Journal für
# Kardiologie
Austrian Journal of Cardiology
Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauferkrankungen

**Periphere Endothelfunktionsmessung - Anwendung in der täglichen klinischen Praxis gerechtfertigt?**

Süssenbacher A, Frick M, Alber HF

*Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology 2012; 19 (9-10), 283-288*

Homepage:
**www.kup.at/kardiologie**
Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

ÖKG Österreichische Kardiologische Gesellschaft
**Offizielles Partnerjournal der ÖKG**

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®
**Member of the ESC-Editor's Club**

**Offizielles Organ des Österreichischen Herzfonds**

ACVC Association for Acute CardioVascular Care
**In Kooperation mit der ACVC**

**Indexed in ESCI part of Web of Science**

**Indexed in EMBASE**

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz
P.b.b. 02Z031105M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21 Preis: EUR 10,–

Journal für
# Kardiologie

# e-Abo kostenlos

**Datenschutz:**

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

**Lieferung:**

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

**Abbestellen:**

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal
**Journal für Kardiologie**

- ✔ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✔ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✔ ist jederzeit abrufbar
- ✔ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✔ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✔ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✔ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

**www.kup.at/kardiologie**

# Periphere Endothelfunktionsmessung – Anwendung in der täglichen klinischen Praxis gerechtfertigt?

A. Süssenbacher[1], M. Frick[1], H. F. Alber[1, 2]

**Kurzfassung:** Eine Dysfunktion des Endothels ist eine der ersten messbaren Veränderungen im Rahmen der Atherogenese. Die Endothelfunktion kann in peripheren Gefäßen nicht-invasiv gemessen werden. Die am meisten gebräuchliche Methode zur Endothelfunktionsmessung ist derzeit noch die Bestimmung der Fluss-mediierten Dilatation (FMD) der Arteria brachialis. Der größte Nachteil dieser Methode ist die fehlende Standardisierung und teilweise große Interobservervariabilität. Eine neue Methode, die weitgehend automatisch und daher ohne wesentliche Interobservervariabilität durchgeführt werden kann, stellt die Messung des Peripheren Arteriellen Tonus (PAT) dar. Sowohl durch Medikamente als auch Lebensstilmodifikationen konnte eine Änderung der peripheren Endothelfunktion erzielt werden. Zudem konnte bei Gesunden und bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen wiederholt gezeigt werden, dass die periphere Endothelfunktion ein prognostischer Marker zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse ist. Anhand der aktuellen Datenlage (v. a. zur FMD- und PAT-Methode) soll in dieser Übersichtsarbeit die Frage beantwortet werden, ob die Messung der peripheren Endothelfunktion in der täglichen klinischen Praxis bei der Betreuung von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen eingeführt werden sollte.

**Schlüsselwörter:** Messung der peripheren Endothelfunktion, klinischer Stellenwert, prognostischer Parameter

**Abstract: Assessment of Peripheral Endothelial Function – Justified Use in Daily Clinical Practice?.** Endothelial dysfunction represents an early step in atherogenesis, and can be non-invasively measured in peripheral vessels. The most common used technique to assess peripheral endothelial function is the ultrasound-based measurement of flow mediated dilation (FMD) of the brachial artery. However, this method lacks in standardization and has a well known interobserver variability. A new method to measure peripheral endothelial function represents the assessment of peripheral arterial tonus (PAT) by finger plethysmography. Due to its automatic performance this method has no relevant interobserver variability. Drugs as well as life-style modifications were shown to improve peripheral endothelial function. In healthy individuals and patients with cardiovascular diseases, peripheral endothelial function was found to be a prognostic marker. The aim of this review is to clarify – on the basis of recent data – whether peripheral endothelial function measurement should be implemented in daily clinical care of patients with cardiovascular diseases. **J Kardiol 2012; 19 (9–10): 283–8.**

