

Aus der Klinik für Kardiologie und Angiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Malte Kelm

Einfluss von Flavanolen auf die endotheliale Funktion und
Leistungsfähigkeit für die kardiovaskuläre Gesundheit des älteren
Menschen

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der
Medizin (Dr. med.) der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-
Universität Düsseldorf

Vorgelegt von
Hendrik Martin Schweers

2024

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

Gez.:

Dekan: Prof. Dr. N. Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. R. Erkens

Zweitgutachter: Prof. Dr. M. Bernhard

Auflistung Publikationen

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

“Cocoa flavanols improve peakVO₂ and exercise capacity in a randomized double blinded clinical trial in healthy elderly.” Gröne, M., et al., *Cocoa flavanols improve peakVO(2) and exercise capacity in a randomized double blinded clinical trial in healthy elderly people*. Food Funct, 2023. **14**(16): p. 7562-7573

Abstract

Background:

Cardiovascular aging is amongst others characterized by a reduction of endothelial function and an elevated blood pressure. Both of this worsen with increasing age and can lead to a limit in functional exercise capacity. It has been shown that Cocoa flavanols improve mentioned markers. The goal of this study is to investigate the effect of Cocoa Flavanols on cardiorespiratory fitness in healthy elderly to improve cardiovascular aging.

Methods:

68 healthy elderly (55-79 years old), 28 females and 40 males, were divided into two groups. They received either 500 mg of Cocoa Flavanols or a nutrient matched placebo twice a day for one month. The intervention trial was randomized and double masked. Endpoints were defined as peak oxygen consumption (VO_2) in a cardiopulmonary exercise test (CPET) and secondary oxygen pulse (VO_2 /heart rate (HR)), resting blood pressure (BP) and resting vascular function.

Results:

After one month of flavanol intake VO_{2peak} increased by 190 ml/min (95% CI 1 – 371 ml/min mean) and VO_{2peak}/kg of bodyweight by 2.51 ml/(min*kg) (95% CI 0.3 – 4.27 ml/(min*kg)). O_2 -Pulse increased by 1.74 ml (CI 0.29 – 3.18 ml) and the maximum reached exercise capacity by 9,6 W (95% CI 2.1 – 17.7 W). CF furthermore reduced blood pressure systolic by 5.4 mmHg (95% CI -10.7 – (-) 0.1 mmHg) and diastolic by 2.9 mmHg (95% CI -5.5 – (-) 0.4 mmHg). FMD increased in the verum group by 1.28% (CI 0.76 – 1.79%). No changes occurred in the placebo group regarding primary and secondary endpoints.

Conclusion:

Flavanol supplementation improves parameters of cardiovascular fitness in elderly, healthy individuals. This underlines its potential for maintaining health with increasing age.

Zusammenfassung

Hintergrund:

Der Alterungsprozess ist unter anderem charakterisiert durch eine Reduktion der endothelialen Funktion und einen erhöhten Blutdruck. Beides verschlechtert sich mit zunehmendem Alter und kann zu einer Limitation der kardiovaskulären Fitness führen. Es ist belegt, dass Kakao Flavanole die Endothelfunktion und den Blutdruck verbessert. Das Ziel der Studie war es den Effekt von Kakao Flavanolen auf die kardiorespiratorische Fitness in gesunden, älteren zu untersuchen.

Methoden:

68 gesunde, ältere (55-79 Jahre), 28 weibliche und 40 männliche Teilnehmer wurden in 2 Gruppen aufgeteilt. Sie bekamen entweder 500 mg Kakao Flavanole oder eine den Nährstoffen entsprechende Äquivalent ohne Wirkstoff zwei mal täglich. Der primäre Endpunkt war definiert als maximale Sauerstoffaufnahme (VO_2) innerhalb eines kardiopulmonalen Belastungstest (CPET). Als sekundäre Endpunkte beobachteten wir den Sauerstoffpuls ($\text{VO}_2/\text{Herzfrequenz}$), den Ruheblutdruck und die vaskuläre Funktion in Ruhe.

Ergebnisse:

Nach einem Monat Flavanoleinnahme verbesserte sich die maximale Sauerstoffaufnahme um 190 ml/min (CI 1 – 371 ml/min) und die maximale Sauerstoffaufnahme pro Kilogramm Körpergewicht um 2.51 ml/(min*kg) (CI 0.3 – 4.27 ml/(min*kg)). Der Sauerstoffpuls stieg um 1.74 ml (CI 0.29-3.18 ml) und die maximale Leistungsfähigkeit um 9,6 W (95% CI 2,1 – 17,7 W). Kakao Flavanole senkten den Blutdruck um 5.4 mmHg (95% CI – 10.7 – (-)0.1 mmHg) systolisch beziehungsweise 2.9 mmHg (95% CI (-)5.5- (-) 0.4 mmHg) diastolisch. Die FMD stieg im Mittel um 1.28% (CI 0.76 – 1.79 %). In der Placebogruppe traten keine Veränderungen auf.

Zusammenfassung:

Die diätetische Einnahme von Flavanolen verbessert Parameter der kardiovaskulären Fitness in älteren, gesunden Probanden. Diese Tatsache unterstreicht damit das Potential der Flavanole, kardiovaskuläre Gesundheit in älteren Menschen zu erhalten.

Abkürzungsverzeichnis

A

ACE *Angiotensin-Converting-Enzyme*
AT2..... *Angiotensin*

B

BL *Baseline*
BRD..... *Bundesrepublik Deutschland*

C

CF *Cocoa Flavanole*
COPD... *Chronic-Obstructive-Pulmonary-Disease*
CPET *Cardio Pulmonary Exercise Testing, Cardio-Pulmonary-Exercise-Testing*

E

EMP *Endothelial Microparticles*

F

FMD *Flow-mediated-dilatation*
FU *Follow Up*

G

GFR *Glomeruläre Filtrationsrate*

H

HFpEF *Heart Failure with preserved Ejection Fraction*

K

KHK..... *Koronare Herzkrankheit*

M

MECKI *The Metabolic Exercise test data combined with Cardiac and Kidney Indexes*

N

NO *Stickstoffmonoxid*
NT-proBNP *Brain Natriuretic Peptide*
NYHA *New York Heart Association*

P

PAVK.. *Periphere Arterielle Verschluss Krankheit*
PPO..... *Peak Power Output*
PWV *Pulse Waved Velocity, Pulse Wave Velocity*

V

VO₂max..... *maximale Volumen Sauerstoff*

Inhaltsverzeichnis

<u>ABSTRACT</u>	IV
<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	V
<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	VI
<u>1 EINLEITUNG</u>	1
1.1 KARDIOVASKULÄRE GESUNDHEIT	1
1.2 HERZZYKLUS.....	2
1.3 HERZINSUFFIZIENZ	2
1.4 ENDOTHELIALE FUNKTION	4
1.5 GEFÄßELASTIZITÄT, BLUTDRUCK.....	7
1.6 SPIROERGOMETRIE (CPET), VO2.....	8
1.7 COCOA FLAVANOLE (CF)	10
1.8 ZIELE DER ARBEIT	11
<u>2 METHODEN & MATERIAL</u>	14
2.1 KOLLEKTIV	14
2.2 METHODE	16
2.2.1 BLUTDRUCK UND ZENTRALER AORTALER BLUTDRUCK (SPHYGMOCOR)	18
2.2.2 FMD	18
2.2.3 CARDIOPULMONARY EXERCISE TEST (CPET).....	19
2.3 STATISTISCHE METHODEN	20
2.3.1 AUSWERTUNG	20
2.3.2 ENTBLINDUNG	21
<u>3 ERGEBNISSE</u>	21
3.1 KOHORTE	21
3.2 VASKULÄRE FUNKTION, BIOMARKER, BLUTDRUCK.....	22
3.3 KARDIOVASKULÄRE GESUNDHEIT	25
<u>4 DISKUSSION</u>	28
4.1 ZUSAMMENFASSUNG	28
4.2 DISKUSSION METHODEN	29
4.3 DISKUSSION ERGEBNISSE.....	29
4.3.1 LEISTUNGSFÄHIGKEIT IN ÄLTEREN, GESUNDEN MENSCHEN.....	29
4.3.2 COCOA FLAVANOLE VERBESSERN LEISTUNGSFÄHIGKEIT IN ÄLTEREN, GESUNDEN MENSCHEN	31
4.3.3 SCHLUSSFOLGERUNG	34
<u>5 LITERATUR & QUELLEN</u>	35
<u>6 DANKSAGUNG</u>	1

1 Einleitung

1.1 Kardiovaskuläre Gesundheit

Kardiovaskuläre Krankheiten sind die häufigste Todesursache weltweit. 17,79 Millionen Menschen starben weltweit im Jahr 2017 an kardiovaskulären Erkrankungen (**Abbildung 1**).[2]

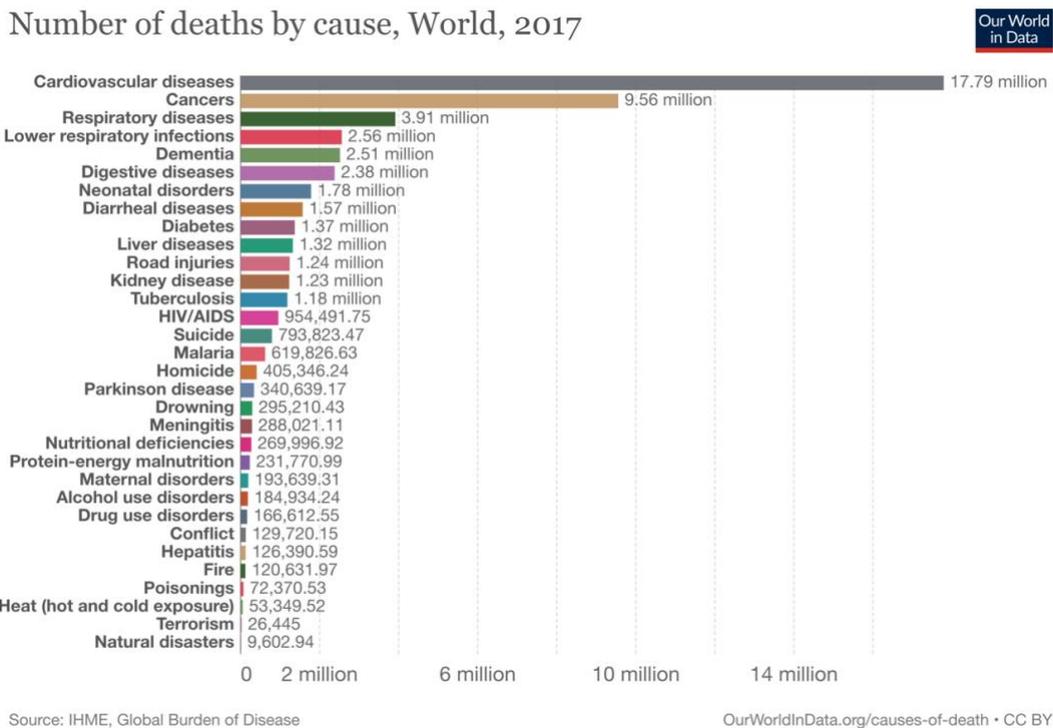


Abbildung 1: Liste der weltweit häufigsten Todesursachen. [2] {Roser}

Durch Fortschritte moderner Medizin mit guter Notfallversorgung und antiinfektiver Therapie ist das Erreichen eines hohen Lebensalters für weite Teile der Weltbevölkerung möglich geworden. Chronische Erkrankungen, Krebserkrankungen und kardiovaskuläre Erkrankungen als Folge kumulierter Alterungsprozesse nehmen an Bedeutung zu. Auch in Deutschland haben sich die kardiovaskulären Erkrankungen als die häufigste Todesursache etabliert.

Im Jahr 2021 waren 34% aller Sterbefälle (absolut 338.001) auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen zurückzuführen. Zum Vergleich an Covid-19 starben 2021 39.758, also knapp 5% der Verstorbenen Menschen in Deutschland. [3]

Entsprechend einer hohen Morbidität an Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Deutschland sind die Kosten, die diese jährlich verursachen, immens. Im Jahr

2015 betragen die geschätzten Kosten 46,4 Milliarden Euro und damit 13,7% der gesamten Krankheitskosten.[4]

Aus diesen Gründen und im Zuge einer älter werdenden Bevölkerung sollte es hierzulande ein großes Interesse an Prävention und Behandlung geben. Neben den großen Risikofaktoren wie Rauchen, Übergewicht, Diabetes, arterielle Hypertonie und Hypercholesterinämie kommt der allgemeinen Fitness eine große Rolle bei der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen zu.

1.2 Herzzyklus

Der Herzschlag besteht aus zwei Phasen. Die Systole, in der Blut durch Kontraktion der Herzmuskelzellen aus den Kammern des Herzens in den Körper/Lunge gelangt. Man unterteilt diesen Vorgang in die isovolumetrische Anspannungsphase und die Austreibungsphase.

Die nachfolgende zweite Phase, auch Diastole, genannt, ist charakterisiert durch Erhöhung der Volumina der Kammer, was zu einem zunächst passiven, dann aktiven Befüllen der Herzkammern führt. Man unterteilt diesen Vorgang in vier Phasen. Die isovolumetrische Relaxation, kurz nach der Systole, in der die Herzmuskelzellen bei geschlossenen Herzklappen erschlaffen. Die frühe Füllungsphase. Hier wird, durch Höherentreten der Ventilebene des Herzens, Blut in die Kammer gesaugt. Die Diastase als Zeit zwischen früher und später Füllungsphase. Die späte Füllungsphase ist gekennzeichnet durch Kontraktion der Vorhöfe und endet mit dem Schluss der Segelklappen und damit der Füllung der Ventrikel, sobald der Druck im Ventrikel den Druck im Vorhof übersteigt. [5]

1.3 Herzinsuffizienz

Innerhalb der Herz-Kreislauf-Erkrankungen nimmt die Herzinsuffizienz eine bedeutende Rolle ein. 2015 konnten 5,1% aller Todesfälle auf eine Herzinsuffizienz zurückgeführt werden. Bei Frauen war die Herzinsuffizienz damit die zweithäufigste Todesursache (29795 Fälle in BRD) und bei Männern die vierthäufigste Todesursache (17619 Fälle in BRD) [6]. Dabei nimmt die Prävalenz im Alter stark zu.

