensatz dazu wurde die Endothel-abhängige Dilatation in der vorliegenden Arbeit nicht-invasiv durch einen physikalischen Stimulus induziert. Durch Insufflation einer Blutdruckmanschette am Unterarm wurde das Versorgungsgebiet der Arteria brachialis über einen Zeitraum von 5 Minuten vom Blutfluss und damit der Sauerstoffversorgung abgeschnitten. Nach Deflation der Manschette führt dies, über eine ischämische Dilatation der Widerstandsgefäße, zu einem gesteigerten Blutfluss im zuführenden Leitungsgefäß. Mit der resultierenden Steigerung der auf die Endothelzellen einwirkenden Schubspannung, kommt es zu einer vermehrten NO-Synthese und einer konsekutiven Dilatation der Arteria brachialis, welche nicht-invasiv sonographisch quantifiziert wird. Eine Änderung der Schubspannung scheint zumindest einen äquipotenten Reiz zur NO-Ausschüttung darzustellen wie pharmakologische Agonisten⁴⁶. Aufgrund der Invasivität bei der Applikation vasoaktiver Substanzen wurde die endotheliale Funktion in dieser Studie durch physikalischen Stimulus nicht-invasiv ausgelöst.

Es gibt verschiedene Einflussmöglichkeiten, durch welche die Endothel-abhängige Dilatation bzw. die Genauigkeit der Quantifizierung beeinflusst werden kann,

1. durch biologische Faktoren,
2. durch methodische Variabilitäten

3. untersucherseitige Variabilitäten.

Ad 1.: Es gibt verschiedene biologische Einflussfaktoren welche die Höhe der Endothel-abhängigen Dilatation peripherer Leitungsarterien beeinflussen können. So besteht eine negative Korrelation zwischen dem Ruhediameter der Arteria brachialis und der FMD^{23;47}. Weiterhin ist eine zirkadiane Rhythmik mit einem Maximum am späten Nachmittag⁴⁸ und eine Abhängigkeit von der Konzentration der weiblichen Geschlechtshormone Östrogen und Progesteron im Menstruationszyklus⁴⁹ bekannt. Außerdem kann die Nahrungsaufnahme die FMD beeinflussen. So kommt es bei akuter Hyperglykämie⁵⁰ und nach fettreicher Nahrung⁵¹ zu einer signifikanten Reduktion. Akuter psychischer Stress⁵² und akutes Zigarettenrauchen⁵³ führen ebenfalls zu einer akuten Verminderung der FMD. Um den Einfluss dieser Faktoren auf die FMD möglichst konstant zu halten, wurde der Untersuchungsablauf weitestgehend standardisiert. In diesem Zusammenhang wurden die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit immer zur gleichen Tageszeit zwischen 7:00 und 9:00Uhr an nüchternen Probanden durchgeführt. Außerdem erfolgten alle Untersuchungen in einem, vollklimatisierten, ruhigen Raum bei gleichbleibender Raumtemperatur in entspannter Körperhaltung nach einer mindestens 10minütigen Ruhephase. Die Herzfrequenz und der Blutdruck, als Parameter einer sympatho-adrenergen Stimulation, unterschieden sich nicht signifikant vor und nach der Untersuchung. Als Einschränkungen der Untersuchung ist die fehlende Zyklusanamnese zu nennen. Bei einem mittleren Alter der weiblichen Probanden von 53 Jahren kann jedoch zumeist ein postmenopausaler Hormonstatus angenommen werden. Zusammengenommen kann man in dieser Studie durch die oben genannten Standardisierungen von einem weitestgehend konstanten Einfluss der biologischen Einflussfaktoren auf die Endothel-abhängige Dilatation ausgehen.

Ad 2.: Methodische Variabilitäten werden hauptsächlich durch folgende fünf Variablen beeinflusst: Die Größe des ischämischen Gebietes, die Ischämiezeit, die der Diametermessung zugrunde gelegten Eckpunkte, der Zeitpunkt der Messung nach Beendigung der Ischämie und innerhalb des Herzzyklus. So wurde in der vorliegenden Arbeit die Blutdruckmanschette zur Erzeugung der Ischämie distal der Ellenbeuge angelegt, die Ischämiezeit betrug 5min und die FMD wurde 75s nach Lösung der Stauung gemessen. In vergleichenden Untersuchungen bezüglich der Position der Blutdruckmanschette und somit der Größe des ischämischen Bereichs, zeigte sich in manchen Untersuchungen eine größere FMD, wenn die Blutdruckmanschette proximal der Ellenbeuge am Oberarm angelegt wurde³⁷. In einer anderen Untersuchung war die FMD bei Unterarm-Okklusion größer⁵⁴. In der Literatur herrscht kein Konsens darüber, welche Methode besser und zu bevorzugen ist^{55;56}. Problematisch bei proximaler Okklusion ist der Anfall einer Vielzahl von Metaboliten, insbesondere Adenosin, wodurch die induzierte Dilatation fälschlicherweise zu hoch gemessen werden kann. Bei distaler Okklusion können diese Substanzen sich nicht auf den untersuchten Gefäßabschnitt auswirken, wodurch potentielle methodische Fehlerquellen ausgeschaltet werden. Aus diesem Grund und um darüber hinaus

potentielle Einflüsse einer direkten Kompression auf den untersuchten Bereich der Arteria brachialis zu vermeiden, wurde die Manschette in den eigenen Untersuchungen distal des untersuchten Gefäßabschnittes am Unterarm angelegt. Die Höhe der FMD hängt weiterhin von der Dauer der Ischämie ab. Erst eine 4,5minütige Ischämie führt zu einer maximalen Dilatation, welche auch durch längere Ischämiezeiten nicht signifikant gesteigert werden kann^{56;57}. Auf dieser Grundlage wurde die FMD nach 5minütiger Ischämiedauer quantifiziert. Entsprechend vorliegender Konsensusempfehlungen^{35;37;56;58}, wurden die Diametermessungen von der schallkopfnahen zur schallkopffernen M-Linie, welche dem anatomischen Adventitia-Media-Übergang entspricht⁵⁹, durchgeführt. Aufgrund von Vorarbeiten in der eigenen Arbeitsgruppe⁴² wurde die Dilatation 75s nach Beendigung der Ischämie bestimmt. Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, dass der Zeitpunkt an dem die maximale Dilatation erreicht wird, sowohl bei Kindern⁶⁰, als auch bei Erwachsenen⁵⁸ individuell erheblich voneinander abweichen kann. Da die Messungen nur zu einem einzigen Zeitpunkt durchgeführt wurden, ist nicht auszuschließen, dass in einigen Fällen die gemessene FMD den wahren maximalen Wert unterschätzt. Da der Diameter der Arteria brachialis entsprechend dem Herzzyklus pulsatilen Veränderungen unterworfen ist, wurden alle Messungen EKG getriggert enddiastolisch durchgeführt. Zusammenfassend entsprach das verwendete Untersuchungsprotokoll den in den aktuellen Leitlinien⁵⁶ empfohlenen Standards.

Ad 3.: Drei Variablen repräsentieren die Hauptquellen der untersucherseitigen Variabilität von Ultraschalluntersuchungen: Die technische Ausrüstung, der Untersucher und die Auswertung. Sowohl die Ausrüstung, als auch die Erfahrung des Untersuchers am Ultraschallgerät sind wichtige Determinanten der Genauigkeit von sonographischen Vermessungen von Gefäßen⁶¹. Als technische Voraussetzung für nicht-invasive Untersuchungen der Endothelfunktion galten zum Zeitpunkt der Untersuchungen lineare Schallköpfe mit Ultraschallfrequenzen von 7,5MHz mit einer axialen Auflösung von 0,1mm als gegenwärtiger Standard³⁷, was durch die Verwendung eines 13MHz-Schallkopfes erfüllt wurde. Die Diameteränderungen der Endothel-abhängigen und Endothel-unabhängigen Dilatation einer Arterie, mit einem Ruhediameter von 3,8mm, liegen im Bereich von 0,1 - 0,6mm (2,7%-16,7%). Sorensen und Mitarbeiter³⁵ haben die Genauigkeit von Ultraschallmessungen an Hand von "Phantomarterien" mit bekanntem Diameter bestimmt. Diese "Phantomarterien" bestanden aus in Agar gegossenen Metallzylindern. Dabei konnte gezeigt werden, dass Diameteränderungen von 0,1-0,2mm korrekt bestimmt werden können. "Wahre" Unterschiede von 0,2mm konnten zu 67% und Unterschiede von 0,1mm zu 52% korrekt bestimmt werden. Keine der Abweichung vom bekannten Phantomdiameter war größer als 0,1mm. Neben der Genauigkeit des Ultraschallgerätes und der Untersuchung selbst, hängt die Variabilität der Bestimmung von peripheren Gefäßdiametern weiterhin von der Art der Bilddatenanalyse ab. Diese setzt sich zusammen aus den Unterschieden, die vom Auswerter ausgehen (Intra-Observer-Differenz), die bei Auswertung durch

zwei unterschiedliche Personen (Inter-Observer-Differenz) und bei Untersuchungen an unterschiedlichen Tagen (Tag-zu-Tag-Differenz) entstehen. Die Tag-zu-Tag-Differenz hängt wiederum von der biologischen Variation der Gefäßfunktion und der Observer-seitigen Variabilität ab. In eigenen Voruntersuchungen konnten Inter- und Intra-Observer-Differenzen von je 0,8%, eine Tag-zu-Tag-Differenz von 1,3% und ein Variationskoeffizient von 0,78% ermittelt werden⁴². Die erfahrenen Untersucher dieser Studie berichten, dass die Diameter, die von zwei unterschiedlichen Personen gemessen wurden, in 95% der Fälle nicht größer als 0,2mm waren. Bei Gesunden findet sich in der Literatur eine Endothel-abhängige Vasodilatation im Bereich von 8-10%, bei Personen mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder mit manifester Arteriosklerose Werte von <8%^{19;34;62}. In der vorliegenden Untersuchung war die FMD in der Kontrollgruppe mit 7,7% nicht signifikant niedriger. Daraus kann geschlossen werden, dass die dargelegten Standardisierungen in Bezug auf Durchführung und Untersuchungssetup sowie die intensive Schulung der Untersucher eine hochsensitive und aussagekräftige Untersuchungsmethode zur Quantifizierung der Endothelfunktion garantieren.

4.1.2 Messung der vaskulären Compliance

Definitionsgemäß charakterisiert Compliance die elastisch-dynamischen Eigenschaften zentraler Leitungsarterien. Sie beschreibt das Ausmaß, in dem eine Arterie das vom Herzen ausgeworfene Blutvolumen, zeitweilig für jede Systole, speichern kann. Diese Speicherefähigkeit resultiert in der Fähigkeit des arteriellen Systems, einen intermittierenden Blutfluss, der aus der ventrikulären Kontraktion resultiert, in einen kontinuierlichen Blutfluss, der im distalen Stromgebiet vorherrscht, umzuwandeln. Mit jeder Systole wird fast 80% des Blutvolumens in den großen Leitungsarterien gespeichert, um anschließend während der gesamten Diastole freigesetzt zu werden. Mathematisch ist Compliance ein Verhältnis, das durch die Änderung in Querschnittsfläche, Volumen oder Durchmesser bezogen auf eine definierte Blutdruckänderung beschrieben wird³⁸.

Terminologisch gibt es in der Literatur mehrere Begriffe, die parallel zu Compliance verwendet werden. Distensibility, oder Dehnbarkeit, beschreibt prinzipiell den gleichen Zusammenhang wie Compliance. Der Unterschied zwischen beiden Begriffen ist, dass Compliance definitionsgemäß den absoluten Wert der Diameter- oder Volumenänderung (in mm oder mm³) angibt während Dehnbarkeit als relativer Wert oder in % angegeben wird. Steifigkeit bzw. Stiffness ist mathematisch bzw. begrifflich den Kehrwert von Dehnbarkeit^{26;38}.

Die arterielle Compliance kann in verschiedenen Gefäßbetten gemessen werden, wobei jedes Vor- und Nachteile bietet. In den meisten Untersuchungen wird die Compliance in der Arteria carotis

communis quantifiziert^{28;63-70}. Gelegentlich finden diese Untersuchungen auch in der Aorta^{39;71}, der Arteria femoralis^{63;72} oder der Arteria brachialis^{73;74} statt. Der Vorteil der ersten beiden Gefäße ist deren anatomische Größe und bei der A. carotis communis deren oberflächliche Lage. Nachteilig kann sich die dort einsetzende lokale Plaquebildung auswirken, die eine Differenzierung dieser punktuellen Veränderungen und deren Einfluss auf die Compliance von generalisierten Umbauprozessen im Zuge der Arteriosklerose erschwert. Nachteilig für diese Studie ist darüber hinaus die hier fehlende Vergleichbarkeit der Compliance mit funktionellen Veränderungen wie der FMD, die nicht an der Arteria carotis communis erfasst werden kann. Um diese Probleme zu umgehen wurde die Compliance in der vorliegenden Studie in der A. brachialis quantifiziert. In der Arteria brachialis und der Arteria femoralis war bisher eine Untersuchung der vaskulären Compliance nur durch Spezialgeräte möglich, die ausschließlich für diese Untersuchung verwendet werden können, was eine routinemäßige Verwendung dieser Untersuchungsmethode erschwert (s.u.)^{75;76}. Der Einsatz einer Untersuchung in der klinischen Routinediagnostik setzt eine verbreitete Verfügbarkeit des Untersuchungsgerätes voraus. Im folgenden soll genauer auf die einzelnen Methoden, mit denen die vaskuläre Compliance bestimmt werden kann, eingegangen werden.

Es existieren mehrere Untersuchungsmethoden, mit denen die arterielle Compliance quantifiziert werden kann, hauptsächlich durch verschiedene Ultraschalltechniken. Zum einen durch hochauflösenden nicht-invasiven Ultraschall, sowohl in A-Mode als auch in B-Mode, des weiteren durch intravasalen Ultraschall. Andere Untersuchungen basieren auf der Analyse der Pulswelle, entweder durch Messung der Pulswellengeschwindigkeit (=pulse wave velocity, PWV) oder durch Analyse der Reflexionswelle der Pulswelle (=Applanationstonometrie). Die einzelnen Untersuchungsmethoden haben unterschiedliche Vor- und Nachteile, welche im folgenden dargelegt werden sollen.

Die Messung der Pulswellengeschwindigkeit (Pulse Wave Velocity, PWV) ist eine in klinischen Studien weit verbreitete Untersuchungsmethode, mit der arterielle Compliance bestimmt werden kann. Dies geschieht durch Messen der Zeit, die die Pulswelle zwischen zwei Messpunkten mit definiertem Abstand benötigt. Probleme mit dieser Technik bestehen in der Unerreichbarkeit der zentralen Arterien. Da nur sehr oberflächlich gelegene Arterien bei dieser Technik genutzt werden können, können Probleme mit der tatsächlichen Messdistanz zwischen den beiden Messpunkten auftreten²⁶. Außerdem können Messfehler durch die Reflexionswelle der Pulswelle auftreten. Um diesen Störfaktor zu vermeiden werden in den meisten Untersuchungen nur sehr distale Gefäße untersucht, wo keine Reflexionswelle der arteriellen Pulswelle messbar ist. Dadurch aber gibt es Probleme der Extrapolation dieser peripheren Messung auf zentrale Leitungsarterien. Dies geschieht durch Umrechnung der gemessenen Pulswellengeschwindigkeiten mittels einer mathematischen Formel, der

sog. Moens-Kortweg Gleichung. In neuerer Zeit wurde eine alternative Methode beschrieben, die Magnetresonanztomographie–Technik zur Messung der PWV nutzt. Diese erlaubt eine exakte Kalkulation der Messdistanz und ermöglicht die Untersuchung bisher unerreichbarer Arterien, aber sie ist teuer, zeitbeanspruchend und kann zur Zeit nur für relativ große Gefäße verwendet werden⁷⁷.