**Key words:** assessment of peripheral endothelial function, clinical value, prognostic parameter

## Einleitung

R. F. Furchgott entdeckte 1980, dass sich vaskuläres Gewebe aus der Aorta von Kaninchen auf Applikation von Acetylcholin nur dann relaxiert, wenn intaktes Endothel vorhanden ist. Er postulierte daraufhin einen endothelialen relaxierenden Faktor (EDRF) [1]. Einige Jahre später wurde bewiesen, dass der EDRF mit dem schon lange bekannten Stickstoffmonoxid (NO) gleichzusetzen ist [2, 3]. In weiterer Folge zeigte sich, dass die Vasodilatation nicht auf einem einzigen Faktor beruht und dass das Endothel durch sekretorische Leistungen aktiv an der Aufrechterhaltung der funktionellen und strukturellen Integrität der Arterienwand beteiligt ist. Neben dem Gefäßtonus reguliert das Endothel unter anderem auch noch die Zell-Zell-Adhäsion, die Koagulation, Inflammation und Permeabilität der Gefäßwand. Eine Endotheldysfunktion, welche durch reduzierte NO-Bioverfügbarkeit und einen insgesamt proinflammatorischen Zustand des Endothels gekennzeichnet ist, wird durch kardiovaskuläre Risikofaktoren induziert [4, 5]. Diese Dysfunktion des Gefäßendothels stellt den ersten Schritt im Rahmen der Atherogenese dar, indem die Adhäsion von Leukozyten an der Gefäßwand und deren subendotheliale Einwanderung ermöglicht wird [6]. Durch die verminderte NO-Bioverfügbarkeit wird die Endothelfunktion in vivo messbar, wobei das Ausmaß der NO-vermittelten Vasodilatation gemessen wird. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang der Endotheldysfunktion mit dem Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren gezeigt werden [7–9]. Auch scheint die Endothelfunktion ein Prädiktor zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse zu sein [10–13], bzw. kann eine fehlende Verbesserung der Endotheldysfunktion ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Ereignisse anzeigen [14]. Ob die Messung der Endothelfunktion ein Hilfsmittel zur Identifizierung möglicher Hochrisikopatienten darstellt und die Anwendung in der täglichen klinischen Routine anhand der bis dato vorliegenden Daten gerechtfertigt ist, soll in weiterer Folge diskutiert werden.

## Messung der Endothelfunktion in vivo

In-vivo-Messungen der Endothelfunktion wurden das erste Mal 1986 von Ludmer et al. in Koronargefäßen durchgeführt [15]. Dabei wird während der Angiographie der Durchmesser der Koronararterien vor und nach intrakoronarer Applikation von Acetylcholin gemessen. In Koronararterien mit erhaltener Endothelfunktion stimuliert Acetylcholin die NO-Freisetzung, dies führt zur Vasodilatation. Bei Patienten mit Endotheldysfunktion wurde eine Vasokonstriktion beobachtet, die durch den direkten Effekt des Acetylcholins auf die glatte Gefäßmuskulatur zustande kommt. Die koronare Endothelfunktion wird von kardiovaskulären Risikofaktoren beeinflusst [16] und dürfte auch eine prognostische Aussagekraft bezüglich zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse haben [17]. Da Messungen in den Koronargefäßen eine sehr invasive Untersuchung darstellen, wurden Methoden entwickelt, durch welche die Endothelfunktion in peripheren Gefäßen gemessen werden kann. Es zeigte sich, dass die periphere Endothelfunktion mit der koronaren Endothelfunktion korre-

Eingelangt am 1. März 2012; angenommen am 21. Mai 2012; Pre-Publishing Online am 26. Juni 2012.
Aus der [1]Universitätsklinik für Innere Medizin III/Kardiologie, Medizinische Universität Innsbruck, und dem [2]Reha-Zentrum Münster, Department für Kardiologie, Tirol
**Korrespondenzadresse:** Dr. med. Alois Süssenbacher, Universitätsklinik für Innere Medizin III/Kardiologie, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35;
E-Mail: alois.suessenbacher@uki.at



For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

liert [18, 19], wobei die periphere Endothelfunktion mit verschiedenen Methoden (u. a. Ultraschall, Plethysmographie, Pulswellengeschwindigkeit) bestimmt werden kann. Die aktuell am häufigsten angewendeten nicht-invasiven Messmethoden stellen die ultraschallbasierte Bestimmung der flussmediierten Dilatation (FMD) der Arteria brachialis sowie die Finger-Plethysmographie zur Bestimmung des peripheren arteriellen Tonus (PAT) dar.