So liegt die Jahresprävalenz bei Personen zwischen dem 60 – 65. Lebensjahr noch bei 6,9%, bei 80 – 84-jährigen bei 24,3% und bei über 95-jährigen Personen bei 47,2%. Die Mortalität ist vor allem abhängig vom Alter und NYHA Stadium. So betrug die 2-Jahres Mortalität bei den über 90-jährigen Patienten 55,9% und altersunabhängig 53,3% im NYHA Stadium 4. [6] Die Herzinsuffizienz unterteilt sich gleichermaßen in die systolische Herzinsuffizienz, mit eingeschränkter Kontraktionsfähigkeit der Herzmuskulatur, und die diastolische Herzinsuffizienz mit erhaltener Kontraktionsfähigkeit (HFpEF), aber gestörter Relaxation und erhöhter Versteifung der Herzmuskulatur. 22 – 73% der Patienten mit Symptomen einer systolischen Herzinsuffizienz leiden tatsächlich an einer diastolischen Herzinsuffizienz. Die Prognose ist in beiden Herzinsuffizienzformen gleichsam schlecht. Während sich für die systolische Herzinsuffizienz vor allem medikamentöse symptom- und prognoseverbessernde Therapieoptionen etabliert haben, ist die Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz limitiert. Die meisten Patienten mit einer HFpEF haben ein verdicktes Ventrikel Myokard und einen vergrößerten linken Vorhof, als Ausdruck der erhöhten Füllungsdrücke. Kommt es zu einer insuffizienten Befüllung des linken Ventrikels bezeichnet man das als diastolische Dysfunktion [7]. Die erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücke (LVEDP) lassen sich als Goldstandard im Herzkatheterlabor messen. Aufgrund der Invasivität und der damit verbundenen Risiken dieser Methode in Form von Blutungen oder Herzrhythmusstörungen, hat sich der echokardiographische Nachweis als primäre Modalität in der Diagnostik der Diastolischen Dysfunktion etabliert. [8] Einer der hierbei gemessenen Parameter E/A beschreibt das Verhältnis der Einstromgeschwindigkeiten während der frühen Diastole (early filling, E) zur atrialen Kontraktionsphase (atrial contraction, A). Ein $E/A < 0,8$ kann hierbei hinweisend für eine diastolische Dysfunktion sein. Ein weiterer Parameter E/e' beschreibt das Verhältnis der Geschwindigkeit des Bluteinstroms in die linke Kammer zur Geschwindigkeit der Höherentens des Mitralklappenannulus. Hier ist in der Regel der Mittelwert zwischen septalem und lateralem Messpunkt des Mitralkanulus zu bilden. Es konnte nachgewiesen werden, dass $E/e' > 14$ mit einem erhöhten intraventrikulären Druck und damit mit der diastolischen Dysfunktion korreliert.[9]

Die diastolische Dysfunktion ist häufig ein Prozess, der im Rahmen langjähriger arterieller Hypertonie auftritt. Diastolische Funktionsstörungen können jedoch

vorzeitig durch Durchblutungsstörungen oder Hypertrophie des Herzens auftreten. Die diastolische Dysfunktion wird als die Ursache für diastolische Herzinsuffizienz erachtet. Aufgrund der hohen Prävalenz, Mortalität und bislang erfolglosen Therapieversuchen mit den meisten etablierten Herzinsuffizienzmedikamenten werden weitere Therapieoptionen evaluiert.[7] Aufgrund ihrer Effektivität in der Reduktion der arteriellen Gefäßsteifigkeit, sowie des zentralen Blutdrucks bilden Flavanole einen möglichen Ansatzpunkt in der Vorbeugung der diastolischen Dysfunktion und der Verbesserung der Leistungsfähigkeit.[10] Auch das alternde Herz geht einher mit einer Abnahme des Schlagvolumens, einer Abnahme der maximal erreichbaren Herzfrequenz und einem erhöhten Masse zu Volumen Verhältnis. Die Summe dessen resultiert in einer reduzierten kardialen Funktionalität, was schlussendlich auch die kardialen Reserven mindert. [11]

1.4 Endotheliale Funktion

Das Endothel ist die innerste Schicht eines Blutgefäßes. Es hat einen großen Einfluss auf die Hämostase aufgrund der regulierenden Funktion der Durchblutung und des Blutdrucks. Es sind zahlreiche verschiedene nichtinvasive Tests der endothelialen Funktion bekannt. Einer dieser ist die Flow Mediated Dilatation (FMD). Bei dieser Methode wird die Reaktion des Endothels auf Scherkräfte getestet. Nach 5 Minuten Okklusionszeit mittels Manschette distal am Unterarm wird die resultierende Vasodilatation der Arteria Brachialis für weitere 5 Minuten quantifiziert. Die Dilatation ist die adäquate Reaktion des Endothels auf den verstärkten Fluss nach Okklusion beziehungsweise Ischämie und dem damit verbundenen verstärkten Scherkräften nach dem Wiederöffnen der Manschette. Die hohen Scherkräfte haben mechanischen Einfluss auf unter anderem die Glykokalix der Endothelzelle. Diese Mechanik aktiviert eine Kaskade an intrazellulären Mediatoren, an dessen Ende Calcium Kanäle in der Lage sind zu öffnen. Der erhöhte Calciumspiegel aktiviert die Stickstoffmonooxid-Synthase (eNOS). Die verstärkte Aktivität der NO-Synthase wiederum sorgt für eine Erhöhung der NO-Produktion. NO wirkt als starker Vasodilatator auf die glatte Gefäßmuskulatur der Gefäßwand. [5]

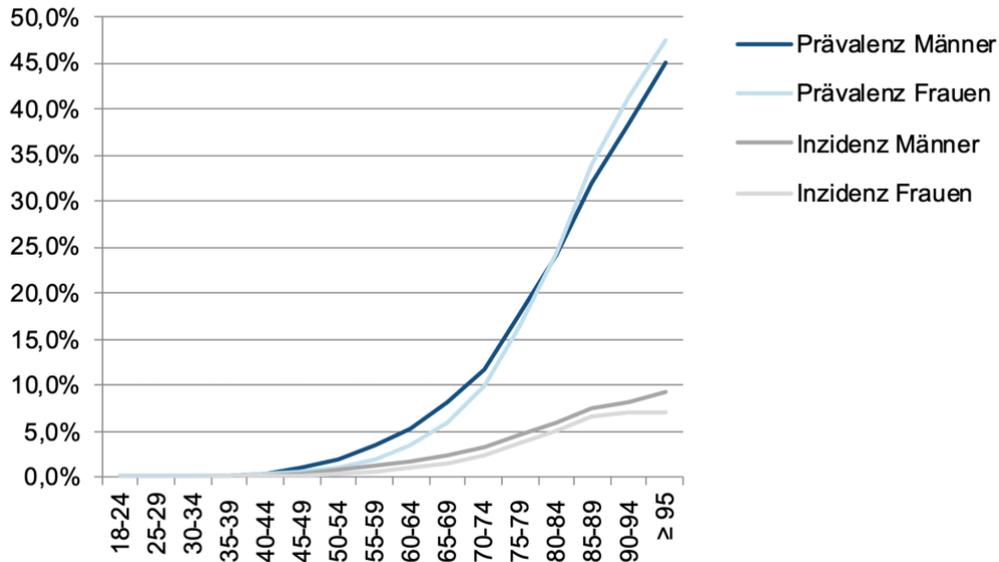


Abbildung 2 Inzidenz und Prävalenz der Herzinsuffizienz in Deutschland 2010
 {Kaduzskiewicz H, Gerste B, Eisele M, et al. Herzinsuffizienz: Epidemiologie und Versorgung. In: Klauber J, Günster C, Gerste B, Robra B-P, Schmacke N, editors. Schwerpunkt: Depression. Stuttgart: Schattauer; 2014, p. 209-229} [6]

Verliert das Endothel seine Fähigkeit in ausreichendem Maß NO zu produzieren, kann dies zu endothelialer Dysfunktion führen. Das Endothel verliert seine Fähigkeit die Leukozyten- und Thrombozyten-Aggregation zu verhindern. Atherosklerose, Bluthochdruck und Kardiovaskuläre Erkrankungen können resultieren. Die folgende Abbildung aus Siasos, G. et al illustriert die Folgen von verminderten Endothelialer Dysfunktion (**Abbildung 2**).[12]

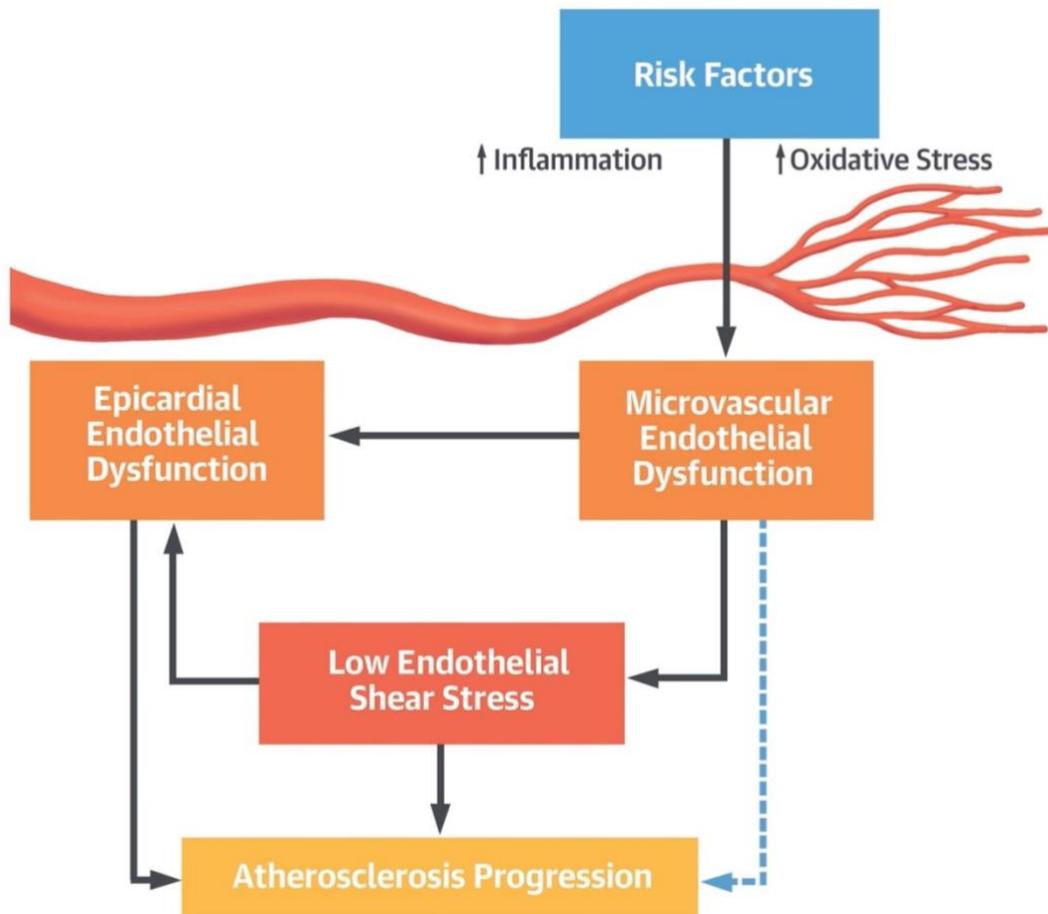


Abbildung 3: Folgen endothelialer Dysfunktion. [12] {Siasos, 2018}

Das Endothel reagiert auf Umweltfaktoren wie kardiovaskuläre Risikofaktoren, mechanische Beanspruchung oder Alter mit Apoptose, Seneszenz oder proinflammatorischen Prozessen. Als Folge verliert das Endothel seine regulativen Funktionen und die Integrität kann beschädigt werden. „Endothelial Microparticles“ (EMP) sind bis zu 1 Mikrometer messende Vesikel, welche sich aus dem Endothel lösen. EMP können als zirkulierende Marker eines beschädigten Endothels gemessen werden und korrelieren mit dem Stadium der Endothelialen Dysfunktion. Sie verhalten sich damit antiproportional zur FMD und Endothelfunktion. [13] Vor allem Alter ist assoziiert mit dieser endothelialen Dysfunktion. Diese in Kombination mit arteriellem Remodelling gipfelt in einer Verdickung der Intima[14, 15], welches zur Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen prädisponiert.

1.5 Gefäßelastizität, Blutdruck

Die Elastizität wird durch die Compliance bestimmt und mathematisch als Volumenänderung pro Druckänderung beschrieben. Je stärker die Ausdehnung pro Druckänderung, desto elastischer beziehungsweise weniger steif ist das Gefäß. Die Elastizität der Gefäße wird medizinisch mit der „Pulse wave velocity“ gemessen. Je langsamer die PWV, desto elastischer ist das jeweilige Gefäß. Steife Gefäße erhöhen das Risiko kardiovaskulären Erkrankungen zu erleiden und sind ein guter Prädiktor für das Auftreten dieser. [16]

Ein weiterer Parameter für die Gefäßelastizität ist der Blutdruck. Eine verminderte Gefäßelastizität resultiert in einem hohen Blutdruck. Ein hoher Blutdruck ist jedoch nicht nur das Resultat einer geringen Gefäßelastizität, sondern führt unter anderem in Remodelling Prozessen zu einer Herzhypertrophie, was als einer der wichtigsten Risikofaktoren für das Auftreten von chronischer Herzinsuffizienz, Herzinfarkten und kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität gilt. [17]

Daher ist die essenzielle arterielle Hypertonie einer der häufigsten Gründe für medikamentöse Therapien im ambulanten Bereich bei älteren Patienten. Eine medikamentöse Therapie kommt zum Einsatz, wenn eine Lifestyleänderung in Form einer Verbesserung der bekannten Risikofaktoren (Ernährung, Übergewicht, Bewegung) keine Verbesserung erzielen konnte.

Laut Leitlinie der Behandlung der Hypertonie besteht eine medikamentöse Basisstrategie aus ACE-Hemmern oder AT2-Blockern, und Calciumantagonisten oder Diuretikum. Auch beta-Blocker kommen bei spezifischen Indikationen zum Einsatz. [18] Nicht selten werden gefährliche Nebenwirkungen, wie zum Beispiel allergische Reaktionen, Elektrolytverschiebungen oder Asthma beobachtet. Auch eine erhöhte Sturzneigung ist bei Patienten, die Antihypertensiva einnehmen, vermehrt zu beobachten. Gerade in der älteren Bevölkerung ein ernstzunehmendes Problem, da schwere Folgeerkrankung, wie zum Beispiel die Oberschenkelhalsfraktur, die Lebensqualität und Überlebensdauer dieser Patienten stark einschränken kann. Insgesamt kommen Substanzen, die wirksam hohen Blutdruck bekämpfen und dabei gut verträglich sind individualgesundheitlich eine hohe Bedeutung zu. Wegen der zunehmenden Zahl an betroffenen Patienten in Folge der demographischen Entwicklung ist

auch sozioökonomisch und gesundheitspolitisch ein großes Interesse in der Entwicklung neuer Substanzen vorhanden.

1.6 Spiroergometrie (CPET), VO_2

Die Spiroergometrie bezeichnet ein diagnostisches Verfahren zur ergometrischen Belastung mittels beispielsweise Fahrrad oder Laufband und gleichzeitiger Messung des aufgenommenen Sauerstoffs und abgegebenen Kohlenstoffdioxids. Sie ist die nicht invasive Standardmethode, um kardiovaskuläre Leistungsfähigkeit zu quantifizieren.[19] Es lassen sich Rückschlüsse auf körperliche Belastbarkeit, funktionelle Limitationen in der Belastbarkeit, Trainingszustand und ventilatorische Funktion, sowie Metabolismus ziehen.