Als weitere Methode ist die Analyse der Reflexionswelle der Pulswelle zu nennen. In diesem Zusammenhang wurde die nicht-invasive Methode „Applanationstonometrie“, bei der der Druck der Reflexionswelle gemessen wird, beschrieben⁷⁸. Physiologisch lässt sich die arterielle Druckkurve in eine vorwärtsgerichtete Welle, die durch die Kontraktion des Herzens hervorgerufen wird, und eine reflektierte Welle aufteilen. Diese wieder nach zentral laufende Druckwelle entsteht durch Reflexion der Pulswelle, vorwiegend an Aufzweigungen oder Stellen erhöhten Widerstandes. Die Druckwelle wird durch die Steifigkeit der Gefäßwand beeinflusst – je steifer die Wand, desto stärker ist die Reflexionswelle⁷⁹. Mit der Applanationstonometrie werden Drücke an der Arteria radialis oder der Arteria carotis gemessen, und ein generalisierter sog. „Transfer-Faktor“ wird dann angewandt um die zugehörige zentrale Wellenform zu errechnen. Auf dieser Basis kann der sog. „Augmentation Index“ bestimmt werden. Grundlage dieses Indexes ist die Druckdifferenz zwischen dem ersten und dem zweiten systolischen Gipfel der Pulsdruckkurve, wobei der erste Gipfel die vorwärtsgerichtete und der zweite Gipfel die Reflexionswelle repräsentiert. Diese Druckdifferenz wird als Prozentsatz des Pulsdrucks ausgedrückt und ist Ausdruck der systemischen Compliance.

Nachteilig an den beiden zuletzt vorgestellten Methoden ist die nur indirekte Messung bzw. Berechnung der arteriellen Compliance. In beiden Verfahren werden feste Formeln zur Umrechnung verwendet obwohl keine Daten zur generalisierten Anwendbarkeit an jedem individuellen Probanden existieren. Mit diesen Methoden kann lediglich die vaskuläre Compliance ermittelt werden, eine simultane Erfassung mehrerer Aspekte arteriosklerotischer Veränderungen wie Quantifizierung der IMT oder FMD sind mit diesen Methoden nicht möglich.

Bei der Verwendung von Ultraschall zur Bestimmung der arteriellen Compliance existierten mehrere Untersuchungsmethoden:

Der intravasale B-Mode Ultraschall hat den Vorteil, dass sowohl strukturelle als auch funktionelle Untersuchungen sowohl an peripheren Leitungsarterien als auch direkt in den Koronarien durchgeführt werden können. Durch die unmittelbare Nähe des Ultraschallkopfes zu den untersuchten Strukturen und durch die dadurch mögliche hohe Schallfrequenz erzielt diese Methode eine hohe Auflösung und damit eine gute Detaildarstellung der zu untersuchenden Strukturen. Nachteilig ist die Invasivität und damit das relativ hohe Komplikationsrisiko dieser Methode, wodurch sie als mögliche Screeningmethode in der klinischen Routine als ungeeignet erscheint.

Es gibt ein eigens zur Quantifizierung der vaskulären Compliance peripherer Leitungsarterien entwickeltes A-Mode Ultraschallgerät (Nius2, =Noninvasive Ultrasound System 2, Asulab Research

Laboratory, Neuchatel, Schweiz, und Capital Medical Services, Paris, Frankreich). Beim A-Mode Ultraschall wird vom Ultraschallkopf ein Schallimpuls ausgesendet, der beim Übertritt zwischen zwei Geweben einen vertikalen Ausschlag zeigt. Dieser Ausschlag kann mit einem Oszillographen erfasst werden. Der Gefäßdiameter wird durch Messung der Zeit, die der Schallimpuls benötigt um von der proximalen zur distalen Arterienwand zu gelangen ermittelt, also die Zeit zwischen zwei Oszillationen. Nach Umrechnung dieser benötigten Zeit unter Einbeziehung der Schallgeschwindigkeit kann der Gefäßdiameter ermittelt werden. Hauptkritikpunkt an dieser Methode ist die fehlende optische Kontrolle der richtigen Position des Schallkopfes vertikal sowohl zur Quer- als auch zur Längsachse des Gefäßes. Diese Kontrolle ist essentiell. Steht der Schallkopf schräg zur Längsachse erhält man falsch große Diameterwerte, steht er schräg zur Querachse des Gefäßes falsch kleine Werte. Da dieses Gerät ausschließlich experimentell zur Compliance-Messung verwendet wird, ist es im klinischen Alltag nicht verbreitet. Daher würde eine routinemäßige Verwendung dieser Methode hohe Anschaffungskosten mit sich bringen.

B-Mode Ultraschall hat dagegen den Vorteil der direkten visuellen Kontrolle der aufgenommenen Ultraschallbilder. Durch die Möglichkeit, über den gesamten Herzzyklus kontinuierlich die pulsatile Diameteränderung zu messen, ist eine gute Qualitätskontrolle der Diametervermessung bei dieser Methode gegeben. Nachteilig wird in der Literatur das begrenzte Auflösungsvermögen angegeben. Hierbei beziehen sich die Autoren auf die zur Zeit als Standard verwendeten Ultraschallgeräte mit einer Schallfrequenz von 7,5MHz mit einer axialen Auflösung von 0,1mm. Die in dieser Studie verwendete Ultraschallkopf mit einer Frequenz von 13MHz erhöhte die axiale Auflösung um 55% auf 0,063mm, wodurch eine ausreichende Auflösung erreicht wird. Die weite Verbreitung und dadurch hohe Verfügbarkeit sind weitere Vorteile dieser Methode.

Bei Betrachtung aller dieser Methoden stellt sich die sonographische Bestimmung der Compliance mittels nicht-invasivem B-Mode Ultraschall als die umfassendste Möglichkeit dar, vaskuläre Veränderungen zu bestimmen. Die fehlende Invasivität und die Möglichkeit physiko-mechanische Eigenschaften direkt und nicht indirekt wie bei der Pulswellengeschwindigkeit zu erfassen, gibt dieser Methode den Vorzug und wurde daher in dieser Studie verwendet und an der A. brachialis etabliert.

Um die Variabilitäten der vorgestellten Untersuchungsmethode möglichst gering zu halten, mussten verschiedene Störfaktoren beachtet und ausgeschaltet werden. In Bezug auf Untersucherseitige Variabilitäten ist auf drei Variablen zu achten:

1. die technische Ausrüstung,
2. der Untersucher und
3. die Auswertung.

Sowohl die Ausrüstung, als auch die Erfahrung des Untersuchers am Ultraschallgerät sind wichtige Determinanten der Genauigkeit von sonographischen Vermessungen von Gefäßen.

Ad 1.: Als technische Voraussetzung für nicht-invasive Untersuchungen der vaskulären Compliance galten zum Zeitpunkt der Untersuchung lineare Schallköpfe mit Ultraschallfrequenzen von 7,5MHz mit einer axialen Auflösung von 0,1mm als gegenwärtiger Standard. Durch die Verwendung eines höherfrequenten Ultraschallkopfes mit einer Ultraschallfrequenz von 13MHz konnte die axiale Auflösung deutlich auf 0,063mm verbessert werden. Dies war die Voraussetzung für die Vermessung der Diameteränderung während des Herzzyklus in der Arteria brachialis, die zwischen 0,07mm und 0,15mm liegt.

Ad 2.: Nur ein gut geschulter Untersucher ist in der Lage Diameteränderungen in dieser Größenordnung zu erkennen und damit die technischen Voraussetzungen auszuschöpfen. Da die technische Auflösung sehr nahe an dem zu bestimmenden biologischen Bereich ist, hängt die Qualität von duplexsonographischen Untersuchungen der vaskulären Compliance um so stärker von der Erfahrung des Untersuchers ab.

Ad 3.: Neben der Genauigkeit des Ultraschallgerätes und der Untersuchung selbst, hängt die Variabilität der Bestimmung von pulsatilem Gefäßdiameteränderungen weiterhin von der Art der Bilddatenanalyse ab. In diesem Zusammenhang wurden der Variationskoeffizient, die Intra-Observer-Differenz, Inter-Observer-Differenz und Tag-zu-Tag-Differenz bestimmt und mit den in der Literatur veröffentlichten Variabilitäten verglichen. In den meisten publizierten Studien sind die methodischen Variabilitäten für die Arteria carotis communis angegeben. Der Variationskoeffizient für die Messung der vaskulären Compliance in der A. carotis communis liegt zwischen 5% und 10%^{69;80;81}. Für die Intraobserverdifferenz sind in der Literatur Werte von 5,5% bis 18% und für die Interobserverdifferenz von 7,3% bis 24,9% angegeben^{76;82;83}. Für die Arteria brachialis liegen die in der Literatur beschriebenen Intraobserverdifferenzen höher als in der A. carotis communis, nämlich zwischen 13% und 19%. Für die Tag-zu-Tag Differenz sind Werte zwischen 12,6% und 19% angegeben^{82;84;85}.

In der vorliegenden Studie wurden die oben genannten Variabilitäten für die an der A. brachialis zu etablierende Ultraschalluntersuchung bestimmt. Zur Qualitätskontrolle wurden diese auch für die A. carotis communis errechnet und mit den in der Literatur veröffentlichten Werten verglichen. Hier lagen die Werte weit unter den in der Literatur veröffentlichten (Variationskoeffizient 0,57% vs. 5%). Für die A. brachialis lagen die Variabilitäten weit unter denen, die dort mit anderen Untersuchungsmethoden ermittelt wurden. Ursache dafür sind: Die Erstellung eines standardisierten Untersuchungsablaufes, die technische Ausrüstung und die Verwendung einer PC-gestützten Auswertungs-Software. Die Untersuchung wurde bei allen Patienten in liegender Position nach mindestens 10minütiger Ruhephase durchgeführt, damit eventuell durch körperliche Anstrengung erhöhte Pulsdrücke wieder die Ruhewerte erreichen. Während der gesamten Untersuchung wurde derselbe anatomische

Gefäßabschnitt (erkennbar durch anatomische Marker wie z.B. Faszien oder Venen) untersucht. Die strenge Beibehaltung der Geräteeinstellungen während der gesamten Untersuchung verringerten die Variabilitäten weiter. Die Verwendung eines hochauflösenden 13MHz Schallkopfes hat im Vergleich zu den als Standard verwendeten 7,5MHz Schallköpfen den Vorteil der höheren Auflösung, wodurch auch geringere Diameteränderungen, wie sie in der Arteria brachialis vorherrschen, valide darstellbar sind. Die anatomische Lage der Arteria brachialis, die 2-3cm tief im Gewebe lokalisiert ist, stellt für einen Schallkopf dieser Frequenz kein Hindernis im Bezug auf die Auflösung dar. Weitere Voraussetzung zur Bestimmung der relativen Diameteränderung ist die Möglichkeit, die pulsatile Diameterveränderung kontinuierlich über den gesamten Herzzyklus bestimmen zu können. Dies wurde möglich durch kontinuierliche sonographische Darstellung und Aufnahme des Gefäßlängsschnittes über einen Zeitraum von 5 Herzzyklen am Ultraschallgerät mittels digitalen Datenspeichern (Magneto Optical Disc, MOD). Die Auswertung der Diameteränderung der oben beschriebenen Aufnahmen mittels einer automatisierten PC-gestützten Auswertungssoftware ermöglichte die kontinuierliche digitale Bestimmung der Diameteränderung mit niedrigen Variabilitäten. Erst hierdurch war es möglich, den genauen diastolischen und systolischen Diameter zu ermitteln. Der diastolische Diameter kann durch EKG-gesteuerte Aufnahme ermittelt werden, er fällt mit der R-Zacke zusammen⁵⁶. Problematisch an der Bestimmung des systolischen Diameters ist die Definition des exakten Zeitpunkt im Herzzyklus, an dem der Diameter maximal ist. Der Zeitpunkt des maximalen systolischen Diameters ist in den verschiedenen anatomischen Gefäßbetten unterschiedlich. In proximal gelegenen Gefäßen ist der systolische Peak früher im Herzzyklus, in distalen Gefäßbetten später⁸⁶. Arteriosklerotisch veränderte Gefäße und gesunde Gefäße haben eine unterschiedliche Pulswellencharakteristik und damit auch unterschiedliche Zeitpunkte des maximalen systolischen Diameters⁸⁷. Diese Aspekte machen eine einheitliche Definition für den maximalen systolischen Diameter (z.B. am Gipfel der T-Welle) unmöglich. Erst durch kontinuierliche Beobachtung der Diameterzu- und -abnahme, wie sie mit dem automatischen Detektionsprogramm möglich war, konnte der systolische Diameter exakt bestimmt werden.

Durch diese oben genannten Maßnahmen war es erstmals möglich, valide die vaskuläre Compliance in der Arteria brachialis mit niedrigen untersucherseitigen und geräteseitigen Variabilitäten zu ermitteln.

Anders als bei der Bestimmung der arteriellen Compliance mittels Pulswellenanalyse, wo nur eine Umrechnungsformel zur Bestimmung der Compliance existiert, gibt es bei der Verwendung von hochauflösendem Ultraschall eine Vielzahl von unterschiedlichen Berechnungsformeln, die zum Vergleich der Compliance unter unterschiedlichen Bedingungen dienen sollen. Die am weitesten verbreiteten Indices heißen: Distensibility Coefficient, Compliance Coefficient, Young's elastic

modulus, Incremental elastic modulus und β -stiffness index^{40;88-92}. Allen diesen Indices ist gemein, dass sie das Druck-Diameter Verhältnis der arteriellen Gefäßwand beschreiben. Bisher herrscht kein Konsens darüber, welcher dieser Indices für die klinische Routine am besten geeignet ist. Diese Indices haben verschiedene methodische Schwächen, auf die im folgenden genauer eingegangen werden soll. Hauptkritikpunkt aller dieser Indices außer dem β -stiffness Index ist, dass sie maßgeblich vom gemessenen Pulsdruck (=Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck) abhängen. Dadurch sind sie nur vergleichbar, wenn bei verschiedenen Messungen immer der gleiche Pulsdruck herrscht. Das ist aber bei in vivo Studien nicht möglich. Durch diese Abhängigkeit vom Blutdruck verlieren sie an Bedeutung⁷⁰. Es ist bekannt, dass der pulsatile Gefäßdurchmesser stark vom Blutdruckänderungen beeinflusst wird⁹³. Es wäre nützlich, einen Index zu finden, der weniger abhängig vom Blutdruck ist⁷⁰. Der einzige dieser Indices, der relativ unabhängig vom Blutdruck ist, ist der β -stiffness Index. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass der β -stiffness Index sowohl in in vitro Studien⁴⁰ als auch in in vivo Studien⁷⁰ in einem physiologischen Bereich von 70 – 170mmHg vom Blutdruck unabhängig bleibt (siehe auch Methodenteil).