### FMD-Messung

Um die Endothelfunktion an peripheren Gefäßen messen zu können, benötigt man einen hochauflösenden Ultraschall (7–13 MHz). Es werden dabei Veränderungen des Arteriendurchmessers an oberflächlich gelegenen Arterien (v.a. A. brachialis) nach einem Ischämiereiz gemessen. Der Ischämiereiz wird durch Anlegen und Aufpumpen einer Blutdruckmanschette auf suprasystolische Werte für 5 Minuten erreicht. Die Blutdruckmanschette wird dabei entweder am Oberarm, von vielen Arbeitsgruppen aber auch am Unterarm platziert. Letztere Methode wird auch in den aktuellen Empfehlungen zur Durchführung einer FMD-Messung empfohlen, da bei Platzieren am Oberarm auch NO-unabhängige vasodilatierende Substanzen freigesetzt werden [20]. Nach Ablassen der Luft aus der Manschette tritt aufgrund der Ischämie ein vermehrter Blutfluss auf, welcher am Endothel zu „Shear Stress" führt. Dies wiederum induziert die endotheliale NO-Synthase, es wird NO gebildet und freigesetzt, das wiederum zur Vasodilatation führt [21]. Der FMD-Wert wird als prozentuelle Änderung des Durchmessers der Arteria brachialis zwischen Ausgangswert („Baseline") und Hyperämiephase berechnet.

Die FMD-Methode stellt zwar aktuell noch die am häufigsten publizierte Methode der peripheren Endothelfunktionsmessung dar, bei genauerer Betrachtung der Literatur finden sich aber große Unterschiede in den FMD-Werten, wenn ähnliche Studienkollektive verglichen werden [22]. Der Grund dafür liegt in unterschiedlichen Messmethoden, da bis dato noch kein wissenschaftlicher Konsens über ein standardisiertes Protokoll zur FMD-Messung gefunden werden konnte, auch wenn schon einschlägige Leitlinien veröffentlicht wurden [20, 23]. Das wohl größte Problem stellt eine große Interobservervariabilität dar. Diese kann durch automatische Messsysteme deutlich verringert werden [24, 25]. Die Anwendung solcher Systeme wird auch in den aktuellen FMD-Leitlinien empfohlen [20]: So sollte z. B. eine kontinuierliche automatische Messung der Flussgeschwindigkeit (in einem Insolationswinkel von ≤ 60 %) und des Gefäßdurchmessers sowie eine kontinuierliche Edge-Detektion und ein Gefäßwand-Tracking durch automatische Messsysteme vorhanden sein, um den maximalen Diameter zu erfassen.

### Finger-Plethysmographie

Mit dieser Technik werden mithilfe von pneumatischen plethysmographischen Cuffs, welche auf beiden Zeige- oder Mittelfingern platziert werden, kontinuierlich Änderungen des pulsatilen arteriellen Volumens in kleinen peripheren Gefäßen aufgezeichnet, wodurch der PAT ermittelt wird (Abb. 1). Zur Messung der peripheren Endothelfunktion werden über einen Zeitraum von 5 Minuten kontinuierlich Baseline-Messungen an den Zeigefingern beider Hände simultan

**Abbildung 1:** Messplatz PAT-Methode

durchgeführt, dann wird eine Blutdruckmanschette für 5 Minuten am zu testenden Arm (meistens der dominante Arm) auf suprasystolische Werte aufgepumpt. Während dieser „Ischämiephase" wird weiterhin der arterielle Tonus kontinuierlich aufgezeichnet. Nach Öffnen der Manschette kommt es zu einer kurzzeitigen Steigerung des Blutflusses („Hyperämie-Phase").

Das Ausmaß der hyperämischen Reaktion ergibt sich aus dem Quotienten der gemittelten PAT-Signal-Amplitude der Hyperämie- und Baseline-Phase (PAT-Index, „reactive hyperemia PAT Index"). Simultan werden Messungen auch am kontralateralen Arm durchgeführt, um das Ergebnis nach etwaigen systemischen Veränderungen, ausgelöst durch das vegetative Nervensystem, korrigieren zu können. Da das Ausmaß der Hyperämie-Reaktion vom Ausgangswert abhängig ist, wird der PAT-Index auch automatisch auf die Ausgangs-Amplitude korrigiert.