Die anaerobe Schwelle bezeichnet den Punkt, an dem die Energiebereitstellung der Muskulatur zu großen Teilen durch anaeroben Stoffwechsel, die anaerobe Glykolyse erfolgt, bei der das Stoffwechselprodukt Laktat anfällt. Liegt die Laktatbildungsrate über der Abbaurate kumuliert Laktat im Organismus. Der Beginn dieses Mechanismus wird als Anaerobe Schwelle beziehungsweise Anaerobic Threshold bezeichnet. Die Zeit, in der ein Mensch sich oberhalb der Anaeroben Schwelle belasten kann, ist limitiert, da eine steigende Laktatkonzentration den pH-Wert des Blutes nach unten verschiebt und damit in lebenswichtige Prozesse eingreift.

$$VO_2max = HMV$$

$$\cdot \Delta \text{Sauerstoffgehalt Arteriell, Venös}$$

Die maximale Sauerstoffkapazität (VO_2max) ist die Menge Sauerstoff, die vom Organismus unter Ausbelastung pro Minute maximal aufgenommen und verwertet werden kann. Sie wird nach dem Fickschen Gesetz bei maximaler Ausbelastung ermittelt, in dem man das maximale Herzminutenvolumen (maximales Schlagvolumen x maximale Herzfrequenz) mit der arteriovenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz multipliziert.

Im Rahmen der Spiroergometrie kann die Sauerstoffaufnahme direkt über die Atemgase mit Hilfe einer Maske gemessen werden.[20]

Sie ist besonders auf dem Fahrrad stark abhängig von Größe und korrelierendem Körpergewicht. Ein größerer und damit schwerer Fahrradfahrer ist durch seine muskuläre Anpassung an das Körpergewicht und Hebelwirkung der langen Extremitäten in der Lage muskulär mehr Sauerstoff aufzunehmen als ein leichterer Fahrradfahrer. Daher wird die VO_{2max} häufig in Relation zum Körpergewicht des Getesteten angegeben, um vergleichbare Werte zu erhalten. Ein weiterer Parameter ist der O_2 -Puls. Dieser gibt die aufgenommene Menge Sauerstoff pro Herzaktion an.

Die Fähigkeit eines Menschen zur Sauerstoffaufnahme korreliert mit der individuellen Leistungsfähigkeit und nimmt im Alter kontinuierlich ab. Eine hohe VO_{2max} verschiebt gleichzeitig auch die anaerobe Schwelle nach oben und erhöht damit die aerobe Energiebereitstellung und Dauerleistungsgrenze. Eine hohe VO_{2max} ist somit ein Indikator für eine hohe Leistungsfähigkeit.

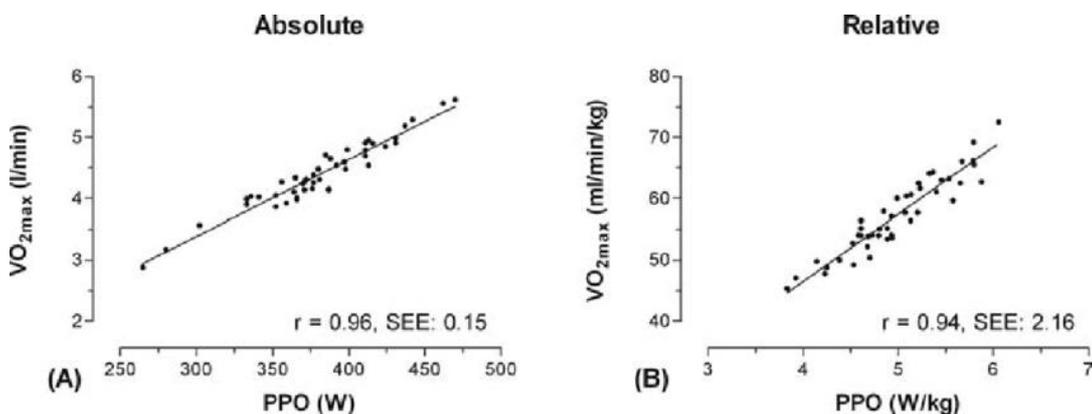


Abbildung 4: Beziehung zwischen absoluter maximaler Leistung (Peak Power Output - PPO) und absoluter VO_{2max} (A) und jeweils in Relation zum Körpergewicht (B). [21] {Lamberts, 2022}

Es konnte zudem gezeigt werden, dass eine höhere VO_{2max} im Vergleich zu einer niedrigen einen positiven Einfluss auf kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie erhöhte Cholesterinwerte, Fettleibigkeit, sowie erhöhten Blutdruck hat. [22] Einige Autoren fordern sogar VO_{2max} in den klinischen Alltag zu integrieren, um die Fitness des Patienten und damit das Risiko für Kardiovaskuläre Erkrankungen zu monitoren. [23] Die kardiovaskuläre Fitness ist dabei ein starker Prädiktor für Mortalität. [24]

Die individuelle Leistungsfähigkeit wird innerhalb der Spiroergometrie auch als Peak Power Output (PPO) bezeichnet. Diese gibt an wie viel Arbeit pro Sekunde (Watt) ein Proband in der Lage ist auf dem Fahrrad maximal zu leisten. In

Patienten mit Herzinsuffizienz hat die Einführung der Spirometrie in Kombination mit anderen Parametern zur Etablierung von Algorithmen und Risikoscores, wie zum Beispiel des MECKI Scores geführt. Mit Hilfe dieses Scores kann das Risiko für chronische Herzinsuffizienz quantifiziert werden. Die Spirometrie ist insgesamt eine wertvolle Methode, um die Prognose von Patienten mit Herzinsuffizienz und koronare Herzkrankheit abschätzen zu können. [25]

1.7 Cocoa Flavanole (CF)

CF können chemisch den antioxidativ wirkenden Polyphenolen zugeordnet werden. Flavanole kommen nicht nur in Kakaopflanzen vor, sondern auch in verschiedenen anderen alltäglichen Produkten wie Teeblätter, Äpfel oder Weintrauben.

In mehreren Studien konnte bereits gezeigt werden, dass Flavanole die endotheliale Funktion, gemessen mit der Flussvermittelten Dilatation (FMD), den Blutdruck und die Steifheit der Gefäße, gemessen mit der PWV in gesunden älteren und jüngeren Menschen positiv beeinflussen können. Ebenso beeinflussen Flavanole den totalen peripheren Widerstand, die Vasodilatationskapazität und diastolischen Blutdruck positiv, ohne eine Reduktion der Ejektionsfraktion des Herzens zu bewirken. Moderate Evidenz besteht darüber hinaus für eine Senkung der Blutglukose, sowie der Blutlipide. Die Dosierung reichte in den zitierten Studien von 375mg bis 450mg pro Tag. [10, 26-28]

Darüber hinaus zeigte sich eine verbesserte endotheliale Dysfunktion bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, die eine diätetische Ernährung mit Nitraten bekamen. [29]

Auch die positiven Auswirkungen von dunkler Schokolade auf das Kardiovaskuläre System wird den Flavanolen zugeschrieben. [30]

Ein Sportmedizinischer Review von Decroix et al beleuchtet zudem die Auswirkungen von CF auf die kardiovaskuläre Fitness. So konnte nachgewiesen werden, dass sich der durch Training induzierte oxidative Stress reduziert. Auch der Blutdruck, während einer Trainingseinheit von Übergewichtigen reduziert sich unter einer Flavanoldiät. Zudem wurden auch hier eine Verbesserung von Kardiovaskulären Risikofaktoren, sowie der Gefäßfunktion erkannt. Keine

Auswirkungen hatten Flavanole hingegen hinsichtlich der Leistungsfähigkeit von Athleten [31]. Flavanoldiäten von bis zu 2 g pro Tag werden als sicher eingestuft und wirken sich positiv auf die Prävention von Sterben durch Kardiovaskuläre Erkrankungen aus [32].

Der eindeutige Wirkmechanismus, der diesen Daten zu Grunde liegt, sowie mögliche Nebenwirkungen der Flavanole waren bisher unbekannt. Eine Studie aus dem Januar 2022 liefert erste kausale Erklärungen. Flavanole sind demnach in der Lage durch Modulierungen der DNA-Expressionen und Methylierungen an der DNA die immunologische Integrität des Endothels zu erhalten und zu verbessern. [33] Ein weiterer, wahrscheinlicher Wirkmechanismus ist eine Steigerung der eNOS-Aktivität und nitric oxide (NO) Bioverfügbarkeit in gesunden Erwachsenen[13]. Die hauptsächlichen bioaktiven Bestandteile hinsichtlich der Verbesserung der vaskulären Funktion sind –(-)Epicatechin und seine Metabolite. Procyanidine könnten den Cholesterinspiegel reduzieren und so zu einem Langzeit Positiv Effekt auf die vaskuläre Funktion beitragen.[34, 35] Die Methylxanthine in Cocoa und Cocoa Extrakten könnten zu einer Verstärkung der Bioverfügbarkeit von biologisch aktiven Substanzen führen [36]. Sie haben positiven Effekte auf leichte Entzündungen, oxidativen Stress,[37] Endothelfunktion [38], Cholesterin [34] und Blutdruck [28]. Verbesserte Endothelfunktion, verminderte vaskuläre Steifheit sowie eine normotensiver Blutdruck haben einen positiven Einfluss auf das ventrikulär-arterielle-Coupling [39], was zu einem verbesserten kardialen Auswurf und verbesserter Leistungsfähigkeit führt. Nitrate führen ebenfalls zu einem erhöhten Stickstoffoxid (NO) im Kreislauf. Diese haben zu einer verbesserten Leistungsfähigkeit in Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion geführt. [40]

1.8 Ziele der Arbeit

Die Gefäßfunktion und die individuelle Leistungsfähigkeit sind Hauptakteure, wenn es um den Alterungsprozess und die Haupttodesursachen in der westlichen Welt geht. Medikamenten, die einen positiven Einfluss auf die kardiovaskulären Risikofaktoren haben, kommt eine große sozioökonomische Bedeutung zu in einer älter werdenden Bevölkerung, in der die Kosten für Pflege

und Versorgung wachsen. Ein positiver Einfluss von Flavanolen auf die Gefäßfunktion wurde schon beschrieben. [26]

Die demographische Entwicklung in Deutschland in Form einer älter-werdenden Gesellschaft ergibt einen enormen Bedarf an präventiv, den Alterungsprozess des Herzens verzögernden Wirkstoffen. Dieser Bedarf, in Kombination mit bisher keinerlei bekannten Nebenwirkungen der Flavanoltherapie ergibt das hohe Potential einer ergänzenden Substitution. Einerseits für die individuelle Gesundheit, andererseits auch für die allgemeine gesellschaftliche Gesundheit und Kosten für das Gesundheitssystem.

Die mit dem Altern zu beobachtende Zunahme der Gefäßsteifigkeit mit ihren Folgeerkrankungen wie arterieller Hypertonie und reduziertem kardialen Auswurf durch Nachlasterhöhung und reduzierter Herzmuskelperfusion stellen unabhängig von atherosklerotischen Prozessen einen Risikofaktor für die Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit dar.

In vorrangegangenen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass Kakao Flavanole die arterielle Physikomechanik, sowie endotheliale Integrität verbesserten [41]. Zudem wurde der Effekt von flavanolreichen Verbindungen auf die Leistungsfähigkeit in gesunden Freiwilligen untersucht. In einem Leistungstest, der die in 40 Minuten zurückgelegte Wegstrecke maß, konnte eine Steigerung der Wegstrecke bei sportlich aktiven Männern gemessen werden, nachdem entkoffeinierte, grüne Tee-Extrakte, die Flavanole beinhalten, über 4 Wochen konsumiert wurden.[42] Darüber hinaus konnte eine höhere ventilatorische Schwelle in einem Fahrrad-Stufentest von männlichen unter 50 Jährigen festgestellt werden [43]. Es gibt darüber hinaus Evidenz für reduzierten Sauerstoffverbrauch bei moderat trainierten Probanden, die dunkle Schokolade supplementierten [44]. In einer Studie konnte keine Verbesserung der Leistungsfähigkeit bei Radsportlern im Höhenttraining nach Verzehr von dunkler Schokolade, die nur 18-36 mg (-)-Epicatechin enthielt, gesehen werden. Abgesehen davon konnten aber signifikant niedrigere Laktatspiegel gemessen werden.[45] Vorherige Arbeiten dieser Arbeitsgruppe zeigten, dass die benötigte Menge von (-)-Epicatechin, um die Hälfte des maximalen Effekts auf die endotheliale Funktion zu erreichen 31 mg beträgt und, dass nahezu der maximale Effekt bei der höchsten Dosis von 112 mg (-)-Epicatechin erreicht wird, was 820 mg Cocoa Flavanolen entspricht. [36] Darüber hinaus zeigten vorherige

Studien eine nachhaltige Verbesserung der FMD nach einmonatiger Einnahme von 900 mg Cocoa Flavanolen täglich, was einer täglichen Dosis von 128 mg Epicatechin entspricht. [26] Kürzlich konnte zudem gezeigt werden, dass 1000 mg Cocoa Flavane (160 mg Epicatechin) die Arterien (Arteria radialis) vor einer Intima Verdickung nach Katheter induzierter Verletzung schützen können. [46] Das Ziel der Arbeit ist es nun den Einfluss der Kakao Flavane auf das alternde Herz zu charakterisieren. Als Hauptendpunkt messen wir den Einfluss der Flavane auf die kardiovaskuläre Leistungsfähigkeit. Großes Potential sehen wir bei den Flavanolen einen Beitrag zu leisten in der Aufrechterhaltung kardiovaskulärer Gesundheit im alternden Menschen. Die Relevanz der individuellen Leistungsfähigkeit für die Prognose von Herz-Kreislaufkrankungen konnte schon erläutert werden. Es gilt daher die Einflüsse der Flavanoltherapie auf die individuelle Leistungsfähigkeit und insbesondere das alternde Herz zu quantifizieren und zu objektivieren.

Die Hypothese lautet: Eine 1-monatige diätetische Einnahme von 2 mal 500 mg Flavanolen pro Tag verbessert die kardiovaskuläre Leistungsfähigkeit, gemessen in der Spiroergometrie (CPET) in Form der maximal erreichten VO_2 und der funktionellen Leistungsfähigkeit in älteren Probanden ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen. Die verabreichten hoch dosierten Flavankapseln wurden in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelt verblindeten Studie an gesunde ältere Menschen verabreicht. Darüber hinaus testeten wir die vaskuläre Funktion, gemessen anhand der FMD und des Blutdrucks. Der Blutdruck wurde hier sowohl von der, im Alltag üblichen RivaRocci Methode, als auch von einer nicht invasiven Messung des zentralen Blutdrucks (Aortic Pressure) bestimmt.

2 Methoden & Material

2.1 Kollektiv

Von April 2018 bis November 2021 wurden 68 gesunde ältere Probanden in die Studie eingeschlossen. Sie wurden mit Hilfe von Postwerbung im Universitätsklinikum Düsseldorf und der angrenzenden Universität geworben. Darüber hinaus wurden kardiologische Fachärzte in der Umgebung gebeten nach geeigneten Probanden zu forschen. Die Probanden wurden durch eine unabhängige Studien Betreuerin randomisiert in zwei Gruppen Placebo und Verum unterteilt. Die Studie war doppelt verblindet. Weder die Untersucher noch die Teilnehmer wussten, ob sie der Verum oder Placebogruppe angehörten. Sichergestellt wurde dies durch Codes auf den Verpackungen. Nach der Baseline Untersuchung wurde in beiden Gruppen ein Präparat ausgehändigt mit der Bitte für 30 Tage 2 Kapseln pro Tag einzunehmen.