Ein weiterer Kritikpunkt an allen Compliance Indices ist die Tatsache, dass eine der beiden zu messenden Einflussgrößen, die Diameteränderung, in den meisten Fällen in der A. carotis communis oder der Aorta bestimmt wird während die zweite Einflussgröße, der Pulsdruck, an der A. brachialis ermittelt wird. Problematisch am Pulsdruck ist, dass er von zentral nach peripher zunimmt⁸⁷. Es fließen also zwei Messwerte, die nicht direkt vergleichbar sind, in den Indices ein. Dies führt dazu, dass man nicht die tatsächliche Compliance dieser Arterien bestimmt. Da der Pulsdruck im Alter in den zentralen Arterien stärker zunimmt als in den peripheren Arterien⁷⁹ entstehen Verzerrungen der Indices im Verlauf des Alters bei den einzelnen Probanden.

Aus den oben genannten Gründen bestanden in der vorliegenden Studie zwei Ziele bei der Findung einer aussagekräftigen Beschreibung der Compliance. Es war 1. unser Ziel ein Verfahren zu entwickeln mit dem die beiden oben genannten Einflussgrößen pulsatile Diameteränderung und Pulsdruck an der gleichen anatomischen Stelle erfasst werden können (als weiterer Aspekt neben dem Hauptziel der simultanen Erfassung mehrerer Parameter arteriosklerotischer Veränderungen der Gefäßwand). 2. Der in vielen Studien favorisierte β -stiffness Index wurde in dieser Studie verglichen mit der Aussagekraft der einfacher bestimmbaren pulsatischen Diameteränderung (=Fractional Diameter Change, FDC). Dadurch sollte geklärt werden, inwieweit es überhaupt nötig ist einen komplexen Index zu berechnen anstatt einfach die FDC als Maßeinheit für die vaskuläre Compliance zu verwenden. Alle untersuchten Korrelationen wurden jeweils für die FDC und für den β -stiffness Index bestimmt und auf Unterschiede in deren Ergebnis überprüft. Bei keinem Vergleich unterschieden sich FDC und β -stiffness index in ihrem Ergebnis, und auch nicht in der Stärke der Korrelationen. Es fand sich keine stärkere Aussagekraft des β -stiffness Index. Daher ist nach Meinung dieser Studiengruppe die

Verwendung der einfacher zu bestimmenden FDC dem β -stiffness Index und auch allen anderen angesprochenen Compliance Indices zu bevorzugen, da die Verwendung des β -stiffness index keine Vorteile bringt.

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass mittels der in dieser Studie vorgestellten hochauflösenden B-Mode Ultraschallmethode es erstmals möglich wurde, valide die arterielle Compliance in der A. brachialis zu quantifizieren. Darüber hinaus ist nach Meinung dieser Arbeitsgruppe die Verwendung der relativen Diameteränderung (FDC) als Parameter zur Beschreibung der arteriellen Compliance besser geeignet als einer der vielen in der Literatur veröffentlichten Indices.

4.1.3 Messung der Intima-Media-Dicke

Die Vermessung der Intima-Media-Dicke setzt eine genaue Kenntnis über die ultraschall-physikalische Entstehung der Ultraschallechos und über die anatomischen Strukturen, die diese erzeugen, voraus. Im folgenden soll zunächst auf die Grundlagen der Entstehung eines Grenzechos eingegangen werden und dann auf die Strukturen, die an der sondennahen und der sondenfernen Gefäßwand diese Echos erzeugen.

Im Ultraschallbild entsteht ein Grenzflächenecho am Übergang zweier Gewebe mit unterschiedlicher Dichte. Begrifflich wird die obere Begrenzung des Grenzflächenechos als „leading edge“, die untere Begrenzung des Grenzflächenechos als „far edge“ bezeichnet. Aus ultraschall-physikalischen Gründen kann man nur am oberen Grenzflächenübergang einer echoreichen Struktur („leading edge“) die genaue anatomische Lage quantifizieren. Das liegt daran, dass beim distalen Übergang eines echoreichen in ein echoarmes Ultraschallecho („far edge“) automatisch echoreiche Reflexionsechos auftreten. Diese werden zusätzlich noch durch die vom Untersucher verstellbare Ultraschallsignalverstärkung und von anderen Geräteeinstellungen (z.B. Komprimierung oder Fokuseinstellung) beeinflusst. Die Begrenzungslinie der „far edge“ ist also nicht von der Dicke der Gewebestrukturen abhängig sondern von den Geräteeinstellungen. Zur Ausmessung der IMT wird daher die so genannte „leading edge“-Methode verwandt. Bei dieser wird die Distanz zwischen zwei leading edges bestimmt. Die Dicke der anatomischen IMT ist nicht definiert durch die Breite des Echos sondern durch die Distanz zur nächsten „leading edge“⁹⁴.

Zum genauen Verständnis quantitativer Bestimmungen arterieller Intima-Media-Dicken mittels hochauflösender Ultraschalltechnik ist die Kenntnis des Zusammenhangs zwischen dem sonographischen Erscheinungsbild der Arterienwand und den anatomisch/histologischen Gefäßwandstrukturen von grundlegender Bedeutung. Im Ultraschallbild einer gesunden Arterienwand

imponieren sowohl die sondennahe als auch die sondenferne Gefäßwand als Doppelkontur, wobei zwei parallel verlaufende echoreiche Linien eine dunkle, echoarme Linie umsäumen (siehe Abb.23, rechte Seite). Zunächst zur sondenfernen Arterienwand: Es konnte an Karotis- und Aortenpräparaten von Mensch und Tier gezeigt werden, dass die lumenseitige innere echoreiche Linie der sondenfernen Arterienwand durch die Reflexion von Ultraschallwellen an der Grenzfläche vom Gefäßlumen zur Intimaschicht hervorgerufen wird^{95;96}. Die zweite äußere echoreiche Linie hat ihren Ursprung an der Grenzfläche der zwei Gewebeschichten Media und Adventitia. Es konnte gezeigt werden, dass im Ultraschallbild der sondenfernen Arterienwand die Gesamtdicke von innerer echoreicher und mittlerer echoarmer Linie der histologischen IMT entspricht^{95;96}.

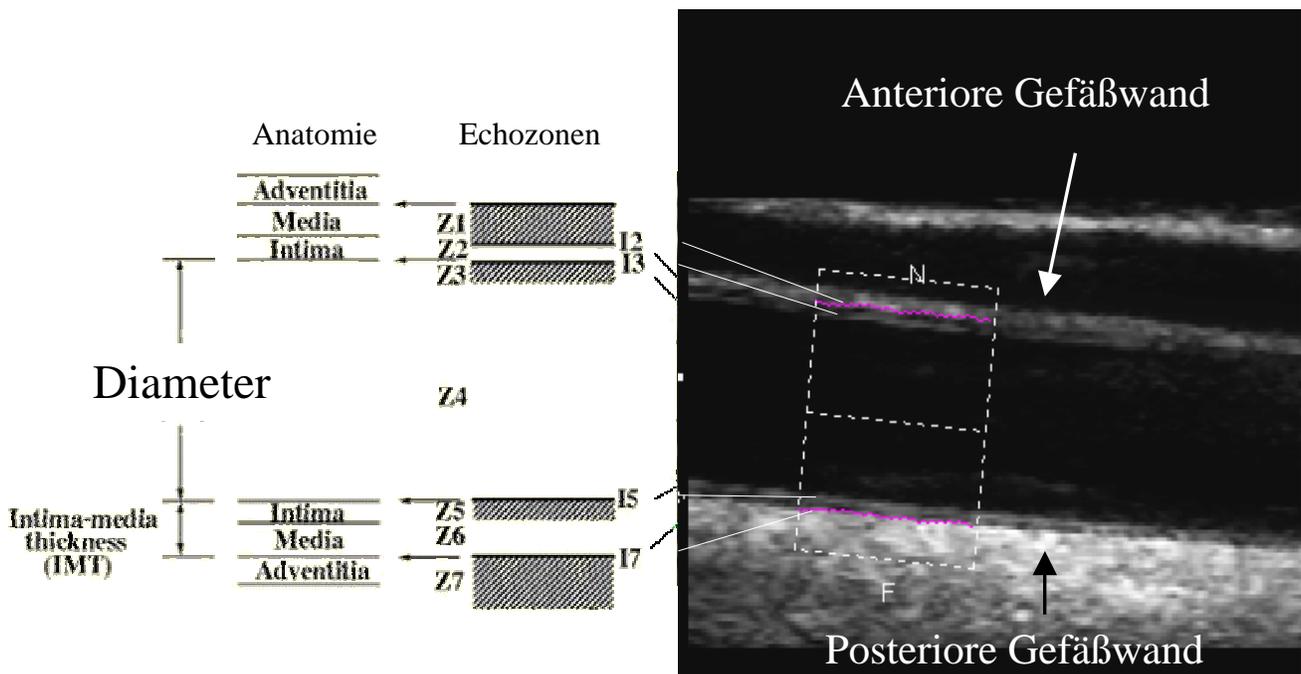


Abbildung 23

Zuordnung der im duplexsonographischen B-Bild dargestellten Strukturen zum anatomischen Aufbau der anterioren und posterioren Gefäßwand. Die Vermessung der IMT erfolgt von Grenzlinie 15 zu Grenzlinie 17 an der posterioren Gefäßwand.

Die Unterscheidung der Intima- von der Mediaschicht ist jedoch sonographisch nicht möglich. Die Zunahme des sonographischen Intima-Media-Komplexes kann zum einen Folge arteriosklerotischer Wandumbauprozesse wie Intimahyperplasie, vermehrte Monozyten- oder Makrophagenansammlung oder Fibrose sein. Andererseits kann z.B. auch in einer hypertoniebedingten Mediamuskelzellhyperplasie oder -hypertrophie die Verdickung der IMT begründet oder durch ein Remodelling verursacht sein.

Beim Vergleich der Bestimmung der sondenfernen mit der sondennahen Gefäßwand konnte Pignoli 1990 zeigen, dass die sonographisch bestimmten Dicken der IMT der sondenfernen und der sondennahen Arterienwand nicht übereinstimmen⁹⁶. Ursache hierfür ist, dass die Ultraschallechos an der sondennahen Gefäßwand durch andere anatomische Strukturen hervorgerufen werden als an der sondenfernen Gefäßwand, wo die Schallsignale durch die Übergänge Lumen zu Intima und Media zu Adventitia entstehen. An der sondennahen Arterienwand dagegen wird die äußere echoreiche Linie durch die Reflexion von Ultraschallwellen an der Grenzfläche vom Gewebe zur Adventitiaschicht hervorgerufen. (siehe Abb.23). Die innere lumenseitige echoreiche Linie hat ihren Ursprung in der Grenzfläche der zwei Gewebeschichten Media und Intima. Im Ultraschallbild der sondennahen Arterienwand reflektiert daher die Gesamtdicke von lumenseitiger echoreicher und mittlerer echoarmer Linie nicht die tatsächliche histologische IMT⁹⁶.

Aufgrund dieser Zusammenhänge zwischen Histologie und Ultraschallmorphologie und aufgrund des Fehlens genau definierter sonographischer Grenzen zwischen Media und Adventitia sowie Intima und Gefäßlumen an der sondennahen Arterienwand ist für quantitative Bestimmungen der IMT nur die sondenferne und nicht die sondennahe Wand geeignet. Voraussetzung dabei ist die Verwendung der „leading-edge“-Methode⁹⁶.

Unterschiedliche Studien untersuchen die IMT in verschiedenen Gefäßen. Die meisten Untersuchungen finden in der Arteria carotis communis statt^{27;97;98}, aber auch in der Arteria radialis⁹⁹ und der Arteria brachialis¹⁰⁰. Der Einsatz sonographischer Bestimmungen von Intima-Media-Dicken in arteriellen Gefäßwänden setzt Angaben über die Intra- und Inter-Observer-Differenzen voraus. Bezogen auf Variationskoeffizient und Intra-Observer-Differenz in der A. carotis communis können in der Literatur Werte von 2,4% bis 10,6%¹⁰¹ gefunden werden. Für die Inter-Observer-Differenz liegen die Werte zwischen 3,1% und 18,3%. Publikationen, die sich mit Ermittlungen der Intra- und Intervariabilität von IMT-Messungen an den Karotiden befassen, zeigen, dass die Reproduzierbarkeit der Methode vom ausgewählten Gefäßabschnitt abhängig ist (sondenferne/sondennahe Gefäßwand, A. carotis communis/A. carotis interna/Bulbus). Tang und Mitarbeiter¹⁰² konnte 2000 zeigen, dass die Variabilitäten in der A. carotis communis für IMT-Bestimmungen niedriger waren als in der A. carotis interna und im Bulbus. Daraus kann gefolgert werden, dass die Reproduzierbarkeit von IMT-Messungen im Bereich der Karotiden am besten ist, wenn diese an der sondenfernen Wand der A. carotis communis durchgeführt werden¹⁰³.

Um die IMT-Bestimmung in der Arteria brachialis zu validieren, wurden Intra-Observer Variabilität, Inter-Observer Variabilität, die Tag zu Tag Variabilität und der Variationskoeffizient bestimmt. Als Kontrolle wurden diese Differenzen zum einen manuell am Ultraschallgerät und zum anderen auch für die Arteria carotis communis ermittelt und mit den in der Literatur veröffentlichten Variabilitäten

verglichen. In der A. carotis zeigte sich in der in dieser Studie vorgestellten Methode dreifach niedrigere Werte als in der Literatur. Auch die für die Arteria brachialis ermittelten Differenzen lagen mit um 1% auf dem gleichen Niveau wie in der A. carotis und somit weit unterhalb der Variabilitäten, die für die Quantifizierung der Karotis-IMT veröffentlicht sind. Im Vergleich zur manuellen Auswertung konnten in beiden Gefäßen hochsignifikant niedrigere Variabilitäten mit der PC-gestützten Auswertung ermittelt werden. Da in der Literatur ein Konsens darüber besteht, dass die Quantifizierung der IMT in der A. carotis communis mit den niedrigsten methodischen Streuungen einhergeht, und da die von dieser Arbeitsgruppe ermittelten Variabilitäten mit der neuen Methode in der A. brachialis noch unterhalb von denen in der Literatur liegen, kann man davon ausgehen, dass die hier vorgestellte Messung im Zusammenhang mit dem automatischen Messprogramm den für die A. carotis publizierten Methoden ebenbürtig ist.

Neben der Steigerung der Reproduzierbarkeit lassen sich mit automatischen Analyseverfahren der zeitliche Aufwand wesentlich reduzieren. Schmidt-Trucksäss und Mitarbeiter verglichen ein von ihnen verwendetes automatisches Messprogramm mit manuellen IMT-Messungen an den sondenfernen Arterienwänden der A. carotis communis und des Bulbus bei 125 gesunden Probanden. Dabei ließen sich die Untersuchungszeiten bei Verwendung des elektronischen Verfahrens von im Mittel $74.5 \pm 18,2s$ auf $25,4 \pm 3,3s$ verringern¹⁰⁴. Übereinstimmend mit den in der Literatur veröffentlichten Ergebnissen ließ sich auch in dieser Studie der benötigte Zeitaufwand im Vergleich zur manuellen Auswertung in der A. brachialis mit dem neu entwickelten PC-gestützten Analysesystem wesentlich verringern.

Problematisch für die Anwendung dieser automatischen Messprogramme zur Bestimmung der Intima-Media-Dicke im Bereich der A. carotis communis sind lokalisierte Verdickungen des Intima-Media-Komplexes von mehr als 1,0mm bzw. Plaquebildungen im ausgewählten Messsegment¹⁰⁵. Diese Auftreibungen sind meist morphologisch charakterisiert durch einen Verlust der sonographisch scharf abgrenzbaren Doppelkontur, die typisch für den Intima-Media Komplex ist. Da die automatischen Messprogramme die „leading edge“-Methode zur IMT-Bestimmung verwenden, sind diese Segmente mit unscharfen Intima-Media-Grenzschichten nicht verwertbar. Gerade im Segment der sondenfernen Wand der A. carotis communis, welches in den meisten Studien zur IMT-Bestimmung verwendet wird, sind nicht selten Plaques vorhanden, so dass in diesen Fällen Bestimmungen der Wanddicke unmöglich werden¹⁰⁵. Durch Messung der Intima-Media-Dicke in der Arteria brachialis in der vorliegenden Studie verlieren diese Einschränkungen ihre Gültigkeit: Da in diesem Gefäß eine Plaquebildung unbekannt ist, fallen die o.g. Beschränkungen, wie sie bei IMT-Bestimmung in der A.

carotis bestehen, weg. Durch diese Vorteile wurde die hier vorgestellte IMT-Bestimmung in der A. brachialis der in der A. carotis bevorzugt.

Zusammengefasst ermöglichen die in dieser Studie entwickelten und validierten PC-gestützten Analysemethoden eine einfache und hochempfindliche duplexsonographische Bestimmung funktioneller, physiko-mechanischer und struktureller Eigenschaften peripherer Leitungsarterien. Eine weitere Besonderheit besteht darin, dass alle drei Marker während einer einzelnen Untersuchung simultan erfasst werden können und somit eine weitere Voraussetzung für den zeitsparenden Einsatz der Analysemethoden im Rahmen klinischer Untersuchungen geschaffen wurde. Die herkömmlichen manuellen Auswerteverfahren ermöglichten bislang aufgrund großer methodischer Streubreiten ausschließlich vergleichende Untersuchungen sehr großer Patientenkollektive unter klinisch-pathophysiologischen Fragestellungen. Die Standardisierung von Analyseabläufen, die erhebliche Reduktion der methodischen Variabilität und des zeitlichen Aufwandes der Auswertung stellt eine wesentliche Grundlage für den diagnostischen Einsatz der genannten Methoden dar. Die erwartete Bedeutung der entwickelten Methodik ist es, für den klinischen Alltag valide, einfach und schnell durchführbar diagnostische Parameter zu bestimmen, die eine frühzeitige Erkennung prä-arteriosklerotischer Läsionen der Gefäßwand zur Beurteilung der Prognose und auch möglicher Therapieinterventionen erlaubt.

4.2 Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die Endothel-abhängige Dilatation peripherer Leitungsarterien

Die Arteriosklerose ist eine chronisch progressive Erkrankung der Arterien. Wenngleich die Arteriosklerose der Koronararterien und der Karotiden von besonderem klinischem Interesse ist, sind strukturelle und funktionelle Veränderungen in fast allen Arterien des Organismus nachweisbar. So zeigte sich in einer von Sorensen und Mitarbeitern¹⁰⁰ durchgeführten Untersuchung eine gute Korrelation zwischen der histologisch bestimmten Gefäßwanddicke in den Koronararterien und der Arteria carotis bzw. der Arteria brachialis. In anderen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass im Zuge der Arteriosklerose eine Einschränkung der Funktion der Gefäßwand, eine endotheliale Dysfunktion, in den Koronararterien und der Arteria brachialis nachweisbar ist. Weiterhin konnte eine enge Beziehung zwischen der Endothelfunktion der Koronararterien und der Arteria brachialis nachgewiesen werden¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. In neueren Studien konnte eine prädiktive Bedeutung einer eingeschränkten FMD auf zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse nachgewiesen werden, wobei Patienten mit eingeschränkter FMD eine signifikant höhere Rate an kardiovaskulären Ereignissen im

Verlauf von 4,5 bzw. 7,7 Jahren hatten^{21;109}. So wird die Messung der FMD der Arteria brachialis aufgrund der einfachen und nicht-invasiven Durchführbarkeit seit Jahren als Surrogatparameter einer endothelialen Dysfunktion angewendet, welche als ein Frühstadium der Arteriosklerose angesehen wird.

In zahlreichen Studien wurde der Einfluss von kardiovaskulären Risikofaktoren auf die FMD untersucht. In diesem Zusammenhang konnte Celermajer bei Kindern und Erwachsenen mit kardiovaskulären Risikofaktoren aber ohne klinisch manifeste Arteriosklerose 1992 erstmals eine Reduktion der Fluss-vermittelten Dilatation an der Arteria femoralis und brachialis nachweisen²³. Bei Kindern mit familiärer Hypercholesterinämie zeigte sich eine signifikant geringere FMD im Vergleich mit einem gesunden Kontrollkollektiv. Bei erwachsenen Rauchern und Personen mit bekannter koronarer Herzkrankheit war die Fluss-vermittelte Dilatation ebenfalls signifikant vermindert. In weiteren Untersuchungen zeigte sich, dass die FMD in Abhängigkeit und dem Ausmaß kardiovaskulärer Risikofaktoren zunehmend eingeschränkt ist^{18;19;110}: Hypercholesterinämie¹⁹, Hypertonie^{110;111}, Diabetes mellitus^{50;110;112}, Zigarettenrauchen²³, höheres Lebensalter¹¹³, männliches Geschlecht^{49;114}, positive Familienanamnese^{19;115} und bekannte koronare Herzkrankheit^{23;54;107} zeigten eine signifikant geringere FMD als die gesunden Kontrollkollektive. Bei Männern setzt die altersabhängige Abnahme der FMD früher ein als bei Frauen¹¹⁴. Also sind sämtliche kardiovaskuläre Risikofaktoren erster Ordnung mit einer Einschränkung der FMD verbunden.

In Übereinstimmung damit besteht auch in der vorliegenden Studie eine zunehmende Einschränkung der FMD in Abhängigkeit kardiovaskulärer Risikofaktoren wie dem Cholesterinspiegel im Serum¹⁹, dem Glukosespiegel⁵⁰, dem systolischen Blutdruck¹⁹, dem Ausmaß des Zigarettenkonsums³⁴, dem Lebensalter¹⁹ sowie der Schwere und dem Ausmaß einer koronaren Herzkrankheit^{107;108}. Dieser Verminderung der FMD in Anwesenheit kardiovaskulärer Risikofaktoren können mehrere Pathomechanismen zugrunde liegen.

Pathophysiologisch kommen mehrere Mechanismen in Betracht, über die kardiovaskuläre Risikofaktoren zu einer endothelialen Dysfunktion führen können. Allen gemeinsam ist, dass sie entweder zu einer Verringerung der Bioverfügbarkeit, durch beschleunigten Abbau oder durch Hemmung der Bildung von NO, oder zu einer Einschränkung der Wirkung von Stickstoffmonoxid an den Muskelzellen der Gefäßwand führen (siehe Abbildung 24). Zahlreiche Untersuchungen sprechen dafür, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren über eine gesteigerte Radikalbildung zu einem beschleunigten Abbau von NO führen¹¹⁶. Als wesentlicher Mechanismus hierzu wird eine gesteigerte Bildung reaktiver Sauerstoffspezies innerhalb der Gefäßwand diskutiert¹¹⁷. Eine besondere Bedeutung scheint in diesem Zusammenhang den Superoxidanionen ($O_2^{\cdot-}$) zuzukommen, welche die Bioverfügbarkeit von NO unter Bildung von Peroxynitrit ($ONOO^-$) verringern können. Peroxynitrit wiederum kann die NO-Synthase inhibieren und zu einer Einschränkung der NO-Bildung führen^{118;119}.

Weiterhin scheint der Bildung von asymmetrischem Dimethylarginin (ADMA), einem endogenen Inhibitor der NO-Synthase, eine Bedeutung in der endothelialen Dysfunktion zuzukommen^{120;121}. Als weiterer Faktor wird ein Mangel an L-Arginin, dem Substrat der NO-Synthase, diskutiert¹²². Neben der Deaktivierung von NO trägt oxidativer Stress daher auch zu einer Hemmung der NO-Synthase bei¹¹⁸.

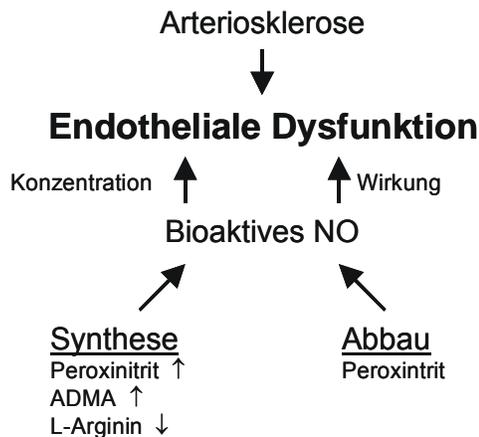


Abbildung 24

Pathomechanismen die der endothelialen Dysfunktion zugrunde liegen.

1. Verminderung der Synthese durch ADMA, Peroxinitrit und Mangel an L-Arginin.
2. Beschleunigter Abbau von NO durch Superoxidanionen

Neben einer Verminderten NO-Konzentration durch beschleunigten Abbau oder verminderte Synthese kommt als Ursache für die beobachtete Einschränkung der FMD in Anwesenheit kardiovaskulärer Risikofaktoren eine verminderte dilatatorische Wirkung von NO auf das glattmuskuläre Kompartiment der arteriellen Gefäßwand in Betracht⁴⁷. Aus diesem Grunde wurde in der vorliegenden Studie neben der FMD auch die Endothel-unabhängige Dilatation nach Gabe von exogenem NO quantifiziert. In Einklang mit anderen Untersuchungen zeigte sich in Anwesenheit kardiovaskulärer Risikofaktoren eine verminderte Endothel-unabhängige Dilatation^{23;123}. Die FMD war in dieser Untersuchung bei Personen mit kardiovaskulären Risikofaktoren signifikant stärker eingeschränkt als die dilatatorische Antwort auf exogenes NO. Daraus wurde abgeleitet, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren zu einer eigenständigen Störung der Endothel-abhängigen Komponente der Vasorelaxation führen und die gefundene Reduktion der FMD bei kardiovaskulären Risikofaktoren nicht allein durch eine eingeschränkte NO-Sensitivität des glattmuskulären Kompartimentes der Gefäßwand erklärt werden kann.

Abschließend ist festzuhalten, dass alle kardiovaskulären Risikofaktoren erster Ordnung mit einer Einschränkung der Endothelfunktion vergesellschaftet sind. Diese endotheliale Dysfunktion lässt sich dabei nicht allein durch eine verminderte biologische Wirkung von NO, einer entscheidenden Einflussgröße auf die Endothelfunktion, am glattmuskulären Muskelkompartiment der arteriellen Gefäßwand erklären, sondern stellt eine eigenständige Störung mit vermutlich einer Vielzahl von Pathomechanismen dar. Eine Differenzierung zwischen diesen Pathomechanismen ist nicht Ziel

dieser Studie und mit diesem Versuchsaufbau nicht möglich, die hier gemessene eingeschränkte FMD stellt einen Summationseffekt aller dieser Einflussfaktoren dar.

4.3 Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die vaskuläre Compliance

Frühe Veränderungen der Arteriosklerose umfassen neben funktionellen auch physiko-mechanische Veränderungen wie die arterielle Compliance. Von besonderem klinischen Interesse in diesem Zusammenhang ist die durch die Versteifung der Gefäßwand hervorgerufene Einschränkung der Windkesselfunktion arterieller Leitungsgefäße. Klinisch äußert sich dies sowohl durch eine Erhöhung der Nachlast des linken Ventrikels als auch eine Erhöhung des systolischen bei gleichzeitiger Erniedrigung des diastolischen Blutdrucks⁸⁸. Letzterer wiederum bedingt eine Verminderung der Koronarperfusion während der Diastole. Veränderungen der Compliance sind mit hochauflösendem Ultraschall in Form einer pulsatilen Änderung des Gefäßdurchmessers (fractional diameter change, FDC) messbar. So wird die Dehnbarkeit in der Arteria carotis communis schon seit Jahren zur Quantifizierung der Compliance mittels Ultraschall ermittelt. In dieser Studie wurde der Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die Compliance neben der A. carotis communis ebenfalls in der Arteria brachialis bestimmt um Vergleiche zwischen elastischen und muskulären Arterien treffen zu können.

Bisher wurde die Compliance hauptsächlich in der Arteria carotis communis quantifiziert. Bei Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit konnte eine signifikant niedrigere Compliance festgestellt werden als im gesunden Kontrollkollektiv^{39;124}. In verschiedenen Studien ist der Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die Compliance der Arteria carotis communis untersucht worden. Hypertonie führte ebenso zu einer signifikant niedrigeren Compliance^{64;65;125;126} wie Diabetes mellitus¹²⁷ und Zigarettenrauchen und dessen Ausmaß⁶⁵. Hypercholesterinämie führte sowohl bei Erwachsenen¹²⁸ als auch bei Kindern zu einer Verringerung der Compliance²⁸. Van People und Mitarbeiter konnten eine reduzierte Compliance in der Arteria carotis communis bei lokaler Plaquebildung feststellen¹²⁹. In weiteren Studien findet sich eine Korrelation zwischen arterieller Compliance und dem Lebensalter^{68;69}. Männer weisen im Gegensatz zu Frauen eine niedrigere Compliance auf⁶⁷.

Im Einklang mit der Literatur fand sich auch im eigenen Studienkollektiv in der eine erniedrigte FDC in Anwesenheit der einzelnen kardiovaskulären Risikofaktoren. Bei Koronarer Herzkrankheit^{39;124}, arterieller Hypertonie^{64;65;125;126}, Hypercholesterinämie¹²⁸ und Zigarettenrauchen⁶⁵ fand sich eine

erniedrigte FDC. Inverse Korrelationen bestanden zum Pulsdruck, zum Alter⁷² und zur Anzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren.

In einem weiteren Schritt wurde die Compliance unter Veränderung des aktiven Gefäßtonus untersucht. Durch Gabe von exogenem NO wurde der Tonus des Gefäßmuskelkompartimentes der Gefäßwand verringert. Hier zeigte sich in der A. carotis keine Veränderung der Compliance vor und nach Tonusveränderung, während in der A. brachialis nach Tonusverringering eine Erniedrigung der Compliance festzustellen war.

Physiologisch wird die vaskuläre Compliance sowohl durch die elastischen und kollagenen Fasern der Gefäßwand einerseits als auch durch den aktiven Gefäßmuskeltonus andererseits beeinflusst. Unter Verringerung des aktiven Gefäßtonus durch NO nimmt der relative Anteil der elastischen und kollagenen Fasern an der Compliance zu¹³⁰. Da diese Fasern in elastischen Gefäßtypen den Großteil der Gefäßwand bilden¹³¹ könnte die unveränderte Compliance in diesem Gefäßtyp durch eine untergeordnete Rolle der Muskelfasern an der Compliance erklärt werden. In muskulären Gefäßen dagegen besteht die Wand vorrangig aus Muskelzellen, so dass durch Veränderung des Gefäßtonus eine Veränderung der Compliance erklärbar wird.