Characteristics	Placebo (n=33)	Flavanols (n=35)	p-value
Age (y)	64.4 ± 6.6	64.3 ± 5.4	0.8884
Gender			
Male	17	23	
Female	16	12	
Height (cm)	174 ± 8.4	177 ± 8.9	0.0996
Weight (kg)	80.2 ± 13.0	82.5 ± 14.1	0.4839
BSA (m ²)	1.99 ± 0.20	1.98 ± 0.19	0.8296
Blood Pressure - Baseline			
Systolic (mmHg)	140.8 ± 16.6	137.3 ± 14.2	0.3421
Diastolic (mmHg)	80.1 ± 8.8	80.7 ± 8.6	0.7555
Heart Rate (b/min) - Baseline	69.6 ± 12.7	67.6 ± 10.4	0.4654
Cholesterol (mg/dl)			
Total	208 ± 41.6	212 ± 37.7	0.6815
Low-density	126 ± 36.0	133 ± 33.9	0.4125
High-density	65 ± 17.8	64 ± 22.0	0.8500
Triglycerides (mg/dl)	170 ± 154.5	163 ± 93.6	0.8034
Creatinine (mg/dl)	0.84 ± 0.15	0.89 ± 0.19	0.2194
HbA1C (%)	5.48 ± 0.47	5.43 ± 0.32	0.6214
CRP (mg/dl)	0.25 ± 0.25	0.16 ± 0.13	0.0594
Hb (g/dl)	14.01 ± 0.76	13.87 ± 2.37	0.7367
Leucocytes (*1000/ μ L)	6.78 ± 1.25	6.64 ± 1.31	0.6442

Tabelle 1: Charakteristika der untersuchten Kohorten. {Gröne, 2023}

Das Kollektiv bestand aus 68 Probanden mit einem Durchschnittsalter von 64,4 Jahren. Eingeschlossen wurden 40 Männer und 28 Frauen ohne kardiovaskuläre Krankheiten (Tabelle 1). Medizinische Anamnese, Herzfrequenz, EKG, körperliche Untersuchung und Laborparameter garantierten den guten Gesundheitszustand der Probanden.

Ausschlusskriterien waren folgende Erkrankungen und Zustände:

- Neuromuskuläre Erkrankungen oder PAVK mit Einfluss auf die kardiorespiratorische Fitness
- massives Übergewicht mit BMI über 35 kg/m²
- insulinpflichtiger Diabetes Mellitus
- COPD
- Vorhofflimmern
- Kardiomyopathien
- KHK
- Klappenerkrankungen
- Akute Atemwegsinfektion
- Niereninsuffizienz mit GFR unter 45ml/min
- Schwangerschaft
- Klaustrophobie
- Herzschrittmacher
- Metallimplantate
- Alter über 80 oder unter 55

Eine Gruppe erhielt für 30 Tage 1000 mg Flavanole pro Tag inklusive 160 mg (-)-Epicatechin. Die andere Gruppe ein Placebo, das in der Zusammensetzung das exakt gleiche Präparat war, jedoch ohne die Flavanole. Anschließend nach 30 Tagen erfolgte die Follow Up Untersuchung, die exakt gleich zur Baseline Untersuchung ablief. Die Präparate wurden durch Mars Edge zur Verfügung gestellt. Die Probanden wurden angewiesen in Ihren täglichen Routinen nichts zu verändern. Die Menge an Flavanolen in Milligramm repräsentiert die Summe

an allen Monomeren und Oligomeren [46] Das dominierende Flavanol Monomer in unser Kapsel war (-)-Epicatechin.

Parameter	Placebo	Kakao Flavanol
Tägliche Dosis	4 Kapseln/Tag	4 Kapseln/Tag
Kakao flavanol (mg)	nd	1000
Total flavanol monomere (mg)	nd	220
(-)-epicatechin (mg)	nd	160
(+)-catechin (mg)	nd	6.0
(-)-catechin (mg)	nd	50
Kalorien (kcal)	<5	<5
Fett (g)	<0.2	<0.2
Gesättigte Fettsäuren (g)	<0.15	<0.15
Kohlenhydrate (g)	<0.5	<0.5
Zucker (g)	0	0
Ballaststoffe (g)	<0.5	<0.5
Protein (g)	<0.1	<0.1
Theobromin (mg)	100	100
Koffein (mg)	30	30

Tabelle 2: Zusammensetzung der Kakao Flavanole and Placebo Intervention. Die Probanden konsumierten 2 Kapseln morgens und 2 Kapseln abends. {Gröne, 2023}

Die Kapseln wurden eingesetzt, um den Effekt einer flavanolreichen Diät zu simulieren. Die Placebos waren mit Zellulose als Ballaststoff und beinhalteten genauso viel Theobromine und Koffein wie das Verum, jedoch keine Flavanole. Anhand von Aussehen und Gewicht war kein Unterschied auszumachen.

2.2 Methode

Das Untersuchungsprotokoll ist konform mit den Richtlinien der Declaration of Helsinki, welches sich in einem Ethikvotum mit der Studiennummer R5761R widerspiegelt.

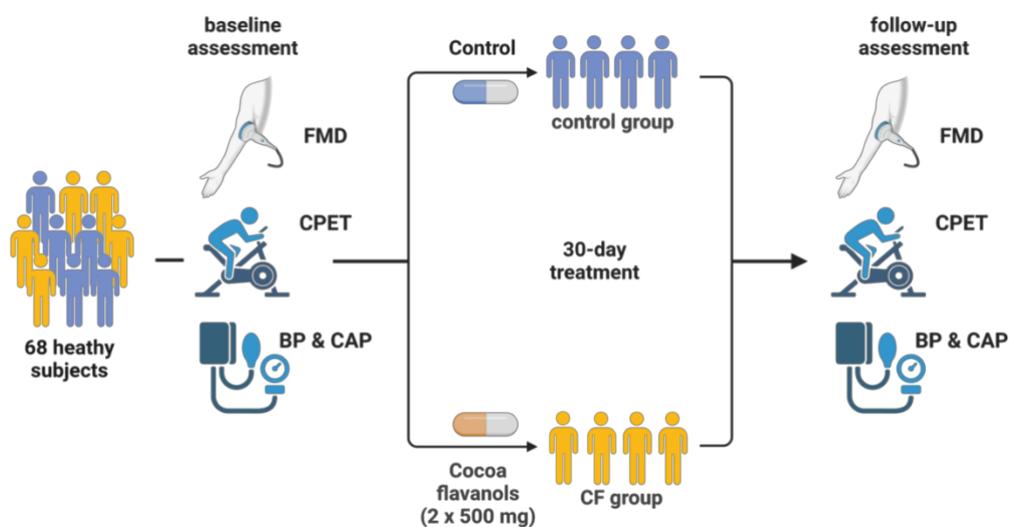
Zunächst wurden die Probanden über die Nebenwirkungen, Risiken und Ziele der Studie aufgeklärt und eine informierte, schriftliche Einwilligung jedes Probanden eingeholt. Diese Arbeit übernahm der jeweils zuständige Arzt der

Abteilung für Kardiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf. Nach Unterschrift des Aufklärungsbogens begannen die Untersuchungen in der angiologischen Ambulanz der Klinik.

Folgende Untersuchungen wurden der Reihenfolge nach zur selben Zeit für alle Patienten am frühen Morgen durchgeführt (Abbildung 4):

- 1) Blutdruckmessung an beiden Oberarmen
- 2) Venöse Blutabnahme mit Bestimmung der folgenden Parameter im Zentrallabor des Universitätsklinikums Düsseldorf: Elektrolyte, TSH, T4, CRP, BNP, GPT, GOT, LDH, Cholesterin, LDL, HDL, TAG, Bilirubin, Harnstoff, Kreatinin, GFR, Leukozyten, Erythrozyten, Thrombozyten, Hämoglobin
- 3) Vaskuläres Assessment: FMD, Sphycmo Cor
- 4) Spiroergometrie (CPET)

Nach einer Ruhezeit von mindestens 10 Minuten begannen die Untersuchungen. Die Studie wurde zudem bei clinicaltrials.gov unter der RegistrierungsID 2016105862 registriert. Die initiale Registrierung auf clinicaltrials.gov wurde versehentlich mit 410 mg Cocoa Flavanol zweimal pro Tag vorgenommen. Nach der Entblindung wurde der Registrierungsbogen korrigiert auf 2 mal 500 mg. Die Studie ist auf clinicaltrials.gov unter der Nummer 05782309 registriert.



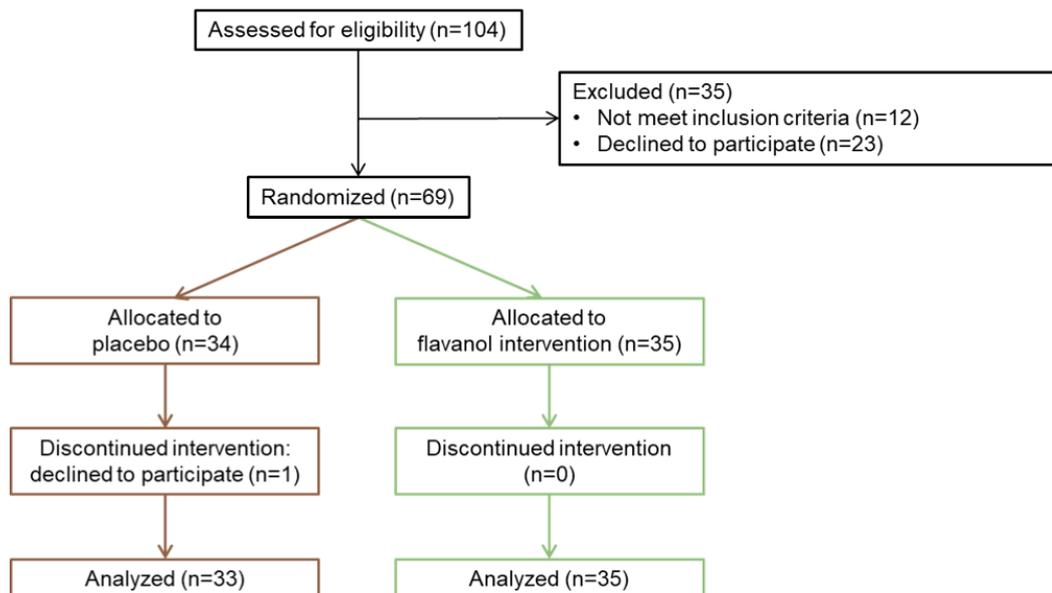


Abbildung 5: Übersicht über das Studiendesign. {Gröne, 2023}

2.2.1 Blutdruck und zentraler aortaler Blutdruck (Sphygmocor)

Der periphere Blutdruck wurde mit Hilfe eines automatischen Messinstruments (boso medicus, BOSCH + Sohn GmbH und Co. KG) bestimmt. Es wurde an beiden Armen gemessen. Der zu analysierende Wert wurde schlussendlich mit Hilfe des arithmetischen Mittels bestimmt. Der zentrale aortale Druck wurde mit einer nicht invasiven Messmethode bestimmt (Sphygmocor platform – Atcor medical, Sydney, Australia). Die Berechnung des zentralen aortalen Drucks erfolgt mit einem integrierten Algorithmus nachdem individuelle Daten des Probanden und der periphere Blutdruck eingegeben wurden. [26]

2.2.2 FMD

Der FMD ist ein Parameter, der Aussagen hinsichtlich der Qualität der aszendierenden Vasodilatation der Gefäße zulässt (siehe Einleitung). Die Messung erfolgte nach einem Standardprotokoll der Klinik für Kardiologie der Universitätsklinik Düsseldorf am rechten Arm des Probanden. Als erstes wurde der rechte Arm des Untersuchenden komfortabel in Abduktionsstellung mit Manschette am Unterarm positioniert. Im Anschluss wurde ein EKG angeschlossen. Mit Hilfe eines Ultraschallgerätes mit 12 MHz Schallkopf (Vivid I, GE) suchten wir die A. brachialis auf und machten eine Video-Kurzsequenz in

longitudinaler Ausrichtung des Schallkopfes. Das Video beinhaltete mindestens 3 QRS-Komplexe. Anschließend begannen wir die Okklusionsphase, indem wir die Manschette auf 200 mmHg aufpumpten. Nach 5 Minuten Okklusionszeit ließen wir den Druck ab. In der sich nun begonnen hyperämischen Phase nahmen wir Videos zu den Zeitpunkten 0, 20, 40, 60 und 80 Sekunden. Für die spätere Analyse beziehungsweise Messung der Arterien Diameter benutzten wir die Software „Brachial Analyzer“ (Medical Imaging Application, Iowa City, Iowa). Mit dieser Software können die Diameter, in den Videos der verschiedenen Zeitpunkte den verschiedenen Phasen im EKG zugeordnet und automatisch korrekt vermessen werden. Die R-Welle repräsentiert dabei die Systole, die T-Welle die Diastole. Danach werden die ermittelten Diameter der Systole zu den verschiedenen Zeitpunkten mit den Diametern der Systole zu Beginn der Untersuchung dividiert. Analog wird mit den Diametern der Diastole verfahren.

$$FMD (\%) = \frac{\text{Diameter Zeitpunkt „X“} - \text{Diameter Zeitpunkt „0“}}{\text{Diameter Zeitpunkt „0“} \times 100}$$

Die FMD resultiert schlussendlich aus der prozentualen Veränderung der Diameter der gemessenen A. brachialis im Vergleich zur Messung zum Zeitpunkt „0“. Ein gesundes Endothel schafft hierbei eine höhere prozentuale Steigerung des Diameters, als ein krankes Endothel.

2.2.3 Cardiopulmonary Exercise Test (CPET)

Um die Kardiovaskuläre Fitness zu quantifizieren, führten wir einen Spiroergometrischen Belastungstest durch. Dafür benutzten wir ein standardisierte Fahrradergometrie Testprotokoll. Der Test wurde auf einem Fahrradergometer (Ergoselect 100, Ergoline, Bitz, Deutschland) in aufrechter Sitzhaltung mit zugehöriger Ausstattung (CORTEX METALYZER 3B, CORTEX Biophysik GmbH, Leipzig, Deutschland) durchgeführt. Wir begannen mit einer kurzen Warm-Up Phase ohne Widerstand, um die Probanden an die Maske und ungewohnte Atemsituation zu gewöhnen. Danach folgte der Test einem Rampenprotokoll, in dem die Belastung kontinuierlich um 25W alle 2 Minuten erhöht wurde. Die Probanden wurden angewiesen etwa 55-70 Umdrehungen pro Minute Kadenz beizubehalten. Jeder Proband/in sollte den Test möglichst lange fortführen, um eine möglichst hohe maximale Leistung zu erreichen. Die

subjektive Ausbelastung kennzeichnete der Proband/in mit Handzeichen, daraufhin wurde der mit einer Cool down Phase ohne Widerstand beendet. Die Abbruchkriterien waren muskuläre Erschöpfung, Luftnot, Erschöpfung, Schwindel, systolischer Blutdruck über 220 mmHg, EKG Veränderungen, Arrhythmien oder ein Respiratorischer Quotient über 1,15. Die wichtigsten, aufgezeichneten, spiroergometrischen Parameter waren $\dot{V}CO_2$, $\dot{V}O_2$, relative $\dot{V}O_2$ ($\dot{V}O_2/kg$), $\dot{V}O_2$ an der anaeroben Schwelle, O_2 -Puls, maximale Minutenventilation, Anaerobe Schwelle, maximaler respiratorischer Quotient, maximale Herzfrequenz sowie die maximale individuelle Leistungsfähigkeit gemessen in Watt.