Im Gegensatz zur vorliegenden Studie konnten Bank und Mitarbeiter 1999 eine Steigerung der Compliance in der Arteria brachialis gesunder Probanden nach Gabe von externem Stickstoffmonoxid feststellen¹³². Die Unterschiede zur vorliegenden Studie können durch die unterschiedlichen Charakteristika der untersuchten Population verursacht sein. Während Bank gesunde Probanden untersuchte bestand in dieser Studie die Population aus Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren. Dies legt die Vermutung nahe, dass die FDC unter physiologischen Bedingungen anders auf Änderung des Gefäßtonus reagiert als unter pathophysiologischen Bedingungen. Da z.B. bei hohem Blutdruck die kollagenen Fasern der Gefäßwand einen größeren Anteil an den passiven elastischen Eigenschaften übernehmen, während dies bei niedrigem Blutdruck hauptsächlich durch elastische Fasern geschieht¹³⁰, könnte das die unterschiedlichen Ergebnisse bei Bank und der vorliegenden Studie erklären. Des weiteren finden bei der Hypertonie Umbauprozesse statt, bei denen die Menge der kollagenen Fasern zu- und die der elastischen Fasern abnimmt¹³³.

Zusammenfassend kann man sagen, dass Veränderungen der arteriellen Compliance nicht für den ganzen Gefäßbaum verallgemeinerbar sind. Durch aktive Tonusänderung ändert sich in elastischen Arterien die Compliance nicht, während sie sich in muskulären Leitungsarterien verringert. Daher werden in Zukunft Untersuchungen benötigt wie sich Compliance der Koronararterien zu diesen beiden Gefäßen verhält.

4.4 Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die Intima-Media-Dicke peripherer Leitungsarterien

Die Arteriosklerose geht morphologisch mit einer Verdickung der Gefäßwand der Koronararterien¹³⁴ und Karotiden einher¹³⁵. Strukturelle und funktionelle Veränderungen sind allerdings auch in fast allen anderen Arterien des Organismus nachweisbar. Bei Sorensen und Mitarbeitern¹⁰⁰ zeigte sich eine gute Korrelation zwischen dem histologischen Schweregrad einer Arteriosklerose in den Koronararterien und der Gefäßwanddicke in der Arteria carotis bzw. der Arteria brachialis. Diese prä-arteriosklerotischen Veränderungen der Arterienwand sind mit hochauflösendem Ultraschall messbar (Intima-Media Thickness, IMT). Im Folgenden soll zunächst auf den Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die IMT der A. carotis communis eingegangen werden, dann auf deren Einfluss auf die A. brachialis.

Zahlreiche Studien haben die IMT in der A. carotis communis quantifiziert. So konnte eine zunehmende Verdickung der Gefäßwand bei Patienten in Abhängigkeit vom Ausmaß einer koronaren Herzkrankheit gezeigt werden¹³⁶⁻¹³⁸. In verschiedenen Studien konnte eine prognostische Wertigkeit eines Intima-Media-Komplex der Karotiden in Abhängigkeit der Wanddicke für das Herzinfarkt- sowie Schlaganfallrisiko festgestellt werden^{80;103;139-142}. Gegenüber Gefäßgesunden hatten Personen mit Intima-Mediaverdickungen der A. carotis communis von mehr als 1,0mm ein 2,17fach erhöhtes Herzinfarkt- sowie Schlaganfallrisiko. Bei Patienten mit arteriosklerotischen Plaques war das Risiko um das 4,1-bis 6,5fache erhöht. Zahlreiche Studien haben den Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die IMT untersucht. Alle kardiovaskulären Risikofaktoren erster Ordnung gehen mit einer Verdickung des Intima-Media-Komplexes der A. carotis communis einher. Bei Patienten mit arterielle Hypertonie^{143;144} und Diabetes mellitus²⁷ bzw. Insuliresistenz¹³⁹ zeigte sich eine signifikant dickere IMT als bei gesunden Personen. Sowohl Zigarettenkonsum^{65;139} und dessen Ausmaß¹⁴⁵, als auch Blutdruck^{65;146} bzw. Pulsdruck⁹⁹ führten zu einer Verdickung der IMT in der A. carotis communis. Hypercholesterinämie^{147;148}, Lipoprotein(a), LDL-Partikelgröße^{149;150} und Homozystinämie¹⁵¹ korrelierten mit der Dicke des Intima-Media Komplexes. Schon bei Kindern mit familiärer Hypercholesterinämie konnte eine im Vergleich zur Normalbevölkerung dickere IMT festgestellt werden²⁸. Zureik und Mitarbeiter konnten 2000 zeigen, dass Personen mit familiärer Herzinfarktbelastung eine signifikant dickeren Intima-Media Komplex haben¹⁵². Neben diesen Faktoren spielen des weiteren biologische Faktoren wie das Alter^{139;153} und männliches Geschlecht⁶⁷ eine Rolle bei der Dicke der IMT in der Arteria carotis communis.

Zusammenfassend ist das Vorhandensein aller kardiovaskulären Risikofaktoren erster Ordnung mit einer Verdickung des Intima-Media Komplexes der Arteria carotis communis verbunden. Daher wurde auch in der vorliegenden Untersuchung die Wirkung dieser kardiovaskulären Risikofaktoren auf die

Intima-Media-Dicke der A. carotis untersucht. In Übereinstimmung mit der Literatur bestanden in den vorliegenden Untersuchungsergebnissen positive Korrelationen zum Vorhandensein und der Anzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren⁶. Sowohl das Vorhandensein von koronarer Herzkrankheit¹³⁶ als auch das Vorhandensein aller kardiovaskulärer Risikofaktoren erster Ordnung wie arterieller Hypertonie^{143;144}, Hypercholesterinämie^{147;148} und Diabetes mellitus²⁷ sowie Zigarettenkonsum⁶⁵ und dessen Ausmaß¹⁴⁵ führten zu einer signifikant dickeren IMT in der A. carotis. Ebenso konnten Korrelationen zum Alter^{139;153}, Pulsdruck⁹⁹ und zur Dauer der Hypercholesterinämie festgestellt werden.

Zusätzlich zur Arteria carotis communis wurde der Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren auch auf die IMT der Arteria brachialis untersucht. Hier zeigte sich übereinstimmend mit den in der Arteria carotis communis gefundenen Ergebnissen eine Abhängigkeit zum Vorhandensein und zur Anzahl an kardiovaskulären Risikofaktoren. Das Vorhandensein von koronarer Herzkrankheit, von arterieller Hypertonie und deren Dauer führten ebenso wie das Vorhandensein von Hypercholesterinämie zu einer signifikant dickeren IMT der Arteria brachialis. Zigarettenrauchen und dessen Ausmaß zeigte ebenfalls eine signifikant dickere Intima-Media-Dicke. Zusammenfassend bedeutet das, dass nahezu sämtliche kardiovaskuläre Risikofaktoren den gleichen Effekt auf strukturelle Veränderungen der arteriellen Gefäßwand in elastischen und muskulären Gefäßbetten zeigen. In einem nächsten Schritt wurden die Dicken des Intima-Media Komplexes der beiden Gefäßbetten miteinander verglichen. Hier zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation in der IMT in beiden Arterien. Morphologische Veränderungen der Gefäßwand bei der Arteriosklerose bestehen sowohl in elastischen als auch in muskulären Leitungsarterien und können mit hochauflösendem Ultraschall sensitiv diagnostisch erfasst werden. Der Nachweis einer engen Korrelation zwischen A. carotis und A. brachialis stellt hierbei eine Voraussetzung dafür dar, die IMT der A. brachialis anstelle der A. carotis zu quantifizieren. Dies hat insbesondere den Vorteil, dass hier nur der systemische Effekt der Wandverdickung gemessen wird und keine möglichen Fehlerquellen durch lokale Plaquebildung existieren. Daher ist die A. brachialis besser geeignet zur Quantifizierung der Intima-Media-Dicke als frühen Marker arteriosklerotischer Veränderungen als die A. carotis communis.

4.5 Diagnostische Erfassung struktureller und funktioneller Veränderungen bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren

Koronarangiographie und funktionelle Belastungs-Tests wie Belastungs-EKG oder Myokardszintigraphie sind seit Jahren die Grundlage der Diagnose und Behandlung der koronaren Herzkrankheit. Von besonderer klinischer Bedeutung dabei ist die Prävention bzw. Rückbildung früher

Krankheitsstadien, in denen das größte Rückbildungspotential liegt⁸⁻¹⁰. In diesem Zusammenhang wurde das Konzept der kardiovaskulären Risikofaktoren etabliert¹⁷, welche prognostische Wertigkeit für kardiovaskuläre Ereignisse besitzen. Dies bildete die wesentliche Grundlage zur Entwicklung präventiver Strategien und Therapien wie z.B. körperliches Training und Ernährungskonzepte (Leitlinien zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie). Da die Arteriosklerose eine systemische Erkrankung ist, könnte die in dieser Studie vorgestellte nicht-invasive Ultraschalluntersuchung peripherer Leitungsarterien (simultane Quantifizierung der Endothelfunktion, struktureller Komponenten und mechanischer Eigenschaften der Gefäßwand) sachdienlich bzw. relevant für die Erfassung früher arteriosklerotischer Veränderungen der Koronararterien sein. Sie könnte möglicherweise einen Beitrag leisten bei der Früherkennung oder durch Verlaufskontrollen bei der Behandlung der Arteriosklerose bzw. der koronaren Herzkrankheit¹⁵⁴.

In früheren Untersuchungen wurde mit dieser Ultraschalluntersuchung meistens nur ein früher Marker arteriosklerotischer Veränderungen bestimmt, der als Surrogatparameter der Ausbildung von Arteriosklerose dienen sollte. Neuere Untersuchungen beschäftigen sich mit der Auswirkung kardiovaskulärer Risikofaktoren auf mehrere dieser Parameter (siehe Tabelle). Dabei beschreiben einige Studien einen Zusammenhang zwischen einer endothelialen Dysfunktion und strukturellen Verdickungen der Gefäßwand (FMD vs. IMT)^{67;145;155;156}. Andere Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen der endothelialen Dysfunktion und Veränderungen der physiko-mechanischen Eigenschaften (FMD vs. FDC)^{157, 158;159}. Andere Untersuchungen konnten keinen Zusammenhang zwischen diesen beiden Parametern aufzeigen^{160, 63}. In Studien, die sich mit der Bestimmung struktureller und physiko-mechanischer Parameter (IMT vs. FDC) befassen, gibt es ebenfalls kontroverse Aussagen. So zeigten einige Untersuchungen eine Korrelation^{65;161}, andere konnten diese Korrelation nicht feststellen^{68;83;162} (Übersicht siehe Tabelle).

Tabelle 6

Ergebnisse der in der Literatur veröffentlichten Studien, in denen jeweils 2 der 3 Frühmarker arteriosklerotischer Veränderungen untersucht wurden. Zwischen endothelialer Dysfunktion und strukturellen Veränderungen fanden sich einheitlich in mehreren Publikationen Korrelationen. Sowohl beim Vergleich der endothelialen Dysfunktion mit mechanischen Eigenschaften als auch beim Vergleich struktureller und mechanischer Eigenschaften zeigten sich in der Literatur kontroverse Ergebnisse (Literaturangaben siehe Text).

Untersuchte Parameter	Korrelation
endotheliale Dysfunktion - Struktur	ja
endotheliale Dysfunktion - Mechanik	ja / nein
Struktur - Mechanik	ja / nein

Diese unterschiedlichen Ergebnisse in den verschiedenen Studien können mehrere Ursachen haben: Einerseits die unterschiedlichen unabhängigen Variablen, andererseits die unterschiedlichen

Untersuchungsmethoden. Unterschiedliche Korrelationen können dadurch entstanden sein, dass in einigen Studien gesunde Probanden^{83;159}, in anderen die Abhängigkeit der verschiedenen Frühmarker von Diabetes mellitus¹⁶⁰, Hypercholesterinämie^{63;68}, Rauchen⁶⁵, Hypertonus⁶⁸ oder in Anwesenheit arteriosklerotischer Plaques¹⁶² untersucht wurden. In den aufgeführten Studien wurden unterschiedliche Untersuchungsmethoden angewendet, sowohl unterschiedliche Ultraschallmethoden als auch unterschiedliche Analysemethoden der arteriellen Pulswelle, wobei bei keiner Methode ein Trend zum Vorhandensein oder Fehlen von Korrelationen feststellbar ist. Diese verschiedenen Untersuchungsmethoden und im Zusammenhang damit die unterschiedlichen methodischen Variabilitäten könnten ebenso die unterschiedlichen Ergebnisse erklären.

Wenige Studien haben sich bisher mit dem Vergleich aller drei Parameter beschäftigt, FMD vs. FDC und IMT. Auch in diesen Studien sind kontroverse Ergebnisse in Bezug auf die Veränderung der Parameter beschrieben worden: Jensen-Urstad und Mitarbeiter fanden 1997 bei gesunden Probanden keinen Zusammenhang zwischen IMT und Compliance in der A. carotis communis und der FMD der A. brachialis⁷⁵. Weidinger fand 2002 bei Patienten mit KHK eine signifikant dickere IMT der A. carotis communis gegenüber Gesunden, wobei die FMD in beiden Gruppen gleich groß war. Eine Korrelation zwischen den einzelnen Parametern war nicht festzustellen¹⁶³. Hypercholesterinämie und arterieller Hypertonus führten zu keinen zusammenhängenden Veränderungen aller drei Frühmarker^{28;164;165}. Gleiches galt für Diabetes mellitus Typ I¹⁶⁶ während Diabetes mellitus Typ II ebenso mit einer endothelialen Dysfunktion wie auch mit einer verdickten IMT und einer erniedrigten Compliance assoziiert war²⁷. Diese Studie von Ravikumar war die einzige, die Korrelationen aller drei Marker früher arteriosklerotischer Veränderungen der arteriellen Gefäßwand aufzeigen konnte. Nachteilig wirkt sich in dieser Studie wie auch in den zuvor erwähnten Arbeiten die Bestimmung und damit der Vergleich jedes Parameters in einem anderen Gefäßbett aus. Während die FMD in der A. brachialis quantifiziert wurde fand dies für die IMT in der A. carotis communis und für die arterielle Compliance in der A. radialis statt.

In der vorliegenden Studie wurden erstmalig alle drei Indices, 1. die Endothelfunktion, 2. die arterielle Compliance und 3. die Intima-Media-Dicke simultan am gleichen anatomischen Gefäßabschnitt, der A. brachialis, quantifiziert. Zusätzlich wurden Compliance und IMT auch in der Arteria carotis communis bestimmt um funktionelle und strukturelle Veränderungen in elastischen und muskulären Leitungsarterien vergleichend quantifizieren zu können. Die in dieser Studie in der A. carotis communis festgestellten Korrelation aller drei Parameter, eine endotheliale Dysfunktion korrelierte mit der Dicke der IMT und mit der Erniedrigung der Compliance in der A. carotis communis, decken sich mit den in der Literatur veröffentlichten Ergebnissen²⁷. In der A. brachialis konnte zum ersten mal gezeigt werden, dass parallel eine endotheliale Dysfunktion und strukturelle Veränderungen auftreten, welche hochsignifikant korrelieren.