2.3 Statistische Methoden

2.3.1 Auswertung

Für die statistische Auswertung wurden die Programme GraphPad Prism 9 und SPSS statistics, Version 24 (IMB, Armonk, USA) verwendet. Während der Planungen der Studie wurde die Größe der Studie geschätzt mittels G-Power V3.1 (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf). Vorherige Studien haben eine maximale $\dot{V}O_2$ pro Kilogramm Körpergewicht bei $14,3 \pm 4,8$ ml/kg/min in älteren Menschen gezeigt [47]. Eine 30 Tage Einnahme von Kakao Flavanolen führte zu einer Verbesserung in der FMD von 30 % [48], was wiederum eine starke Relation zur maximale $\dot{V}O_2$ hat [49]. Daher gingen wir von einer Verbesserung der maximalen $\dot{V}O_2$ von 25 % in der Interventionsgruppe aus. Basierend darauf berechneten wir eine benötigte Kohorten Größe von 28 Probanden in jeder Gruppe mit einem Alpha Level von 5 % und eine Stärke von 80%. Um Ausfälle kompensieren zu können wurde die finale Größe auf 62 Probanden gesetzt. Die Daten wurden als Durchschnitt \pm Standardabweichung dargelegt. Die statistische Analyse der Baseline wurden mit Hilfe des exakten Fischer Tests durchgeführt. Die Ergebnisse der Placebo Gruppe mit den Ergebnissen der Verum Gruppe verglichen wir mit Hilfe eines ungepaarten T-Test auf statistisch signifikante Unterschiede. Hierzu wurden jeweils die Parameter vor der Flavanol/Placebo-einnahme und nach der Flavanol/Placebo-einnahme begutachtet. Die Gruppen waren zu dem Zeitpunkt verblindet. Die Nullhypothese

lautete jeweils, dass sich in der Follow-Up (FU) Untersuchung keine signifikanten Unterschiede zur Baseline (BL) Untersuchung ergeben.

$$H0: U(FU) - U(BL) = 0$$

Hierfür verwendeten wir ein 95%iges Konfidenzintervall, bei signifikanten Ergebnissen konnte zu 95% die Nullhypothese zugunsten der Alternativhypothese verworfen werden. Die Alternativhypothese lautete entsprechend, dass in der Follow-Up Untersuchung signifikante Unterschiede auftreten würden.

$$H1: U(FU) - U(BL) \neq 0$$

Wir prüften für jeden Parameter, den wir für die Ziele der Studie relevant hielten, ob wir die Nullhypothese verwerfen können würden oder nicht.

Nach der Entblindung musste zudem überprüft werden, ob signifikante Unterschiede in der Follow-Up Gruppe der Flavanolgruppe zugeordnet werden konnten oder ob Unterschiede unabhängig von gegebenem Präparat in beiden Gruppen auftraten.

2.3.2 Entblindung

Der Entblindungsprozess wurde durch ein vorher definiertes Protokoll gemäß den Richtlinien der Ethikkommission durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Kohorte

Nachdem 104 mögliche Teilnehmer von April bis November 2021 gescreent wurden, erfüllten 68 ältere (> 55 Jahre) Erwachsene die Kriterien und wurden als gesund klassifiziert. Ein Proband, der initial der Kontrollgruppe randomisiert wurde, verweigerte die Teilnahme an der Follow Up Untersuchung und wurde aus der Studie ausgeschlossen. Die Charakteristika der Probanden der verschiedenen Gruppen und Messungen der Baseline Untersuchung sind in Tabelle 2 dargestellt.

Baseline Charakteristika	Placebo (n=33)	Flavanols (n=35)	p-value
Alter	64.5 ± 6.6	64.3 ± 5.4	0.8884
Sex			
<i>Männlich</i>	17	23	
<i>Weiblich</i>	16	12	
Größe (cm)	174 ± 8.4	177 ± 8.9	0.0996
Gewicht (kg)	80.2 ± 13.0	82.5 ± 14.1	0.4839
Körperoberfläche (m ²)	1.99 ± 0.20	1.98 ± 0.19	0.8296
Blutdruck (mmHg) - Baseline			
<i>Systolisch</i>	139.5 ± 16.8	137.3 ± 14.6	0.3421
<i>Diastolisch</i>	81.0 ± 9.5	80.3 ± 8.5	0.7555
Herzfrequenz (b/min) - Baseline	69.6 ± 12.7	67.6 ± 10.4	0.4654
Cholesterin (mg/dl)			
<i>Total</i>	208 ± 41.6	212 ± 37.7	0.6815
<i>Low-density</i>	126 ± 36.0	133 ± 33.9	0.4125
<i>High-density</i>	65 ± 17.8	64 ± 22.0	0.8500
Triglyceride (mg/dl)	170 ± 154.5	163 ± 93.6	0.8034
Creatinin (mg/dl)	0.84 ± 0.15	0.89 ± 0.19	0.2194
HbA1C (%)	5.48 ± 0.47	5.43 ± 0.32	0.6214
CRP (mg/dl)	0.25 ± 0.25	0.16 ± 0.13	0.0594
Hb (g/dl)	14.01 ± 0.76	13.87 ± 2.37	0.7367
Leucocytes (*1000/ μ L)	6.78 ± 1.25	6.64 ± 1.31	0.6442

Tabelle 2: Vergleich zwischen den Gruppen bei Baseline Untersuchung, Werte jeweils +/- Standardabweichung, HbA1C = glycolisiertes Hämoglobin; CRP = C-reaktives Protein; Hb = Hämoglobin {Gröne, 2023}

3.2 Vaskuläre Funktion, Biomarker, Blutdruck

In der Baseline Untersuchung war kein Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich peripheren Blutdrucks, FMD und zentralem, aortalem Blutdruck zu erkennen. Der Ruheblutdruck systolisch und diastolisch verringerte sich signifikant um 5,4 mmHg (137,3 +/- 14,6 (SD) bei Baseline und 131,9 +/- 13,9 mmHg bei Follow Up, p=0,0456) und 2,9 mmHg (80,3 +/- 8,5 bei Baseline und 77,4 +/- 8,1 mmHg bei Follow Up, p= 0,0362) in der Flavanolgruppe. Darüber hinaus verringerte sich der zentrale systolische und diastolische aortale Druck in der Flavanolgruppe um 6,3 mmHg (126,9 +/- 14,2 bei Baseline und 120,6 +/- 13,8 bei Follow Up, p=0,0118) und 2,6 mmHg (81,1 +/- 7,8 bei Baseline und 78,5 +/- 8,3 mmHg bei Follow Up, p=0,0292) (Tabelle 3). Die FMD steigerte sich

signifikant um 1,28 % (4,59 +/- 1,85 bei Baseline und 5,87 +/- 1,93 % bei Follow Up, $p < 0,0001$) in der Flavanolgruppe (Tabelle 3).

Intervention group	Placebo (n=33)			Flavanols (n=35)		
	BL	FU	p-value	BL	FU	p-value
<i>FMD peak change [%]</i>	4.33 ± 1.16	4.23 ± 1.18	0.390	4.59 ± 1.85	5.87 ± 1.93	<0.0001
Peripheral blood pressure						
<i>systolic (mmHg)</i>	139.5 ± 16.8	135.3 ± 17.7	0.058	137.3 ± 14.6	131.9 ± 13.9	0.045
<i>diastolic (mmHg)</i>	81.0 ± 9.5	79.3 ± 6.5	0.252	80.3 ± 8.5	77.4 ± 8.1	0.025
Central Aortic pressure						
<i>systolic (mmHg)</i>	129.2 ± 15.6	125.1 ± 16.1	0.062	126.9 ± 14.2	120.6 ± 13.8	0.011
<i>diastolic (mmHg)</i>	82.6 ± 9.7	80.7 ± 6.5	0.222	81.1 ± 7.8	78.5 ± 8.3	0.034

Tabelle 3: Ergebnisse der FMD und des Blutdruckes. {Gröne, 2023}

Keine Veränderungen traten in der Placebogruppe auf. (Abbildung 5 A) Hingegen trat in der Flavanolgruppe eine signifikante Verbesserung zu den Zeitpunkten 40 Sekunden ($p=0.0018$), 60 Sekunden ($p=0.0011$), 80 Sekunden ($p=0.0059$) im Vergleich zur Baseline Untersuchung (Abbildung 5 B). Abbildung 5 C und D illustriert die maximale Diameter Veränderung der Follow Up Untersuchung im Vergleich zur Baseline Untersuchung. Diese ist in der Flavanolgruppe signifikant ($p < 0.0001$) höher im Vergleich zur Placebogruppe, in der keine Steigerung erkennbar war.

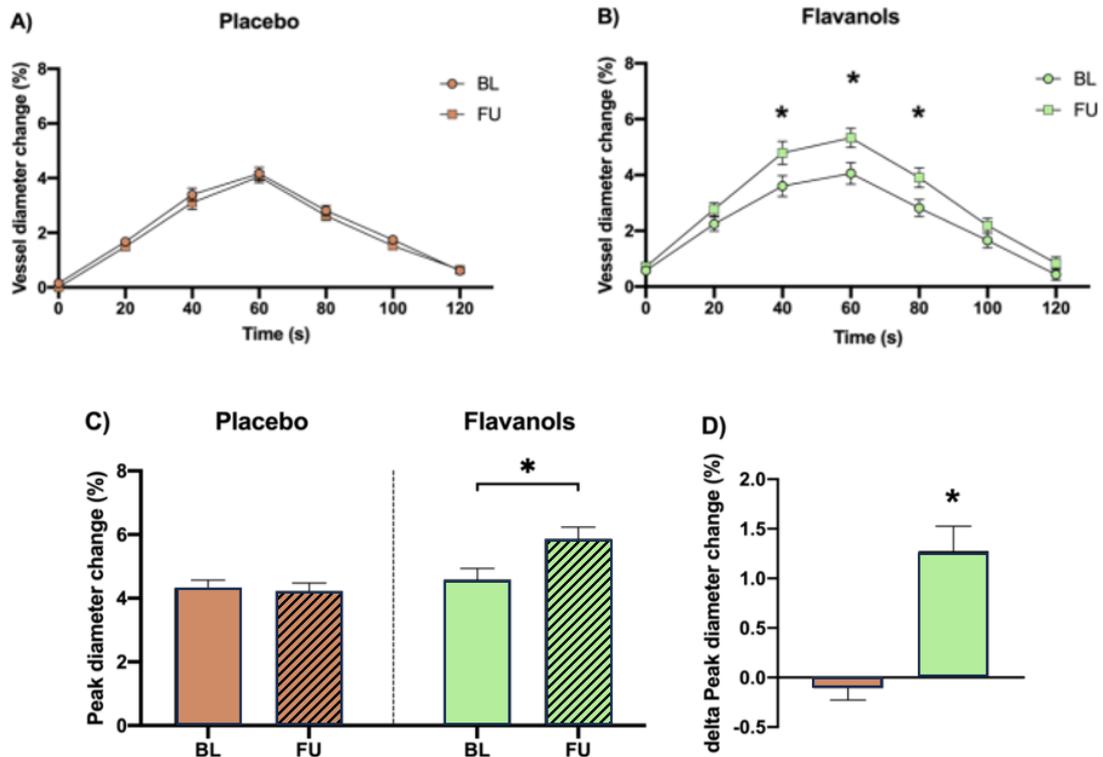


Abbildung 6: Fluss vermittelte Dilatation (A) Untersuchung der Placebogruppe. (B) Untersuchung der Flavanolgruppe (C) Maximale Durchmesseränderung (D) Veränderung des maximalen Durchmessers ($p < 0.0001$ als *). BL = Baseline Untersuchung, FU = Follow-Up Untersuchung {Gröne, 2023}

In Abbildung 6 ist die signifikante Verminderung des Blutdruckes zu erkennen. Die Flavanol Gruppe zeigte eine signifikante Verbesserung des peripheren Blutdruckes (6A & 6C) und des zentralen, aortalen Druckes (6B & 6D) in der Follow-Up Untersuchung ($p = 0.045$ und 0.025 als *), ($p = 0.011$ und 0.0344 als *). Es traten keine signifikanten Veränderungen in der Placebogruppe auf.

In den Laboranalysen waren die NT-proBNP Werte normwertig und verblieben unverändert in beiden Gruppen nach 30 Tagen. Die Resultate bestätigen vorherige Studien, dass nicht nur in Erkrankten, sondern auch in gesunden Probanden Flavanole die vaskuläre Funktion verbessern und damit kardiovaskuläre Risikofaktoren vermindern [10, 13, 26, 33].

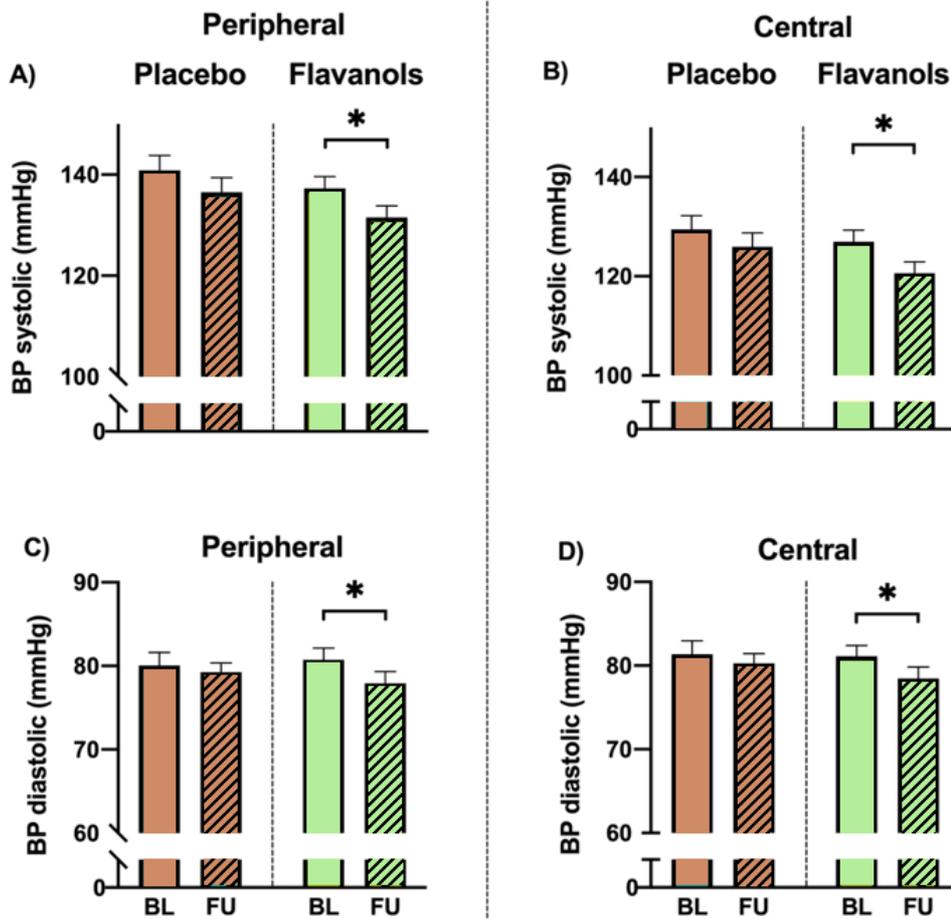


Abbildung 7: Peripher Blutdruck (A & C) ($p=0.045$ und 0.025 als *) Zentraler, aortaler Druck (B & D), ($p=0.011$ and 0.0344 als *). BL = Baseline Untersuchung, FU = Follow-Up Untersuchung. {Gröne, 2023}

3.3 Kardiovaskuläre Gesundheit

Die Baseline Untersuchungen zeigte keine wesentlichen Unterschiede zwischen Placebo und Flavanol Gruppe. Die Flavanol Supplementation verbesserte die $VO_2\max$ um 190 ml ($1,83 \pm 0,6$ SD bei Baseline und $2,02 \pm 0,6$ l/min bei Follow Up, Abbildung 7A, $p=0,0135$) und die $VO_2\max$ pro Kilogramm Körpergewicht ($VO_2\max/kg$) um 2,51 ml/min/(min*kg) ($22,74 \pm 6,88$ bei Baseline und $25,25 \pm 6,78$ ml/ (min*kg) bei Follow Up, Abbildung 7B, $p=0,0124$).

In einem Post-Hoc-Test, der Geschlecht als eine dritte Variable mit Hilfe eines Dreiwegs ANOVA, untersuchte, zeigte sich eine signifikante Erhöhung in der maximalen VO_2 ($p=0,0241$) und maximaler VO_2 /Kilogramm Körpergewicht ($p=0,041$) bei männlichen Teilnehmern, die Kokoa Flavanele erhielten.

Parameter	Placebo (n=33)			Flavanols (n=35)		
	BL	FU	p-value	BL	FU	p-value
VO _{2max} (l/min)	1.88 ± 0.60	1.93 ± 0.62	0.371	1.83 ± 0.60	2.02 ± 0.60	0.027*
VO _{2max} /kg (ml/min/kg)	22.40 ± 6.74	23.40 ± 6.94	0.220	22.74 ± 6.88	25.25 ± 6.78	0.015*
VO ₂ bei VT1 (l/min)	1.33 ± 0.48	1.41 ± 0.48	0.462	1.37 ± 0.45	1.36 ± 0.42	0.915
VO ₂ bei VT1/VO _{2peak} [%]	70.1 %	70.4 %	---	74.9 %	67.7 %	---
O ₂ -Puls (VO ₂ /HR) (ml)	13.29 ± 4.55	14.22 ± 4.55	0.128	13.37 ± 4.78	15.11 ± 3.95	0.020*
Leistung (W)	150.5 ± 49.04	151.3 ± 51.94	0.813	151.5 ± 45.6	161.1 ± 53.8	0.036*
Herzfrequenz max (beats/min)	140.6 ± 20.4	140.7 ± 22.1	0.961	136.0 ± 19.7	131.6 ± 17.7	0.245
RER max	1.110 ± 0.09	1.091 ± 0.08	0.527	1.083 ± 0.08	1.075 ± 0.06	0.689
VE max (l/min)	57.55 ± 21.0	64.03 ± 26.4	0.015*	55.26 ± 17.1	63.69 ± 22.3	0.001*
VT max (l)	2.058 ± 0.68	2.153 ± 0.65	0.210	2.025 ± 0.59	2.144 ± 0.63	0.115

Tabelle 4: Messungen während CPET-Untersuchung. BL = Baseline; FU = follow up; HR = heart rate; RER = respiratory exchange ratio; VE = minute ventilation; VT = tidal volume W = Watt; t-test = ungepaarter t-test. {Gröne, 2023}

Der O₂-Puls verbesserte sich um 1,74 ml (13,37 +/- 4,78 bei Baseline und 15,11 +/- 3,95 ml bei Follow Up, Abbildung 7C, p=0,0175) und die maximale Leistungsfähigkeit um 9,6 W (151,5 +/- 45,6 bei Baseline und 161 +/- 53,8 Watt bei Follow Up, Abbildung 7D, p=0,0472). Keine signifikanten Unterschiede wurden zwischen diesen Parametern in der Placebo Gruppe gesehen (maximale VO₂: 1,88 +/- 0,6 bei Baseline und 1,93 +/- 0,62 l/min bei Follow Up, Abbildung 7A, p=0,7742; maximale VO₂ pro Kilogramm Körpergewicht: 22,4 +/- 6,74 bei Baseline und 23,4 +/- 6,94 ml/ (min*kg) bei Follow Up, Abbildung 7B, p=0,479; O₂-Puls: 13,29 +/- 4,55 bei Baseline und 14,22 +/- 4,55 ml bei Follow Up, Abbildung 7C, p=0,3316; maximale Leistungsfähigkeit: 150,5 +/- 49,1 bei Baseline und 151 +/- 52 W bei Follow Up, Abbildung 7D p=0,0667). Die maximale Ventilation pro Minute (VE) verbesserte sich in der Flavanol Gruppe und der Placebo Gruppe. Keine Unterschiede wurden in der maximalen Herzfrequenz (HR_{max}) und der RER_{max} festgestellt. VO₂ an der geschätzten anaeroben Schwelle (VO₂ at VT1) waren unverändert nach 30 Tagen Flavanol Einnahme

(Tabelle 4). Insgesamt legen diese Daten nahe, dass eine Flavanoleinnahe die kardiorespiratorische Fitness in gesunden älteren Erwachsenen verbessert.

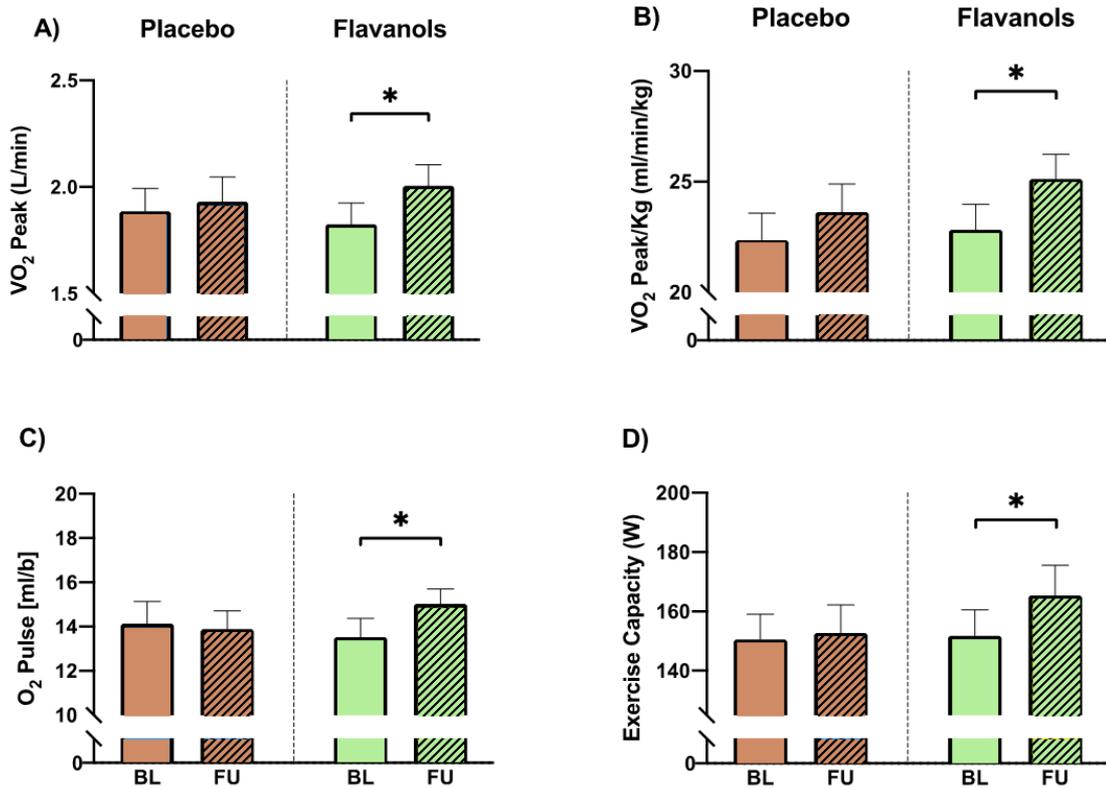


Abbildung 8: CPET Ergebnisse. VO_2 max (A) und VO_2 max/Kg (B) bei maximaler Ausbelastung ($p = 0,040$ und $p = 0,025$). O_2 -Puls (C) ($p = 0,020$) und maximale Leistungsfähigkeit (D) ($p = 0,015$) BL = Baseline Untersuchung; FU = Follow-Up Untersuchung. {Gröne, 2023}

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung

Aus den erhobenen Daten lassen sich die Ergebnisse wie folgt zusammenfassen:

1. Die Ergebnisse zeigen, dass eine Flavanol Supplementation die kardiovaskuläre Fitness von gesunden, älteren Menschen verbessert. Diese Verbesserung könnte zu einem verzögerten Auftreten von Krankheiten im Alter führen. Die Verbesserung der Fitness war hauptsächlich auf die kardialen Parameter zurückzuführen. Eine Verbesserung der pulmonalen Parameter war nicht festzustellen. Die Verbesserung der Ventilation in der Placebo- als auch in der Verumgruppe könnte durch einen Gewöhnungseffekt an das Atmen in einer beengten Maske zu erklären sein. Die verabreichte Dosis von Flavanolen verbesserte die endotheliale Funktion und sorgte für einen niedrigeren Blutdruck, beides könnte zu einer Verbesserung der Fitness mit signifikanter Verbesserung des Sauerstofftransportierenden Systems mit unter anderem signifikant verbessertem O₂-Puls führen.
2. Insgesamt bestätigte unsere Studie die positive Wirkung einer Flavanolsupplementierung auf die endotheliale Funktion in Form einer Steigerung der FMD in der Verumgruppe gegenüber der Placebogruppe. Die Steigerung der FMD betrug im Maximum 1,28 %.
3. Bestätigen ließ sich auch der positive Einfluss auf den systolischen und diastolischen Blutdruck. Dieser konnte in der Verumgruppe im Vergleich zum Placebo systolisch um 5,8 mmHg und diastolisch um 2,8 mmHg gesenkt werden. Zentral gemessen betrug die Veränderung systolisch 6,3 mmHg und diastolisch 2,6 mmHg.
4. Keine signifikanten Veränderungen konnten wir hinsichtlich der Pulsgeschwindigkeit beobachten. Ein positiver Einfluss der Flavanole auf die Gefäßelastizität ist in Anbetracht der Verbesserung des Blutdruckes dennoch wahrscheinlich.
5. Neu ist der Einfluss auf die Parameter der Spiroergometrie. Eine Steigerung der VO₂max, VO₂max/kg, des O₂-Pulses, sowie der

individuellen Leistungsfähigkeit stellt in dieser Altersklasse eine neue Erkenntnis in der Forschung an Flavanolpräparaten dar.

6. Keine Steigerung war in der maximal erreichbaren Herzfrequenz während der Belastung zu erkennen.

4.2 Diskussion Methoden

Die Probanden wurden im Vorfeld nicht nach ihren sonstigen Ernährungsgewohnheiten hinsichtlich der täglichen Flavanoleinnahme befragt. Die verwendete Dosierung liegt über der täglichen Einnahme eines durchschnittlichen Europäers (428 +/- 49 mg) [50]. Eine erhöhte Flavanoleinnahme, die über herkömmliche Nahrung erreicht wird, könnte ähnliche Effekte haben, was es noch zu untersuchen gilt. Wir nahmen weder Plasmen noch Urinproben, um die regelmäßige Flavanoleinnahme zu überprüfen. Eine valide Steigerung der FMD in allen Probanden deutete dennoch von einer starken Therapieadhärenz der Probanden. Darüber hinaus befragten wir die Probanden im Vorfeld nicht nach regulären, regelmäßigen physischen Aktivitäten und auch nicht während des Studienzeitraumes. Auch erhoben wir keine Statistik bezüglich einer möglichen Koffeinaufnahme vor der Testung als mögliche Störgröße. Kommende Studien sollten Aktivitätstracker, wie zum Beispiel Schrittzähler und Fragebögen hinsichtlich des Aktivitätsstatus und der regulären Koffeinaufnahme benutzen, um dieser Limitation entgegenzuwirken.

4.3 Diskussion Ergebnisse

4.3.1 Leistungsfähigkeit in älteren, gesunden Menschen

Nach Ansicht der Weltgesundheitsorganisation ist Gesundheit ein der Zustand des vollständigen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefindens und nicht nur das Freisein von Krankheit und Gebrechen. [51] Die Teilnehmer dieser Studie wurden im Vorfeld untersucht, um die Abwesenheit von kardiovaskulären Erkrankungen zu bestätigen. Mit zunehmendem Alter kommt es zu einer Steifheit der großen Arterien, was zu einer Zunahme des zentralen, aortalen Blutdrucks führt. [52] Auch die Teilnehmer unserer Studie zeigten mit einem Durchschnitt von 139 und 137 mmHg systolisch, peripher gemessen, einen schon hochnormalen Blutdruck nach Leitlinie der European Society of Cardiology [53].