Zur Frage welche der beiden Arterien besser zur Quantifizierung früher arteriosklerotischer Marker geeignet ist müssen mehrere Aspekte betrachtet werden: Zwar sind in der Arteria carotis communis die methodischen Variabilitäten geringer, dagegen ist in der Arteria brachialis die Messung unbeeinflusst von lokaler Plaquebildung. Ebenso ist hier im Gegensatz zur A. carotis communis eine simultane Quantifizierung der Endothelfunktion und struktureller Veränderungen möglich. Dies führt zu der Frage ob die Endothelfunktion lediglich ein Epiphänomen der Wandverdickung darstellt. Daher wurde zur Quantifizierung der diagnostischen Wertigkeit der Intima-Media-Dicke der Arteria brachialis als direkten morphologischen Marker der endothelialen Dysfunktion die Sensitivität und Spezifität im Vier-Felder-Test ermittelt. Hierzu wurde eine FMD von <8% als endotheliale Dysfunktion und eine Intima-Media-Dicke von >0,35mm als diagnostischer Grenzwert definiert. Dabei zeigte sich eine hohe Sensitivität und Spezifität von 90% bzw. 68%. Dennoch reicht dies nicht aus um die FMD als Epiphänomen einer Wandverdickung (IMT) anzusehen. Dagegen spricht außerdem die signifikant stärkere Einschränkung der FMD im Vergleich mit der Dilatation nach Gabe von exogenem NO bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren.

Daher ist die simultane Messung aller Parameter (FMD, IMT und FDC) also sinnvoll. Durch das Fehlen der oben genannten potentiellen Einflussfaktoren auf die A. brachialis ist die Quantifizierung dieser frühen Marker arteriosklerotischer Veränderungen in der A. brachialis der A. carotis communis vorzuziehen. Die methodischen Voraussetzungen dazu wurden durch diese Studie geschaffen.

4.6 Klinische Bedeutung und Ausblick

Erst in den letzten Jahren konnte der Nachweis erbracht werden, dass ein Zusammenhang zwischen der endothelialen Dysfunktion und der Prognose einer koronaren Herzkrankheit besteht. Gleiches gilt für die arterielle Compliance und strukturelle Wandverdickungen. Schächinger und Mitarbeiter²¹ und Al Suwaidi und Mitarbeiter²² konnten in prospektiven Studien den prognostischen Einfluss einer reduzierten Endothel-abhängigen Dilatation der Koronararterien auf die Rate an kardialen Ereignissen bei Personen mit koronarer Herzkrankheit nachweisen. Bei Heitzer und Mitarbeiter¹⁰⁹ zeigte sich, dass auch Personen, die eine reduzierte Endothel-abhängige Dilatation der Widerstandsgefäße des Unterarms aufweisen, ein erhöhtes Risiko haben ein kardiales Ereignisse zu erleiden. In einer weiteren Arbeit konnte auch für die FMD eine prognostische Wertigkeit für Patienten mit koronarer Herzkrankheit etabliert werden²⁴. Daher muss der individuellen Risikostratifizierung der endothelialen Dysfunktion große Beachtung geschenkt werden, zumal einige klinische Studien darauf hinweisen, dass eine endotheliale Dysfunktion zumindest in Teilen rückführbar sein kann^{8;167-170}. Schon 1993 konnten Celermajer und Mitarbeiter³⁴ zeigen, dass Rauchen zu einer dosisabhängigen Reduktion der

FMD führt, welche zumindest in Teilen nach Nikotinkarenz reversibel ist. Auch körperliches Training geht mit einer Steigerung der FMD einher¹⁶⁷. Diese Befunde sprechen dafür, dass die endotheliale Dysfunktion ein kausales Bindeglied und somit eine therapeutische Zielgröße in der Prophylaxe und Therapie einer Arteriosklerose darstellt^{20;171}. Auch für die arterielle Compliance und die Dicke der Gefäßwand konnte in der A. carotis communis in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass eine reduzierte arterielle Compliance¹⁷² bzw. eine verdickte IMT¹⁷³ für sich genommen ein signifikant erhöhtes Risiko nach sich zieht, ein kardiales Ereignis zu erleiden. Für die IMT-Messung konnte eine höhere prognostische Wertigkeit als für die Endothelfunktion festgestellt werden, da die IMT schon im Niedrigrisikobereich einen prädiktiven Wert hat während dies für die FMD erst bei Hochrisikopatienten zutrifft¹⁷⁴. Die Compliance der A. carotis communis stellte eine hohe prädiktive Aussagekraft für kardiovaskuläre Sterblichkeit bei Patienten mit Niereninsuffizienz im Endstadium dar¹⁷⁵. Gleiches gilt für die Compliance der Aorta bei Patienten mit schon bestehender koronarer Herzkrankheit zur Voraussage weiterer koronarer Ereignisse¹⁷⁶. Diese prädiktiven Werte gelten immer nur für die endotheliale Dysfunktion, die Compliance oder die IMT allein betrachtet.

Durch die simultane Bestimmung sowohl der arteriellen Compliance als auch der Intima-Media-Dicke in der Arteria brachialis zusätzlich zur FMD könnte es nun möglich sein, die hier vorgestellte Untersuchung durch eine höhere prognostische Aussagekraft in die individualspezifische Risikostratifizierung mit einzubeziehen. Zudem könnten nun Behandlungserfolge objektiviert werden durch eine einfache nicht-invasive Ultraschalluntersuchung mehrerer früher Marker arteriosklerotischer Veränderungen, z.B. mit der Entwicklung eines Risikoscores. Vor dem Einsatz in der klinischen Routine müssen allerdings physiologische, pathophysiologische und weitere methodische Einflussgrößen identifiziert und Normal- und pathologische Größen für die Compliance und die IMT in einem größeren Kollektiv etabliert werden. Auch die prognostische Wertigkeit der simultanen Erfassung aller drei Parameter muss noch im Längsschnitt nachgewiesen werden.

5 Zusammenfassung

Veränderungen der Gefäßwand in Form einer endothelialen Dysfunktion, Erniedrigung der vaskulären Compliance und strukturelle Wandverdickungen scheinen eine zentrale Rolle sowohl in der Entstehung, als auch dem Fortschreiten einer Arteriosklerose zuzukommen.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie die arterielle Hypertonie, die Hypercholesterinämie, der Diabetes mellitus und der Nikotinabusus sind mit einer Störung der Endothelfunktion, der vaskulären Compliance und struktureller Wandverdickungen assoziiert und scheinen hierüber ihre proatherogene Wirkung zu vermitteln. Neuere klinische Ansätze deuten darauf hin, dass alle diese drei Marker therapeutisch rückführbar sein können. Obwohl der Früherkennung der Arteriosklerose eine große sozioökonomische Bedeutung zukommt, existiert derzeit noch kein einfaches Verfahren zur Früherkennung einer Arteriosklerose, welches in der klinischen Routine eingesetzt wird. Unklar war bisher auch inwiefern sich diese drei unterschiedlichen Veränderungen untereinander beeinflussen und ob sie an histologisch unterschiedlich aufgebauten Gefäßen im gleichen Ausmaß verändert sind. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher eine einfach anwendbare nicht-invasive und kostengünstige Ultraschalluntersuchung zu entwickeln mit der frühe Veränderungen der Arteriosklerose hochsensitiv erfasst werden können. In diesem Zusammenhang wurde eine Untersuchungsmethode entwickelt mit der es möglich war simultan alle drei Frühmarker der Arteriosklerose zu quantifizieren. Diese Untersuchung wurde sowohl an elastischen als auch an muskulären Leitungsarterien angewendet und verglichen.

1. Mit Hilfe der digitalen Duplexsonographie können simultan eine Endotheliale Dysfunktion, morphologische und physiko-mechanische Veränderungen der Gefäßwand hochsensitiv erfasst werden.
2. In Anwesenheit kardiovaskulärer Risikofaktoren ist der Intima-Media Komplex sowohl in elastischen als auch in muskulären Leitungsarterien in gleichem Ausmaß verdickt.
3. Kardiovaskuläre Risikofaktoren gehen parallel sowohl mit einer endothelialen Dysfunktion als auch einer Verdickung des Intima-Media-Komplexes der A. brachialis einher.

Daraus wurde geschlossen, dass die in dieser Arbeit vorgestellte Ultraschalluntersuchung an der Arteria brachialis einen Wichtigen Beitrag zur Frühdiagnose der Arteriosklerose leisten kann.

6 Literaturverzeichnis

1. Braunwald E. Shattuck Lecture - Cardiovascular Medicine at the Turn of the Millennium: Triumphs, Concerns, and Opportunities. *N Engl J Med.* 1997;337:1360-1369.
2. Breslow, J. L. Cardiovascular disease burden increases, NIH funding decreases. *Nat.Med.* 3(6), 600-601. 1997.
3. Ross R. Atherosclerosis - An Inflammatory Disease. *N Engl J Med.* 1999;340:115-126.
4. Toborek M, Kaiser S. Endothelial cell functions. Relationship to atherogenesis. *Basic Res Cardiol.* 1999;94:295-314.
5. Kelm M, Feelisch M, Deussen A, Strauer BE, Schrader J. Release of endothelium derived nitric oxide in relation to pressure and flow. *Cardiovasc Res.* 1991;25:831-836.
6. Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtori CR, Tremoli E. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke.* 2000;31:2426-2430.
7. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: The Muscatine Study. *Circulation.* 2001;104:2815-2819.
8. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:325-333.
9. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2001;357:577-581.
10. Neunteufl T, Maurer G. Noninvasive Ultrasound Techniques for the Assessment of Atherosclerosis in Coronary Artery Disease. *Circulation Journal.* 2003;67:177-186.
11. Kelm M. Flow-mediated dilatation in human circulation: diagnostic and therapeutic aspects. *Am J Physiol.* 2002;282:H1-H5.
12. Schwartz, C. J., Kelley, J. L., Nerem, R. M., Sprague, E. A., Rozek, M. M., Valente, A. J., Edwards, E. H., Prasad, A. R., Kerbacher, J. J., and Logan, S. A. Pathophysiology of the atherogenetic process. *Am.J.Cardiol.* 64(13), 23G-30G. 1989.
13. Stary HC, Chandler AB, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Rosenfeld ME, Schaffer S, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A Definition of Initial, Fatty Streak, and Intermediate Lesions of Atherosclerosis: A Report From the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis. *Circulation.* 1994;89:2462-2478.

14. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis. *Circulation*. 1995;92:1355-1374.
15. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (First of two parts). *N Engl J Med*. 1992;326:242-250.
16. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (Second of two parts). *N Engl J Med*. 1992;326:310-318.
17. KANNEL, W. B., DAWBER, T. R., KAGAN, A., REVOTSKIE, N., and STOKES, J., III. Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann.Intern.Med.* 55, 33-50. 1961.
18. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF, Houston-Miller N, Kris-Etherton P, Krumholz HM, LaRosa J, Ockene IS, Pearson TA, Reed J, Washington R, Smith SC, Jr. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction. American Heart Association. *Circulation*. 1998;97:1876-1887.
19. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24:1468-1474.
20. Kelm M, Strauer BE. [Endothelial dysfunction. Therapeutic and prognostic issues]. *Internist (Berl)*. 1999;40:1300-1307.
21. Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic Impact of Coronary Vasodilator Dysfunction on Adverse Long-Term Outcome of Coronary Heart Disease. *Circulation*. 2000;101:1899-1906.
22. Al Suwaidi J, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Jr., Lerman A. Long-Term Follow-Up of Patients With Mild Coronary Artery Disease and Endothelial Dysfunction. *Circulation*. 2000;101:948-954.
23. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340:1111-1115.
24. Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R, Wright S, Kostner K, Maurer G, Weidinger F. Late Prognostic Value of Flow-Mediated Dilation in the Brachial Artery of Patients With Chest Pain. *Am J Cardiol*. 2000;86:207-210.
25. Wikstrand J, Wendelhag I. Methodological considerations of ultrasound investigation of intima-media thickness and lumen diameter. *J Intern Med*. 1994;236:555-559.
26. Asmar R. Arterial Stiffness and Pulse Wave Velocity. Clinical applications. 1999. Edition scientifiques et medicales Elsevier SAS.
27. Ravikumar R, Deepa R, Shanthirani C, Mohan V. Comparison of carotid intima-media thickness, arterial stiffness, and brachial artery flow mediated dilatation in diabetic and

nondiabetic subjects (The Chennai Urban Population Study [CUPS-9]). *Am J Cardiol.* 2002;90:702-707.

28. Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, Girardet JP, Brucker E, Polak M, Safar ME, Levy BI. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:2070-2075.
29. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med.* 1997;157:2413-2446.
30. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens.* 1999;17:151-183.
31. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications - Report of a WHO Consultation - Part 1: Diagnosis and Complications of Diabetes Mellitus. *WHO Offset Publ.* 1999.
32. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 1997;20:1183-1197.
33. American Diabetes Association. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 01-3670 . 2001.
34. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, Deanfield JE. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation.* 1993;88:2149-2155.
35. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Thomas O, Deanfield JE. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart Journal.* 1995;74:247-253.
36. Leeson CP, Thorne S, Donald A, Mullen M, Clarkson P, Deanfield J. Non-invasive measurement of endothelial function: effect on brachial artery dilatation of graded endothelial dependent and independent stimuli. *Heart.* 1997;78:22-27.
37. Celermajer DS. Testing endothelial function using ultrasound. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998;32 Suppl 3:S29-S32.
38. Glasser S. On Arterial Physiology, Pathophysiology of Vascular Compliance, and Cardiovascular Disease. *Heart Disease.* 2000;2:375-379.
39. Hirai T, Sasayama S, Kawasaki T, Yagi SI. Stiffness of Systemic Arteries in Patients With Myocardial Infarction. A Noninvasive Method to Predict Severity of Coronary Atherosclerosis. *Circulation.* 1989;80:78-86.
40. Hayashi K, Handa H, Nagasawa S, Okumura A, Moritake K. Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries. *J Biomech.* 1980;13:175-184.
41. Wendelhag I, Liang Q, Gustavsson ', Wikstrand J. A New Automated Computerized Analyzing System Simplifies Readings and Reduces The Variability in Ultrasound Measurement of Intima-Media Thickness. *Stroke.* 1997;28:2195-2200.