Darüber hinaus waren die LDL-Cholesterin Werte leicht erhöht bei Annahme eines Grenzwertes von 115 mg/dl. Aktuelle Leitlinien empfehlen Lifestyle Veränderungen als erste Option, um diese Parameter zu verbessern [53-55]. Gesundheit im Alter umfasst die Prävention von Einschränkungen in der Funktionalität und Erkrankungen mit steigendem Alter. Blutdruck, Pulswellengeschwindigkeit und FMD können die Wandlung von gesunden zu funktionell eingeschränkten, dysfunktionalen Arterien mit zunehmendem Alter vorhersagen [10] Junge Erwachsene unter 25 Jahren werden grundsätzlich als gesund eingestuft. Bei Menschen über 45 Jahren beginnen sich subklinische Erkrankungen abhängig von Lebensstil und Risikofaktoren zu manifestieren. Über 65 Jahren beginnen kardiovaskuläre Erkrankungen mit kardiovaskulären Ereignissen. [56] Alter ist als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und Mortalität anerkannt [57, 58]. CPET ist ein wertvolles Instrument, um die kardiale, sowie pulmonale Leistungsfähigkeit zu prüfen und ist ein Marker für kardiovaskuläre Gesundheit. Es ist eine verlässliche und reproduzierbare Methode, um die maximale VO_2 zu messen und um die Leistungsfähigkeit in gesunden und erkrankten zu quantifizieren. Die kardiorespiratorische Fitness ist darüber hinaus invers korreliert mit der Langzeit Mortalität beziehungsweise Langzeit Überleben [24, 59]. In unserer Studie konnte Evidenz geliefert werden, dass Flavanole sich positiv auf die kardiovaskuläre Gesundheit älterer, gesunder Menschen auswirken. Somit ist ein positiver Einfluss auf die Mortalität anzunehmen und Gegenstand weiterer Untersuchungen. Einschränkungen der kardiovaskulären Leistungsfähigkeit können jedoch auch auf verschiedene Gründe zurückgeführt werden: Verminderte Sauerstoffaufnahme im Skelettmuskel, verminderte pulmonale Sauerstoffaufnahme, verminderte Bluttransportkapazität und kardialer Auswurf für die Verteilung der Sauerstoffträger. Die kardiale Leistungsfähigkeit ist dabei beeinflusst durch die Vor- und Nachlast des Herzens. Die kardiale Nachlast wird dabei beeinflusst vom Blutdruck und endothelialer Funktion. Veränderungen in beiden sind assoziiert mit einem kardiovaskulären Alterungsprozess [10, 26] In unserer Studie konnte eine Verbesserung des Blutdrucks und der Gefäßfunktion festgestellt werden. Ein positiver Einfluss auf das alternde Herz ist daher wahrscheinlich. Das alternde Herz ist bisher jedoch noch nicht gut verstanden. Es beinhaltet eine Verschlechterung von funktionellen und strukturellen Charakteristika, wie einem

gesteigerten Masse zu Volumen Verhältnis und eine Verschlechterung der diastolischen Funktion [11, 60]. Eine reduzierte Antwort auf beta-adrenerge Stimulation und eine folglich reduzierte maximale Herzfrequenz existieren im alternden Herz [61]. Die Abnahme der funktionellen, kardialen Parameter können positiv beeinflusst werden [62, 63] mit Aeroben Intervalltraining, wohingegen der Effekt von diätetischen CF auf die Leistungsfähigkeit in einer älteren gesunden Kohorte bisher nicht gut untersucht und charakterisiert ist.

4.3.2 Cocoa Flavanole verbessern Leistungsfähigkeit in älteren, gesunden Menschen

Das große Potential einer 1-monatigen 1000 mg pro Tag Flavanoleinnahme in der Vorbeugung von Herz-Kreislauf Erkrankungen erkannten schon Sansone et al. Sie beschrieben eine Verbesserung von Risikofaktoren von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie Blutlipide, endotheliale Funktion/FMD und des Blutdruckes. Mit Hilfe des Framingham-Risk-Scores konnte eine 10 Jahres Risikoreduktion durch Flavanole für das Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen ermittelt werden [26]. Zudem konnte im COSMOS Trial [32] eine 27%-Reduktion in Todesfällen durch kardiovaskuläre Krankheiten über eine Flavanol Substitution nach einem 3,6 Jahre Follow-Up gesehen werden.

Die verbesserte FMD und der Blutdruck zeugt von einer Verbesserung der Endothel und allgemeinen Gefäßfunktion, welche gemeinsam einen Einfluss auf die kardiovaskuläre Gesundheit und einhergehende Mortalität hat [28]. Der verbesserte mikrovaskuläre Blutfluss könnte eine verbesserte Sauerstoffaufnahme der Skelettmuskulatur zur Folge haben. Dieses führt zu einer höheren arteriovenösen Sauerstoffdifferenz. Eine verminderte arteriovenöse Sauerstoffdifferenz konnte als limitierender Faktor für Trainingsübungen in HFpEF Patienten gezeigt werden [64]. Darüber hinaus führt ein besserer Blutfluss im Muskel zu einer verbesserten Bereitstellung von Substraten [65] und verbessert damit den Metabolismus.

Im Herzen sind Flavanole mit einer Verminderung von proinflammatorischen Prozessen verknüpft, die zu verminderten Progression von Remodelling Prozessen, Hypertrophie und Fibrose führen [66-68] Der verbesserte O₂-Pulse könnte durch eine Verbesserung des Schlagvolumens und konsekutiv einen verbesserten Sauerstofftransport erklärbar sein. Schlagvolumen ist unter

anderem abhängig von Nachlast. Determinanten für die linksventrikuläre Nachlast sind Blutdruck, zentraler aortaler Druck und aortale Steifigkeit [10]. Alle Determinanten werden positiv durch CF beeinflusst. In unserer Studie konnten eine Reduktion des systolischen Blutdrucks von 5,4 mmHg und des zentralen, aortalen Drucks von 6,3 mmHg erreicht werden. Eine verbesserte Nachlast und arteriovenöses Coupling kann in einer Verbesserung des Schlagvolumens resultieren. Eine verminderte Nachlast kann über einen längeren Zeitraum ventrikuläres Remodeling und Hypertrophie vermindern [69].

Neben der guten Evidenz für die Verbesserung der vaskulären Funktion ist eine Verbesserung der allgemeinen Fitness naheliegend. Wie bereits vorher beschrieben resultiert durch die verbesserte endotheliale Funktion in Kombination mit einer Reduktion des Blutdrucks eine verminderte Nachlast des Herzens. Diese sorgt für eine verbesserte kardiale Leistungsfähigkeit. Daher ist von einem positiven Einfluss der Flavanole auf die allgemeine Fitness auszugehen. Eine Studie aus dem Jahr 2010 legte bereits eine Verbesserung der VO₂max an 12 gesunden, untrainierten Freiwilligen unter Flavanoiden dar [70].

Unsere Daten legen einen Benefit für die Fitness älterer, gesunder Probanden nahe. Da eine niedrige kardiorespiratorische Fitness eng mit Kardiovaskulären Risikofaktoren korreliert, fordern sogar einige Autoren sie als Prädiktor in die klinische Praxis zu implementieren [23]. Andere Studien zeigen eine inverse Korrelation zwischen kardiorespiratorischer Fitness und dem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen, sowie Mortalität durch Krebserkrankungen [59, 71].

Progressives Training ist eine effektive Methode, um die kardiovaskuläre Fitness zu verbessern und reduzierter kardialer Leistungsfähigkeit entgegenzuwirken [62], speziell eine altersassoziierte Verminderung der kardialen Leistungsparameter können positiv mit Intervalltraining beeinflusst werden [63]. In älteren Personen über 70 scheint die Etablierung eines effektiven kardiovaskulären Fitnessprogramms, aufgrund von orthopädischen Einschränkungen schwierig. Ein fünf Jahres Übungsprogramm zeigte nur wenig positiven Effekt auf die kardiovaskulären Risikofaktoren, obwohl die VO₂max in der High Intensity Trainings Gruppe um 0,76 ml/kg/min verbessert werden konnte

[72]. Eine diätetische Intervention kann daher ein weiteres Instrument sein, um kardiovaskuläre Gesundheit zu erhalten.

Eine Verbesserung vieler Parameter ($VO_2\max$, O_2 -Pulse, $VO_2\max/KG$) der Kardiorespiratorischen Fitness an älteren Menschen unterstreicht das enorme präventive Potential der Flavanole hinsichtlich des Auftretens kardiovaskulärer Erkrankungen. Die Verbesserung der $VO_2\max$ durch 30 Tage Einnahme von Cocoa Flavanolen ist vergleichbar mit den Effekten erzielt in strukturierten Übungsprogrammen [73, 74]. Ein ähnlicher Effekt (+6% maximaler VO_2) konnte mit einer Supplementation mit dunkler Schokolade in moderat trainierten Teilnehmern erzielt werden [44]. Keine Verbesserung der Leistungsfähigkeit aber ein niedrigerer Laktat Spiegel konnte bei trainierten Fahrradfahrern beobachtet werden nachdem nur 18-36 mg (-)-Epicatechin eingenommen wurde [45]. Die Tatsache suggeriert, dass Verbesserungen durch Cocoa Flavanole von der Baseline Fitness und der vaskulären Funktion der Probanden abhängen. Passend dazu verbesserte eine andere NO-Quelle, wie roote Beete Saft die maximale VO_2 in Patienten mit Herzinsuffizienz um 8% [40]. In einer Post-Hoc Analyse untersuchten wir, ob das Geschlecht einen Effekt auf die erreichte Verbesserung durch Cocoa Flavanole hat. Interessanterweise zeigten multiple Vergleiche der 3-Wege ANOVA ein signifikantes Ergebnis für Männer, die Kakao Flavanole erhielten. Da unsere Studie nicht für Geschlechterspezifische Veränderungen aufgebaut war, können die Daten keine Antworten auf mögliche Geschlechtsspezifischen Auswirkungen auf, die durch Cocoa Flavanole erreichten Verbesserungen der Leistungsfähigkeit treffen.

Insgesamt erweitern Flavanole das Angebot an Therapien hinsichtlich eines positiven Effekts auf das kardiovaskuläre System, den funktionellen Status im Alter, die Lebensqualität und um potentiell kardiovaskuläre Mortalität zu vermindern [32]. Die Verbesserung der kardiovaskulären Fitness und die Verminderung des arteriellen Blutdrucks könnten helfen, um Gesundheit und Funktionalität im Alter zu erhalten [71].

Cocoa Flavanole gelten als sicher in Konzentrationen bis 2 Gramm pro Tag [75]. Wir sahen in unseren Ergebnissen keine Probanden, die hinsichtlich der FMD nicht auf die Präparate reagierten. (-)-Epicatechin ist höchstwahrscheinlich der Wirkstoff, der hauptsächlich bioaktive Wirkung zeigt [34]. Unsere Daten zeigen, dass 31 mg benötigt werden, um halb-maximale Effekte auf die FMD zu erzeugen

[36]. Kommerzielle Schokoladen beinhalten unterschiedlich viel (-)-Epicatechin. Von Null bis 269 mg/100 g Schokolade [76]. Der Verzehr von 60 g einer Schokolade mit einer hohen Epicatechin Konzentration würde einer Menge vergleichbar mit den verabreichten Dosen in unser Studie entsprechen [27, 77]

4.3.3 Schlussfolgerung

Wir belegen mit unserer Studie, dass die Einnahme von Kakao Flavanolen in einer effizienten Dosis, die in der Lage ist die FMD von gesunden, älteren Menschen zu verbessern, darüber hinaus Parameter der kardiovaskulären Fitness verbessert. Hiermit zeigen sie ihr Potential, um zu helfen die kardiovaskuläre Gesundheit und Fitness mit steigendem Alter zu erhalten. Kommende Studien sollten sich darauf konzentrieren, zu evaluieren, ob die gezeigten Effekte auch in einer Langzeiteinnahme von Cocoa Flavanolen reproduziert werden können. Die jeweiligen Erkenntnisse sollten in klinisch relevante Verbesserungen der Fitness, Lebensqualität und einer Verbesserung von kardiovaskulären Risikofaktoren und Mortalität übertragen werden. Kardiovaskuläre Fitness und VO₂max sind starke Prädiktoren hinsichtlich der Mortalität. Inwiefern Flavanole die Mortalität in Langzeitstudien beeinflussen, bleibt eine offene Frage.

Nichtsdestotrotz erweitern wir mit unseren Daten das aktuelle Wissen über Flavanole und deren potenziell, positiven Einfluss auf die kardiovaskuläre Mortalität, über eine Verbesserung und Beibehaltung der kardiovaskulären Fitness in gesunden, älteren Individuen.

5 Literatur & Quellen

1. Gröne, M., et al., *Cocoa flavanols improve peakVO(2) and exercise capacity in a randomized double blinded clinical trial in healthy elderly people*. Food Funct, 2023. **14**(16): p. 7562-7573.
2. Roser, H.R.a.M. *{Causes of death}*. {Our world in Data} {2018} [cited 2022 03.12.2022]; [<https://ourworldindata.org/causes-of-death>]].
3. Bundesamt, s., *Pressemitteilung Nr. 505 vom 4.11.2021*. 2021: https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/11/PD21_505_23211.html;jsessionid=802AC7526CE63BD3FFDA5E5322015AC4.live722. p. www.destatis.de.
4. Bundesamt, s., *Pressemitteilung Nr. 347 vom 29.09.2017*. https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2017/09/PD17_347_236.html#:~:text=Die%20Krankheitskosten%20pro%20Kopf%20der,Krankheiten%20der%20Psyche%20und%20Verhaltensst%C3%B6rungen. p. www.destatis.de.
5. Speckmann, H., Köhling, *Physiologie*. 2013.
6. BÄK, K., *Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz Langfassung, 3.Auflage. Version 3*. 2019. p. www.leitlinien.de/herzinsuffizienz.
7. Ponikowski, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. European Heart Journal, 2016. **37**(27): p. 2129-2200.
8. Boscheri, A., *Einfluss von körperlicher Fitness auf die myokardiale diastolische Funktion bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit*, in Technische Universität München. 2018.
9. Hagendorff, A., et al., *Diagnostic role of echocardiography for patients with heart failure symptoms and preserved left ventricular ejection fraction*. Herz, 2022. **47**(4): p. 293-300.
10. Heiss, C., et al., *Impact of cocoa flavanol intake on age-dependent vascular stiffness in healthy men: a randomized, controlled, double-masked trial*. Age (Dordr), 2015. **37**(3): p. 9794.
11. Triposkiadis, F., A. Xanthopoulos, and J. Butler, *Cardiovascular Aging and Heart Failure: JACC Review Topic of the Week*. J Am Coll Cardiol, 2019. **74**(6): p. 804-813.
12. Siasos, G., et al., *Local Low Shear Stress and Endothelial Dysfunction in Patients With Nonobstructive Coronary Atherosclerosis*. Journal of the American College of Cardiology, 2018. **71**(19): p. 2092-2102.
13. Horn, P., et al., *Dietary flavanol intervention lowers the levels of endothelial microparticles in coronary artery disease patients*. Br J Nutr, 2014. **111**(7): p. 1245-52.
14. Haudenschild, C.C., M.F. Prescott, and A.V. Chobanian, *Aortic endothelial and subendothelial cells in experimental hypertension and aging*. Hypertension, 1981. **3**(3 Pt 2): p. I148-53.
15. Bapir, M., et al., *Age-Dependent Decline in Common Femoral Artery Flow-Mediated Dilatation and Wall Shear Stress in Healthy Subjects*. Life (Basel), 2022. **12**(12).
16. Mitchell, G.F., et al., *Arterial Stiffness and Cardiovascular Events*. Circulation, 2010. **121**(4): p. 505-511.