42. Preik M, Lauer T, Heiss C, Tabery S, Strauer BE, Kelm M. Automated ultrasonic measurement of human arteries for the determination of endothelial function. *Ultraschall Med.* 2000;21:195-198.
43. Raitakari OT, Adams MR, McCredie RJ, Griffiths KA, Celermajer DS. Arterial endothelial dysfunction related to passive smoking is potentially reversible in healthy young adults. *Ann Intern Med.* 1999;130:578-581.
44. Busse R, Fleming I, Hecker M. Signal transduction in endothelium-dependent vasodilatation. *Eur Heart J.* 1993;14 Suppl I:2-9.
45. Corson MA, James NL, Latta SE, Nerem RM, Berk BC, Harrison DG. Phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase in response to fluid shear stress. *Circ Res.* 1996;79:984-991.
46. Dimmeler S, Fleming I, Fisslthaler B, Hermann C, Busse R, Zeiher AM. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature.* 1999;399:601-605.
47. Adams MR, Robinson J, McCredie R, Seale J, Sorensen KE, Deanfield JE, Celermajer DS. Smooth Muscle Dysfunction Occurs Independently of Impaired Endothelium-Dependent Dilation in Adults at Risk of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:123-127.
48. Etsuda, H., Takase, B., Uehata, A., Kusano, H., Hamabe, A., Kuhara, R., Akima, T., Matsushima, Y., Arakawa, K., Satomura, K., Kurita, A., and Ohsuzu, F. Morning attenuation of endothelium-dependent, flow-mediated dilation in healthy young men: possible connection to morning peak of cardiac events? *Clin.Cardiol.* 22(6), 417-421. 1999.
49. Hashimoto M, Akishita M, Eto M, Ishikawa M, Kozaki K, Toba K, Sagara Y, Taketani Y, Orimo H, Ouchi Y. Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation.* 1995;92:3431-3435.
50. Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, Hirai N, Miyao Y, Sakamoto T, Kugiyama K, Ogawa H, Yasue H. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:146-154.
51. Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD. Effect of a Single High-Fat Meal on Endothelial Function in Healthy Subjects. *Am J Cardiol.* 1997;79:350-354.
52. Ghiadoni L, Donald AE, Cropley M, Mullen MJ, Oakley G, Taylor M, O'Connor G, Betteridge J, Klein N, Steptoe A, Deanfield JE. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation.* 2000;102:2473-2478.
53. Lekakis JP, Papamichael C, Vemmos C, Nanas J, Kontoyannis D, Stamatelopoulos S, Mouloupoulos S. Effect of acute cigarette smoking on endothelium-dependent brachial artery dilatation in healthy individuals. *Am J Cardiol.* 1997;79:529-531.
54. Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound. *Am J Physiol.* 1995;268:H1397-H1404.
55. Berry KL, Skyrme-Jones RA, Meredith IT. Occlusion cuff position is an important determinant of the time course and magnitude of human brachial artery flow-mediated dilation. *Clin Sci (Lond).* 2000;99:261-267.

56. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:257-265.
57. Raitakari OT, Celermajer DS. Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med.* 2000;32:293-304.
58. Bressler B, Chan S, Mancini GB. Temporal response of brachial artery dilation after occlusion and nitroglycerin. *Am J Cardiol.* 2000;85:396-400, A10.
59. Wendelhag I, Gustavsson ', Suurkula M, Berglund G, Wikstrand J. Ultrasound measurement of wall thickness in the carotid artery: fundamental principles and description of a computerized analysing system. *Clin Physiol.* 1991;11:565-577.
60. Jarvisalo MJ, Ronnema T, Volanen I, Kaitosaari T, Kallio K, Hartiala JJ, Irjala K, Viikari JS, Simell O, Raitakari OT. Brachial artery dilatation responses in healthy children and adolescents. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;282:H87-H92.
61. Balletshofer BM, Goebbel S, Rittig K, Lehn-Stefan A, Renn W, Enderle MD, Dietz K, Haring HU. Einfluss der Untersuchererfahrung auf intra- und interindividuelle Variabilität bei der Erfassung der peripheren Endothelfunktion mittels hochauflösendem Ultraschall. *Ultraschall Med.* 2001;22:231-235.
62. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, Robinson J, McCredie R, Donald A, Deanfield JE. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med.* 1996;334:150-154.
63. Arcaro G, Zenere BM, Travia D, Zenti MG, Covi G, Lechi A, Muggeo M. Non-invasive detection of early endothelial dysfunction in hypercholesterolaemic subjects. *Atherosclerosis.* 1995;114:247-254.
64. Bussy C, Boutouyrie P, Lacolley P, Challande P, Laurent S. Intrinsic Stiffness of the Carotid Arterial Wall Material in Essential Hypertensives. *Hypertension.* 2000;35:1049.
65. Liang YL, Shiel LM, Teede H, Kotsopoulos D, McNeil J, Cameron JD, McGrath BP. Effects of Blood Pressure, Smoking, and Their Interaction on Carotid Artery Structure and Function. *Hypertension.* 2001;37:6-11.
66. Liao, D., Arnett, D. K., Tyroler, H. A., Riley, W. A., Chambless, L. E., Szklo, M., and Heiss, G. Arterial Stiffness and the Development of Hypertension *The ARIC Study.* *Hypertension* 34, 201-206. 1999.
67. Riley WA, Barnes RW, Evans GW, Burke GL. Ultrasonic measurement of the elastic modulus of the common carotid artery. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke.* 1992;23:952-956.
68. Saba PS, Roman MJ, Longhini C, Scorzoni D, Pini R, Devereux RB, Ganau A. Carotid intimal-medial thickness and stiffness are not affected by hypercholesterolemia in uncomplicated essential hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:2788-2794.

69. Tanaka H, Dinunno FA, Monahan KD, Clevenger CM, DeSouza CA, Seals DR. Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation*. 2000;102:1270-1275.
70. Wada T, Fujishiro K, Fukumoto T, Yamazaki S. Relationship between ultrasound assessment of arterial wall properties and blood pressure. *Angiology*. 1997;48:893-900.
71. Wilkinson IB, MacCallum H, Cockcroft JR, Webb DJ. Inhibition of basal nitric oxide synthesis increases aortic augmentation index and pulse wave velocity on vivo. *J Clin Pharmacology*. 2002;53:189-192.
72. Kawasaki T, Sasayama S, Yagi SI, Asakawa T, Hirai T. Non-invasive assessment of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries. *Cardiovasc Res*. 1987;21:678-687.
73. Kinlay S, Creager MA, Fukumoto M, Hikita H, Fang JC, Selwyn AP, Ganz P. Endothelium-derived nitric oxide regulates arterial elasticity in human arteries in vivo. *Hypertension*. 2001;38:1049-1053.
74. Leeson CP, Whincup PH, Mullen MJ, Donald AE, Seymour C, Deanfield JE, Cook DG. Cholesterol and Arterial Distensibility in the First Decade of Life. A Population-Based Study. *Circulation*. 2000;101:1533-1538.
75. Jensen-Urstad K, Rosfors S. A methodological study of arterial wall function using ultrasound technique. *Clin Physiol*. 1997;17:557-567.
76. Kanters SD, Elgersma OE, Banga JD, van Leeuwen MS, Algra A. Reproducibility of measurements of intima-media thickness and distensibility in the common carotid artery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1998;16:28-35.
77. Mohiaddin RH, Firmin DN, Longmore DB. Age-related changes of human aortic flow wave velocity measured noninvasively by magnetic resonance imaging. *J Appl Physiol*. 1993;74:492-497.
78. O'Rourke MF, Gallagher D.E. Pulse wave analysis. *J Hypertens Suppl*. 1996;147-157.
79. Nichols WW, O'Rourke MF. Theoretical, Experimental and Clinical Principles. In: McDonald's Blood Flow in Arteries. 1998. London, Arnold.
80. Simons P, Algra A, Bots ML, Grobbee DE, van der Graaf Y. Common Carotid Intima-Media Thickness and Arterial Stiffness. Indicators of Cardiovascular Risk in High-Risk Patients. The SMART Study(Second Manifestations of ARTERial disease). *Circulation*. 1999;100:951-957.
81. Liang YL, Teede H, Kotsopoulos D, Shiel L, Cameron JD, Dart AM, McGrath BP. Non-invasive measurements of arterial structure and function: repeatability, interrelationships and trial sample size. *Clin Sci (Lond)*. 1998;95:669-679.
82. Kool MJ, van Merode T, Reneman RS, Hoeks AP, Struyker Boudier HA, Van Bortel LM. Evaluation of reproducibility of a vessel wall movement detector system for assessment of large artery properties. *Cardiovasc Res*. 1994;28:610-614.
83. Gamble G, Zorn J, Sanders G, MacMahon S, Sharpe N. Estimation of arterial stiffness, compliance, and distensibility from M-mode ultrasound measurements of the common carotid artery. *Stroke*. 1994;25:11-16.

84. Duprez DA, De Buyzere ML, Verloove HH, Kaufman JM, Van Hoecke MJ, Clement DL. Influence of the arterial blood pressure and nonhemodynamic factors on regional arterial wall properties in moderate essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 1996;10:251-256.
85. Giltay EJ, Lambert J, Gooren LJ, Elbers JM, Steyn M, Stehouwer CD. Sex steroids, insulin, and arterial stiffness in women and Men. *Hypertension*. 1999;34:590-597.
86. O'Rourke MF, Mancia G. Arterial Stiffness. *J Hypertens*. 1999;17:1-4.
87. Safar ME, London GM, Asmar R, Frohlich ED. Recent advances on large arteries in hypertension. *Hypertension*. 1998;32:156-161.
88. McDonald DA. The elastic properties of the artery wall. In: Blood flow in Arteries. Williams & Wilkins Co, ed. 1974.
89. Peterson L. Mechanical Properties of Arteries in Vivo. *Circ Res*. 1960;8:622-639.
90. Bergel D. The Static Elastic Properties of the Arterial Wall. *J Physiol*. 1960;156:445-457.
91. Langewouters GJ, Wesseling KH, Goedhard WJ. The static elastic properties of 45 human thoracic and 20 abdominal aortas in vitro and the parameters of a new model. *J Biomech*. 1984;17:425-435.
92. O'Rourke MF. Arterial Stiffness, Systolic Blood Pressure, and Logical Treatment of Arterial Hypertension. *Hypertension*. 1990;15:339-347.
93. Lacolley PJ, Pannier BM, Slama MA, Cuhe JL, Hoeks AP, Laurent S, London GM, Safar ME. Carotid arterial haemodynamics after mild degrees of lower-body negative pressure in man. *Clin Sci (Lond)*. 1992;83:535-540.
94. Kanters SD, Algra A, van Leeuwen MS, Banga JD. Reproducibility of In Vivo Carotid Intima-Media Thickness Measurements. A Review. *Stroke*. 1997;28:665-671.
95. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74:1399-1406.
96. Pignoli P. Ultrasonic Evaluation of Arterial Intima and Media Thickness: Development and Validation of Methodology. In: Pathobiology of the Human Atherosclerotic Plaque. Glagov S, Newmann W, Schaffer S, eds. 1990. New York/Berlin/Heidelberg/London/Paris/Tokyo/Honkong.
97. Nichols WW, Pepine CJ, O'Rourke MF. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke. *N Engl J Med*. 1999;340:1762-1763.
98. Tanaka H, Dinunno FA, Monahan KD, DeSouza CA, Seals DR. Carotid Artery Wall Hypertrophy With Age Is Related to Local Systolic Blood Pressure in Healthy Men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:82-87.
99. Boutouyrie P, Bussy C, Lacolley P, Girerd X, Laloux B, Laurent S. Association between local pulse pressure, mean blood pressure, and large-artery remodeling. *Circulation*. 1999;100:1387-1393.

100. Sorensen KE, Kristensen IB, Celermajer DS. Atherosclerosis in the human brachial artery. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:318-322.
101. Salonen R, Haapanen A, Salonen JT. Measurement of intima-media thickness of common carotid arteries with high-resolution B-mode ultrasonography: inter- and intra-observer variability. *Ultrasound Med Biol.* 1991;17:225-230.
102. Tang R, Hennig M, Thomasson B, Scherz R, Ravinetto R, Catalini R, Rubba P, Zanchetti A, Bond MG. Baseline reproducibility of B-mode ultrasonic measurement of carotid artery intima-media thickness: the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens.* 2000;18:197-201.
103. Salonen, J. T. and Salonen, R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler. Thromb.* 11(5), 1245-1249. 1991.
104. Schmidt-Trucksass, A., Cheng, D. C., Sandrock, M., Schulte-Monting, J., Rauramaa, R., Huonker, M., and Burkhardt, H. Computerized analysing system using the active contour in ultrasound measurement of carotid artery intima-media thickness. *Clin. Physiol* 21(5), 561-569. 2001.
105. Ludwig M, Petzinger-Kruthoff A, von Buquoy M, Stumpe KO. [Intima media thickness of the carotid arteries: early pointer to arteriosclerosis and therapeutic endpoint]. *Ultraschall Med.* 2003;24:162-174.
106. Leschke M, Schoebel FC, Vogt M, Heintzen M, Kelm M, Motz W, Strauer BE. Reduced peripheral and coronary vasomotion in systemic hypertension. *Eur Heart J.* 1992;13 Suppl D:96-99.
107. Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, Klaar U, Schwarzacher S, Glogar D, Bauer P, Weidinger F. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 1997;129:111-118.
108. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangé D, Lieberman EH, Ganz P, Creager MA, Yeung AC, . Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:1235-1241.
109. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Münzel T. Endothelial Dysfunction, Oxidative Stress, and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2001;104:2673-2678.
110. Preik M, Kelm M, Rosen P, Tschöpe D, Strauer BE. Additive effect of coexistent type 2 diabetes and arterial hypertension on endothelial dysfunction in resistance arteries of human forearm vasculature. *Angiology.* 2000;51:545-554.
111. Kelm M, Preik M, Hafner DJ, Strauer BE. Evidence for a multifactorial process involved in the impaired flow response to nitric oxide in hypertensive patients with endothelial dysfunction. *Hypertension.* 1996;27:346-353.
112. Arcaro G, Cretti A, Balzano S, Lechi A, Muggeo M, Bonora E, Bonadonna RC. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms. *Circulation.* 2002;105:576-582.

113. Corretti, M. C., Plotnick, G. D., and Vogel, R. A. The effects of age and gender on brachial artery endothelium-dependent vasoactivity are stimulus-dependent. *Clin.Cardiol* 18(8), 471-476. 1995.
114. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield JE. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24:471-476.
115. Clarkson P, Celermajer DS, Powe AJ, Donald AE, Henry RM, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilatation is impaired in young healthy subjects with a family history of premature coronary disease. *Circulation*. 1997;96:3378-3383.
116. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res*. 2000;87:840-844.
117. Landmesser U, Harrison D. Oxidant Stress as a Marker for Cardiovascular Events. Ox Marks the Spot. *Circulation*. 2001;104:2638-2640.
118. Laursen JB, Somers M, Kurz S, McCann L, Warnholtz A, Freeman BA, Tarpey M, Fukai T, Harrison DG. Endothelial regulation of vasomotion in apoE-deficient mice: implications for interactions between peroxynitrite and tetrahydrobiopterin. *Circulation*. 2001;103:1282-1288.
119. Lembo G, Vecchione C, Izzo R, Fratta L, Fontana D, Marino G, Pilato G, Trimarco B. Noradrenergic vascular hyper-responsiveness in human hypertension is dependent on oxygen free radical impairment of nitric oxide activity. *Circulation*. 2000;102:552-557.
120. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation*. 1999;99:1141-1146.
121. Boger RH, Bode-Boger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, Blaschke TF, Cooke JP. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation*. 1998;98:1842-1847.
122. Wang BY, Ho HK, Lin PS, Schwarzacher SP, Pollman MJ, Gibbons GH, Tsao PS, Cooke JP. Regression of atherosclerosis: role of nitric oxide and apoptosis. *Circulation*. 1999;99:1236-1241.
123. Din-Dzietham R, Liao D, Diez-Roux A, Nieto FJ, Paton C, Howard G, Brown A, Carnethon M, Tyroler HA. Association of educational achievement with pulsatile arterial diameter change of the common carotid artery: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1992. *Am J Epidemiol*. 2000;152:617-627.
124. Cameron JD, Jennings GL, Dart AM. The relationship between arterial compliance, age, blood pressure and serum lipid levels. *J Hypertens*. 1995;13:1718-1723.
125. Safar M, Blacher J, Mourad J, London GM. Stiffness of Carotid Artery Wall Material and Blood Pressure in Humans. Application to Antihypertensive Therapy and Stroke Prevention. *Stroke*. 2000;31:782-790.
126. Laurent S, Caviezel B, Beck L, Girerd X, Billaud E, Boutouyrie P, Hoeks A, Safar M. Carotid artery distensibility and distending pressure in hypertensive humans. *Hypertension*. 1994;23:878-883.

127. Henry RM, Kostense PJ, Spijkerman AM, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Kamp O, Westerhof N, Bouter LM, Stehouwer CD. Arterial stiffness increases with deteriorating glucose tolerance status: the Hoorn Study. *Circulation*. 2003;107:2089-2095.
128. Toikka JO, Niemi P, Ahotupa M, Niinikoski H, Viikari JS, Ronnema T, Hartiala JJ, Raitakari OT. Large-artery elastic properties in young men : relationships to serum lipoproteins and oxidized low-density lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:436-441.
129. van People N, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS, Hoeks A, van der Kuip D, Hofman A, Witteman J. Association Between Arterial Stiffness and Atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Stroke*. 2001;32:454-460.
130. Burton AC. Relation of Structure to Function of the Tissues of the Wall of Blood Vessels. *Physiological Reviews*. 1954;34:619-642.
131. Mayersbach H. Der Wandbau der Gefäßübergangsstrecken zwischen Arterien rein elastischen und rein muskulösen Typs. 1955.
132. Bank AJ, Kaiser DR, Rajala S, Cheng A. In vivo human brachial artery elastic mechanics: effects of smooth muscle relaxation. *Circulation*. 1999;100:41-47.
133. Olivetti, G., Melissari, M., Marchetti, G., and Anversa, P. Quantitative structural changes of the rat thoracic aorta in early spontaneous hypertension. Tissue composition, and hypertrophy and hyperplasia of smooth muscle cells. *Circ.Res.* 51(1), 19-26. 1982.
134. Davies MJ, Woolf N. Atherosclerosis: what is it and why does it occur? *Br Heart Journal*. 1993;69(Supplement):s3-s11.
135. Labropoulos N, Zarge J, Mansour A, Kang S, Baker W. Compensatory Arterial Enlargement Is a Common Pathobiologic Response in Early Atherosclerosis. *Am J Surg*. 1998;176:140-143.
136. Espeland MA, Craven TE, Riley WA, Corson J, Romont A, Furberg CD. Reliability of Longitudinal Ultrasonographic Measurements of Carotid Intimal-Medial Thicknesses. *Stroke*. 1996;27:480-485.
137. Burke GL, Evans GW, Riley WA, Sharrett AR, Howard G, Barnes RW, Rosamond W, Crow RS, Rautaharju PM, Heiss G. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke*. 1995;26:386-391.
138. Adams MR, Nakagomi A, Keech A, Robinson J, McCredie R, Bailey B, Freedman S, Celermajer DS. Carotid Intima-Media Thickness Is Only Weakly Correlated With the Extent and Severity of Coronary Artery Disease. *Circulation*. 1995;92:2127-2134.
139. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK, Jr., Bommer W, Price TR, Gardin JM, Savage PJ. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke*. 1992;23:1752-1760.
140. Bots ML, Hoes A, Koudstaal P, Hofman A, Grobbee DE. Common Carotid Intima-Media Thickness and Risk of Stroke and Myocardial Infarction. The Rotterdam Study. *Circulation*. 1997;96:1432-1437.

141. Simon A, Garipey J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2002;20:159-169.
142. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, Azen SP. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med*. 1998;128:262-269.
143. Ghiadoni L, Taddei S, Virdis A, Sudano I, Di Legge V, Meola M, Di Venanzio L, Salvetti A. Endothelial Function and Common Carotid Artery Wall Thickening in Patients With Essential Hypertension. *Hypertension*. 1998;32:25.
144. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Canossa-Terris M, Carr AA, Kappagoda T, Rocco MV, Schnaper HW, Sowers JR, Bond MG. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA*. 1996;276:785-791.
145. Poredos P, Orehek M, Tratnik E. Smoking is Associated with Dose-Related Increase of Intima-Media Thickness and Endothelial Dysfunction. *Angiology*. 1999;50:201-208.
146. Polak JF, Kronmal RA, Tell G, O'Leary DH, Savage PJ, Gardin JM, Rutan G, Borhani N. Compensatory Increase in Common Carotid Artery Diameter. Relation to Blood Pressure and Artery Intima-Media Thickness in Older Adults. *Stroke*. 1996;27:2012-2015.
147. Wiklund O, Hulthe J, Wikstrand J, Schmidt C, Olofsson SO, Bondjers G. Effect of controlled release/extended release metoprolol on carotid intima-media thickness in patients with hypercholesterolemia: a 3-year randomized study. *Stroke*. 2002;33:572-577.
148. Wendelhag, I., Wiklund, O., and Wikstrand, J. Arterial wall thickness in familial hypercholesterolemia. Ultrasound measurement of intima-media thickness in the common carotid artery. *Arterioscler. Thromb*. 12(1), 70-77. 1992.
149. Schreiner PJ, Heiss G, Tyroler HA, Morrisett JD, Davis CE, Smith R. Race and gender differences in the association of Lp(a) with carotid artery wall thickness. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:471-478.
150. Skoglund-Andersson C, Tang R, Bond MG, de Faire U, Hamsten A, Karpe F. LDL particle size distribution is associated with carotid intima-media thickness in healthy 50-year-old men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:2422-2430.
151. Willinek WA, Ludwig M, Lennarz M, Holler T, Stumpe KO. High-normal serum homocysteine concentrations are associated with an increased risk of early atherosclerotic carotid artery wall lesions in healthy subjects. *J Hypertens*. 2000;18:425-430.
152. Zureik M, Touboul PJ, Bonithon-Kopp C, Courbon D, Ruelland I, Ducimetiere P. Differential association of common carotid intima-media thickness and carotid atherosclerotic plaques with parental history of premature death from coronary heart disease : the EVA study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:366-371.
153. Bonithon-Kopp C, Touboul PJ, Berr C, Leroux C, Mainard F, Courbon D, Ducimetiere P. Relation of intima-media thickness to atherosclerotic plaques in carotid arteries. The Vascular Aging (EVA) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:310-316.

154. Fathi R, Marwick TH. Noninvasive tests of vascular function and structure: why and how to perform them. *Am Heart J*. 2001;141:694-703.
155. Enderle MD, Schroeder S, Ossen R, Meisner C, Baumbach A, Haering HU, Karsch KR, Pfohl M. Comparison of peripheral endothelial dysfunction and intimal media thickness in patients with suspected coronary artery disease. *Heart*. 1998;80:349-354.
156. Teragawa H, Kato M, Kurokawa J, Yamagata T, Matsuura H, Chayama K. Usefulness of flow-mediated dilation of the brachial artery and/or the intima-media thickness of the carotid artery in predicting coronary narrowing in patients suspected of having coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2001;88:1147-1151.
157. Cheung YF, Chan GC, Ha SY. Arterial stiffness and endothelial function in patients with beta-thalassemia major. *Circulation*. 2002;106:2561-2566.
158. Martin H, Hu J, Gennser G, Norman M. Impaired endothelial function and increased carotid stiffness in 9-year-old children with low birthweight. *Circulation*. 2000;102:2739-2744.
159. Parvathaneni L, Harp J, Zelinger A, Silver MA. Relation between brachial artery reactivity and noninvasive large and small arterial compliance in healthy volunteers. *Am J Cardiol*. 2002;89:894-895.
160. Berry KL, Skyrme-Jones RA, Cameron JD, O'Brien RC, Meredith IT. Systemic arterial compliance is reduced in young patients with IDDM. *Am J Physiol*. 1999;276:H1839-H1845.
161. Riley WA, Evans GW, Sharrett R, Burke GL, Barnes RW. VARIATION OF COMMON CAROTID ARTERY ELASTICITY WITH INTIMAL-MEDIAL THICKNESS: THE ARIC STUDY. *World Federation for Ultrasound in Medicine & Biology*. 1996;23:157-164.
162. Zureik M, Temmar M, Adamopoulos C, Bureau JM, Courbon D, Thomas F, Bean K, Touboul PJ, Ducimetiere P, Benetos A. Carotid plaques, but not common carotid intima-media thickness, are independently associated with aortic stiffness. *J Hypertens*. 2002;20:85-93.
163. Weidinger F, Frick M, Alber HF, Ulmer H, Schwarzacher SP, Pachinger O. Association of wall thickness of the brachial artery measured with high-resolution ultrasound with risk factors and coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2002;89:1025-1029.
164. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, Girardet JP, Bonnet D. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet*. 2001;358:1400-1404.
165. Weber R, Stergiopoulos N, Brunner DH. Contributions of Vascular Tone and Structure to Elastic Properties of a Medium-Sized Artery. *Hypertension*. 1996;27:816-622.
166. Johansson J, Reichard P, Jensen-Urstad K, Rosfors S, Jensen-Urstad M. Influence of glucose control, lipoproteins, and haemostasis function on brachial endothelial reactivity and carotid intima-media area, stiffness and diameter in Type 1 diabetes mellitus patients. *Eur J Clin Invest*. 2003;33:472-479.
167. Clarkson P, Montgomery H, Mullen MJ, Powe AJ, Bull T, Jubb M, World M, Deanfield JE. Exercise Training Enhances Endothelial Function in Young Men. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1379-1385.

168. Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD, Touyz RM. Correction of Arterial Structure and Endothelial Dysfunction in Human Essential Hypertension by the Angiotensin Receptor Antagonist Losartan. *Circulation*. 2000;101:1653-1659.
169. Varin R, Mulder PG, Tamion F, Vincent R, Henry JP, Lallemand F, Lerebours G, Thuillez C. Improvement of Endothelial Function by Chronic Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Heart Failure: Role of Nitric Oxide, Prostanoids, Oxidant Stress, and Bradykinin. *Circulation*. 2000;102:351-356.
170. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG, Wargovich TJ, Mudra H, Luscher TF, Klibaner MI, Haber HE, Uprichard ACG, Pepine CJ, Pitt B. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition With Quinapril Improves Endothelial Vasomotor Dysfunction in Patients With Coronary Artery Disease: The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Study. *Circulation*. 1996;94:258-265.
171. Stehouwer, C. D. Is measurement of endothelial dysfunction clinically useful? *Eur.J.Clin.Invest* 29, 459-461. 1999.
172. Izzo JL, Jr., Shykoff BE. Arterial stiffness: clinical relevance, measurement, and treatment. *Rev Cardiovasc Med*. 2001;2:29-40.
173. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Maniolo T, Burke GL, Wolfson S. CAROTID-ARTERIAL INTIMA AND MEDIA THICKNESS AS A RISK FACTOR FOR MYOCARDIAL INFARCTION AND STROKE IN OLDER ADULTS. *N Engl J Med*. 1999;340:14-22.
174. Fathi R, Haluska B, Isbel N, Short L, Marwick TH. The Relative Importance of Vascular Structure and Function in Predicting Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:616-623.
175. Blacher J, Pannier BM, Guerin AP, Marchais SJ, Safar M, London GM. Carotid Arterial Stiffness as a Predictor of Cardiovascular and All-Cause Mortality in End-Stage Renal Disease. *Hypertension*. 1998;32:570-574.
176. Stefanadis C, Dernellis J, Tsiamis E, Stratos C, Diamantopoulos L, Michaelides A, Toutouzas P. Aortic stiffness as a risk factor for recurrent acute coronary events in patients with ischaemic heart disease. *Eur Heart J*. 2000;21:390-396.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Boos
Vorname: Michael
Geburtsdatum/-ort: 10.08.1976 in Düsseldorf
Familienstand: ledig

Schulbildung:

1983 – 1984: katholische Grundschule Kirchstraße in Leichlingen
1984 – 1987: Grundschule Böckerhof in Solingen
1987 – 1996: Gymnasium August Dicke Schule in Solingen
6/ 1996: Allgemeine Hochschulreife (Note: 2,2)

Zivildienst:

1996 – 1997: Altenbetreuung und –pflege bei der evangelischen Kirche in Solingen

Hochschulbildung:

1997 – 2004: Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf
3/2000: Ärztliche Vorprüfung (Note: 3,66)
3/2001: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: 4,0)
8/2003: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: 2,0)
2003 – 2004: Praktisches Jahr an der Universität Düsseldorf
Universitätsklinikum Düsseldorf (1.+ 3. Tertial)
Texas Heart Insitute, Houston, Texas, USA (2.Tertial)

Wissenschaftliche Tätigkeiten:

2000 – 2004: Doktorant an der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie am Universitätsklinikum Düsseldorf unter der Leitung von Prof. Dr. Kelm
10/2003: Posterpräsentation auf dem deutsch-französischen NO-Forum in Straßburg zum Thema der Doktorarbeit

Berufliche Tätigkeiten:

Seit 01/2005: Assistenzarzt am Evangelischen Krankenhaus zu Mülheim an der Ruhr, Klinik für Unfallchirurgie und Orthopädie, Leitung: Dr. med. W. Izbicki

Zusammenfassung

Veränderungen der Gefäßwand in Form einer endothelialen Dysfunktion, Erniedrigung der vaskulären Compliance und strukturelle Wandverdickungen scheinen eine zentrale Rolle sowohl in der Entstehung, als auch dem Fortschreiten einer Arteriosklerose zuzukommen.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie die arterielle Hypertonie, die Hypercholesterinämie, der Diabetes mellitus und der Nikotinabusus sind mit einer Störung der Endothelfunktion, der vaskulären Compliance und struktureller Wandverdickungen assoziiert und scheinen hierüber ihre proatherogene Wirkung zu vermitteln. Neuere klinische Ansätze deuten darauf hin, dass alle diese drei Marker therapeutisch rückführbar sein können. Obwohl der Früherkennung der Arteriosklerose eine große sozioökonomische Bedeutung zukommt, existiert derzeit noch kein einfaches Verfahren zur Früherkennung einer Arteriosklerose, welches in der klinischen Routine eingesetzt wird. Unklar war bisher auch inwiefern sich diese drei unterschiedlichen Veränderungen untereinander beeinflussen und ob sie an histologisch unterschiedlich aufgebauten Gefäßen im gleichen Ausmaß verändert sind. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher eine einfach anwendbare nicht-invasive und kostengünstige Ultraschalluntersuchung zu entwickeln mit der frühe Veränderungen der Arteriosklerose hochsensitiv erfasst werden können. In diesem Zusammenhang wurde eine Untersuchungsmethode entwickelt mit der es möglich war simultan alle drei Frühmarker der Arteriosklerose zu quantifizieren. Diese Untersuchung wurde sowohl an elastischen als auch an muskulären Leitungsarterien angewendet und verglichen.

4. Mit Hilfe der digitalen Duplexsonographie können simultan eine Endotheliale Dysfunktion, morphologische und physiko-mechanische Veränderungen der Gefäßwand hochsensitiv erfasst werden.
5. In Anwesenheit kardiovaskulärer Risikofaktoren ist der Intima-Media Komplex sowohl in elastischen als auch in muskulären Leitungsarterien in gleichem Ausmaß verdickt.
6. Kardiovaskuläre Risikofaktoren gehen parallel sowohl mit einer endothelialen Dysfunktion als auch einer Verdickung des Intima-Media-Komplexes der A. brachialis einher.

Daraus wurde geschlossen, dass die in dieser Arbeit vorgestellte Ultraschalluntersuchung an der Arteria brachialis einen Wichtigen Beitrag zur Frühdiagnose der Arteriosklerose leisten kann.

Aachen, den

Prof. Kelm