17. Messerli, F.H. and F. Soria, *Hypertonie, linksventrikuläre Hypertrophie und kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität*. *Cardiology*, 1993. **82(suppl 1)(Suppl. 1)**: p. 30-36.
18. <28_2018_pocket_leitlinien_arterielle_hypertonie_aktualisiert.pdf>.
19. Guazzi, M., et al., *Exercise testing in heart failure with preserved ejection fraction: an appraisal through diagnosis, pathophysiology and therapy - A clinical consensus statement of the Heart Failure Association and European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology*. *Eur J Heart Fail*, 2022. **24(8)**: p. 1327-1345.
20. Dumitrescu, R., *Atlas Spiroergometrie und pulmonale Hypertonie*. 2011.
21. Lamberts, R.P. <*The-relationship-between-absolute-peak-power-output-PPO-and-absolute-VO-2max-A-and (1).pdf*>. 2022.
22. McMurray, R.G., et al., *Is physical activity or aerobic power more influential on reducing cardiovascular disease risk factors?* *Med Sci Sports Exerc*, 1998. **30(10)**: p. 1521-9.
23. Ross, R., et al., *Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association*. *Circulation*, 2016. **134(24)**: p. e653-e699.
24. Mandsager, K., et al., *Association of Cardiorespiratory Fitness With Long-term Mortality Among Adults Undergoing Exercise Treadmill Testing*. *JAMA Netw Open*, 2018. **1(6)**: p. e183605.
25. Guazzi, M., et al., *Cardiopulmonary Exercise Testing: What Is its Value?* *J Am Coll Cardiol*, 2017. **70(13)**: p. 1618-1636.
26. Sansone, R., et al., *Cocoa flavanol intake improves endothelial function and Framingham Risk Score in healthy men and women: a randomised, controlled, double-masked trial: the Flaviola Health Study*. *Br J Nutr*, 2015. **114(8)**: p. 1246-55.
27. Vlachojannis, J., et al., *The Impact of Cocoa Flavanols on Cardiovascular Health*. *Phytother Res*, 2016. **30(10)**: p. 1641-1657.
28. Ried, K., P. Fakler, and N.P. Stocks, *Effect of cocoa on blood pressure*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. **4(4)**: p. Cd008893.
29. Rammos, C., et al., *Dietary nitrate reverses vascular dysfunction in older adults with moderately increased cardiovascular risk*. *J Am Coll Cardiol*, 2014. **63(15)**: p. 1584-5.
30. Garcia, J.P., et al., *The Cardiovascular effects of chocolate*. *Rev Cardiovasc Med*, 2018. **19(4)**: p. 123-127.
31. Decroix, L., et al., *Cocoa Flavanol Supplementation and Exercise: A Systematic Review*. *Sports Med*, 2018. **48(4)**: p. 867-892.
32. Sesso HD, M.J., Aragaki AK, Rist PM, Johnson LG, FriedenberG G, Copeland T, Clar A, Mora S, Moorthy MV, Sarkissian A, Carrick WR, Anderson GL; COSMOS Research Group.. 115(6):1490-1500. doi: 10.1093/ajcn/nqac055. PMID: 35294962; PMCID: PMC9170467., *Effect of cocoa flavanol supplementation for the prevention of cardiovascular disease events: the COcoa Supplement and Multivitamin Outcomes Study (COSMOS) randomized clinical trial*. *Am J Clin Nutr.*, 2022.
33. Milenkovic, D., et al., *Flavanol Consumption in Healthy Men Preserves Integrity of Immunological-Endothelial Barrier Cell Functions: Nutri(epi)genomic Analysis*. *Mol Nutr Food Res*, 2022: p. e2100991.

34. Rodriguez-Mateos, A., et al., *Assessing the respective contributions of dietary flavanol monomers and procyanidins in mediating cardiovascular effects in humans: randomized, controlled, double-masked intervention trial*. Am J Clin Nutr, 2018. **108**(6): p. 1229-1237.
35. Schroeter H, H.C., Balzer J, Kleinbongard P, Keen CL, Hollenberg NK, Sies H, Kwik-Urbe C, Schmitz HH, Kelm M. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006 Jan 24;103(4):1024-9. doi: 10.1073/pnas.0510168103. Epub 2006 Jan 17. PMID: 16418281; PMCID: PMC1327732., (-)-Epicatechin mediates beneficial effects of flavanol-rich cocoa on vascular function in humans. 2006.
36. Sansone, R., et al., *Methylxanthines enhance the effects of cocoa flavanols on cardiovascular function: randomized, double-masked controlled studies*. Am J Clin Nutr, 2017. **105**(2): p. 352-360.
37. Martin, M. and S. Ramos, *Impact of cocoa flavanols on human health*. Food Chem Toxicol, 2021. **151**: p. 112121.
38. Heiss, C., et al., *Vascular effects of cocoa rich in flavan-3-ols*. Jama, 2003. **290**(8): p. 1030-1.
39. Holm, H., et al., *How to calculate ventricular-arterial coupling?* Eur J Heart Fail, 2022. **24**(4): p. 600-602.
40. Zamani, P., et al., *Effect of inorganic nitrate on exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction*. Circulation, 2015. **131**(4): p. 371-80; discussion 380.
41. Gröne, M., et al., *Cocoa Flavanols Improve Endothelial Functional Integrity in Healthy Young and Elderly Subjects*. J Agric Food Chem, 2020. **68**(7): p. 1871-1876.
42. Roberts, J.D., et al., *The effect of a decaffeinated green tea extract formula on fat oxidation, body composition and exercise performance*. J Int Soc Sports Nutr, 2015. **12**(1): p. 1.
43. Ota, N., S. Soga, and A. Shimotoyodome, *Daily consumption of tea catechins improves aerobic capacity in healthy male adults: a randomized double-blind, placebo-controlled, crossover trial*. Biosci Biotechnol Biochem, 2016. **80**(12): p. 2412-2417.
44. Patel, R.K., J. Brouner, and O. Spendiff, *Dark chocolate supplementation reduces the oxygen cost of moderate intensity cycling*. J Int Soc Sports Nutr, 2015. **12**: p. 47.
45. Shaw, K., et al., *Effect of Dark Chocolate Supplementation on Tissue Oxygenation, Metabolism, and Performance in Trained Cyclists at Altitude*. Int J Sport Nutr Exerc Metab, 2020: p. 1-7.
46. Gröne, M., et al., *Cocoa flavanol supplementation preserves early and late radial artery function after transradial catheterization*. Food Funct, 2023. **14**(10): p. 4824-4835.
47. Ross, R.M., et al., *The six minute walk test accurately estimates mean peak oxygen uptake*. BMC Pulm Med, 2010. **10**: p. 31.
48. Balzer, J., et al., *Sustained benefits in vascular function through flavanol-containing cocoa in medicated diabetic patients a double-masked, randomized, controlled trial*. J Am Coll Cardiol, 2008. **51**(22): p. 2141-9.
49. Kasikcioglu, E., et al., *Endothelial flow-mediated dilatation and exercise capacity in highly trained endurance athletes*. Tohoku J Exp Med, 2005. **205**(1): p. 45-51.
50. Vogiatzoglou, A., et al., *Flavonoid intake in European adults (18 to 64 years)*. PLoS One, 2015. **10**(5): p. e0128132.

51. Aufklärung, B.f.g., *Gesundheit*. 2022: p. <https://leitbegriffe.bzga.de/alphabetisches-verzeichnis/gesundheit/>.
52. Chirinos, J.A., et al., *Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review*. J Am Coll Cardiol, 2019. **74**(9): p. 1237-1263.
53. Williams, B., et al., *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension*. Eur Heart J, 2018. **39**(33): p. 3021-3104.
54. Visseren, F.L.J., et al., *2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice*. Eur Heart J, 2021. **42**(34): p. 3227-3337.
55. Mach, F., et al., *2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk*. Eur Heart J, 2020. **41**(1): p. 111-188.
56. Lloyd-Jones, D.M., et al., *The Coronary Artery Risk Development In Young Adults (CARDIA) Study: JACC Focus Seminar 8/8*. J Am Coll Cardiol, 2021. **78**(3): p. 260-277.
57. Dhingra, R. and R.S. Vasan, *Age as a risk factor*. Med Clin North Am, 2012. **96**(1): p. 87-91.
58. North, B.J. and D.A. Sinclair, *The intersection between aging and cardiovascular disease*. Circ Res, 2012. **110**(8): p. 1097-108.
59. Han M, Q.R., Shi X, Yang Y, Lu J, Hu F, Zhang M, Zhang Z, Hu D, Zhao Y. *Br J Cardiorespiratory fitness and mortality from all causes, cardiovascular disease and cancer: dose-response meta-analysis of cohort studies*. Sports Med. 2022 Jul;56(13):733-739. doi: 10.1136/bjsports-2021-104876. Epub 2022 Jan 12. PMID: 35022163., 2022.
60. Lazzeroni, D., et al., *The Aging Heart: A Molecular and Clinical Challenge*. Int J Mol Sci, 2022. **23**(24).
61. Christou, D.D. and D.R. Seals, *Decreased maximal heart rate with aging is related to reduced {beta}-adrenergic responsiveness but is largely explained by a reduction in intrinsic heart rate*. J Appl Physiol (1985), 2008. **105**(1): p. 24-9.
62. Howden EJ, S.S., Lawley JS, Opondo M, Cornwell W, Stoller D, Urey MA, Adams-Huet B, Levine BD. ;137(15):1549-1560. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030617. Epub 2018 Jan 8. PMID: 29311053; PMCID: PMC5893372., *Reversing the Cardiac Effects of Sedentary Aging in Middle Age-A Randomized Controlled Trial: Implications For Heart Failure Prevention*. 2018.
63. Molmen HE, W.U., Aamot IL, Stoylen A, Ingul CB. 2012 Jun;46(3):163-71. doi: 10.3109/14017431.2012.660192. Epub 2012 Feb 20. PMID: 22273242., *Aerobic interval training compensates age related decline in cardiac function*. Scand Cardiovasc J., 2012.
64. Haykowsky M, B.P., Kitzman D. Role of physical training in heart failure with preserved ejection fraction. Curr Heart Fail Rep. 2012 Jun;9(2):101-6. doi: 10.1007/s11897-012-0087-7. PMID: 22430146; PMCID: PMC4415355., *Role of physical training in heart failure with preserved ejection fraction*. 2012.
65. Sian TS, D.U., Deane CS, Smith K, Gates A, Lund JN, Williams JP, Rueda R, Pereira SL, Phillips BE, Atherton PJ. . Nutrients. 2021 May 13;13(5):1646. doi: 10.3390/nu13051646. PMID: 34068170; PMCID: PMC8152976., *Cocoa Flavanols Adjuvant to an Oral Nutritional Supplement Acutely Enhances Nutritive Flow in Skeletal Muscle without Altering Leg Glucose Uptake Kinetics in Older Adults*. 2021.
66. North BJ, S.D.T.i.b.a.a.c.d.C.R.A.-d.C.P., *The intersection between aging and cardiovascular disease*. . 2012.

67. Horn MA, T.A.A.a.t.c.c.m.N.m.o.f.r.J.M.C.C.A.-d.j., *Aging and the cardiac collagen matrix: Novel mediators of fibrotic remodelling*. 2015.
68. Franklin SS, G.W.t., Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997 Jul 1;96(1):308-15. doi: 10.1161/01.cir.96.1.308. PMID: 9236450., *Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study*. 1997.
69. Yildiz, M., et al., *Left ventricular hypertrophy and hypertension*. *Prog Cardiovasc Dis*, 2020. **63**(1): p. 10-21.
70. Davis, J., et al., *The Dietary Flavonoid Quercetin Increases VO₂max and Endurance Capacity*. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 2010. **20**: p. 56-62.
71. Mandsager K, H.S., Cremer P, Phelan D, Nissen SE, Jaber W. , *Association of Cardiorespiratory Fitness With Long-term Mortality Among Adults Undergoing Exercise Treadmill Testing*. *JAMA Netw Open*, 2018.
72. Letnes JM, B.I., Johnson KE, Dalen H, Nes BM, Lydersen S, Viken H, Hassel E, Steinshamn S, Vesterbekkmo EK, Støylen A, Reitlo LS, Zisko N, Bækkerud FH, Tari AR, Ingebrigtsen JE, Sandbakk SB, Carlsen T, Anderssen SA, Singh MAF, Coombes JS, Helbostad JL, Rognmo Ø, Wisløff U, Stensvold D. *Eur Heart J*. 2022 Jun 1;43(21):2065-2075. doi: 10.1093/eurheartj/ehab721. PMID: 34746955; PMCID: PMC9156390., *Effect of 5 years of exercise training on the cardiovascular risk profile of older adults: the Generation 100 randomized trial*. *Eur Heart J*, 2022.
73. Huang G, W.R., Chen P, Huang SC, Donnelly JE, Mehlferber JP. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Mar;23(5):518-29. doi: 10.1177/2047487315582322. Epub 2015 Apr 21. PMID: 25901000., *Dose-response relationship of cardiorespiratory fitness adaptation to controlled endurance training in sedentary older adults*. 2015.
74. Bouaziz W, V.T., Schmitt E, Kaltenbach G, Geny B, Lang PO. *Arch Gerontol Geriatr*. 2017 Mar-Apr;69:110-127. doi: 10.1016/j.archger.2016.10.012. Epub 2016 Oct 31. PMID: 27912156., *Health benefits of aerobic training programs in adults aged 70 and over: a systematic review*. 2016.
75. Ottaviani, J.I., et al., *Safety and efficacy of cocoa flavanol intake in healthy adults: a randomized, controlled, double-masked trial*. *Am J Clin Nutr*, 2015. **102**(6): p. 1425-35.
76. Langer, S., et al., *Flavanols and methylxanthines in commercially available dark chocolate: a study of the correlation with nonfat cocoa solids*. *J Agric Food Chem*, 2011. **59**(15): p. 8435-41.
77. Amoah, I., et al., *Effect of Cocoa Beverage and Dark Chocolate Consumption on Blood Pressure in Those with Normal and Elevated Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Foods*, 2022. **11**(13).

6 Danksagung

Hiermit möchte ich zuallererst Herrn Prof. Dr. M. Kelm, Direktor der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie, danken, der mir initial die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung zu beginnen. In diesem Zuge möchte ich mich gleichermaßen bei Herrn PD Dr. R. Erkens bedanken, der die Betreuung in der Folge übernommen und fortgeführt hat. Herrn Prof. Dr. M. Bernhard gilt mein Dank für die Co-Betreuung, während der Promotion. Weiterhin bedanke ich mich bei Dr. M. Gröne für die Einführung, Einarbeitung und gemeinsame Auswertung der erhobenen Daten.

Besonderer Dank gilt auch der gesamten Arbeitsgruppe, insbesondere meinem Partner in der Datenerhebung Dr. N. Ophoff, für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre und ständige Hilfsbereitschaft, die maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Meine Frau Mareen Schweers und meiner Familie möchte ich an dieser Stelle erwähnen, für die uneingeschränkte, bedingungslose, liebevolle und vielseitige Unterstützung, während und nach meinem Studium.

Ohne diese Menschen wäre diese Arbeit nicht entstanden.

Meiner Tochter Wilma gilt eine aufrichtige Entschuldigung für die zahlreichen Stunden ohne Papa.

Zuletzt meinem guten Freund Yannick und meinem Bruder Johannes für den emotionalen Beistand.