Auch die mit dieser Methode gemessene Hyperämie ist zum Großteil durch NO vermittelt [26]. Weiters konnte eine Korrelation mit der FMD-Methode nachgewiesen werden [27–29]. Da die Analyse automatisch durch eine Software durchgeführt wird, existiert *de facto* keine Interobservervariabilität. Weiters konnte eine gute Reproduzierbarkeit der Messwerte nachgewiesen werden [30, 31]. Der PAT-Index korreliert darüber hinaus mit kardiovaskulären Risikofaktoren, wie männliches Geschlecht, erhöhter Body-mass-Index, LDL-Cholesterin, Diabetes mellitus, Rauchen oder Hypertonie [32].

## Effekt von medikamentösen Interventionen auf die periphere Endothelfunktion

Eine wichtige Gruppe von kardiovaskulär sehr häufig angewandten Medikamenten stellen Statine dar. Es wurde für verschiedene Statine gezeigt, dass sie zur Verbesserung der Endothelfunktion (gemessen mittels FMD) führen können [33–35]. Die zusätzliche Gabe von Ezetimib zu einem Statin führte in einer Studie mit kleiner Fallzahl (n = 14) zu einer Verbesserung der peripheren Endothelfunktion (gemessen mittels PAT-Index) [36].

Nach 8 Wochen Therapie mit dem ACE-Hemmer Quinapril konnte ein geringer Anstieg der FMD nachgewiesen werden [37]. Interessanterweise konnten in der gleichen Studie weder Enalapril noch der Angiotensin-II-Rezeptorblocker Losartan eine Änderung der peripheren Endothelfunktion bewirken.

Bei postmenopausalen Frauen konnte unter der Einnahme von Estradiol ein Anstieg des FMD-Wertes nachgewiesen werden [38].

Bei Patienten mit arterieller Hypertonie führten weder der Betablocker Atenolol noch Metoprolol-Succinat zu einer Änderung des PAT-Index [39].

Bei KHK-Patienten konnte gezeigt werden, dass es bei 20 von 43 Patienten nach 600 mg Clopidogrel zu einer Verbesserung der Endothelfunktion gekommen ist (gemessen mit der PAT-Methode) und dass diese Verbesserung mit einer optimalen Plättchenaggregation assoziiert war. Jene Patienten, die keine ausreichende Thrombozytenfunktionshemmung aufwiesen, zeigten auch keine Änderung in der peripheren Endothelfunktion [40].

Die Einnahme von Exenatid nach einer fettreichen Mahlzeit führte, verglichen mit Placebo, bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz oder neu diagnostiziertem Typ-II-Diabetes mellitus zu einer Verbesserung der Endothelfunktion [41].

Für Ranolazin, eine antianginöse Substanz, konnte nach einer 6-wöchigen Therapie eine Verbesserung des PAT-Index bei Patienten mit stabiler KHK nachgewiesen werden [42].

## Effekt von Lebensstilmodifikationen auf die periphere Endothelfunktion

Adipositas ist mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko und auch mit einer Endotheldysfunktion assoziiert [43–46]. Durch kontrollierte Lebensstilveränderungen kann das kardiovaskuläre Risiko vermindert werden. Bei 150 Patienten mit abdomineller Adipositas konnte nach einem Jahr kontrollierter Lebensstiländerung verglichen mit einer Kontrollgruppe, die keine Änderung des Lebensstils durchführte, eine Verbesserung der peripheren Endothelfunktion (PAT-Index) nachgewiesen werden [47]. Alleine durch Ausdauertraining (in Form von Zirkeltraining) konnte bei adipösen Jugendlichen bereits nach 8 Wochen eine deutliche Verbesserung der peripheren Endothelfunktion gesehen werden [48].

Schichtarbeit ist mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko vergesellschaftet [49]. Sowohl bei Ärzten [50] als auch bei

**Tabelle 1:** Endothelfunktion als prognostischer Parameter.

| Gesunde | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Erstautor** | **N** | **Geschlecht** | **Methode** | **Prädiktor** | |
| Shimbo [67] | 68 | Männer/Frauen | FMD | P (zukünft. KVE in 1. Terzile) | |
| Shechter [65] | 435 | Männer/Frauen | FMD | P (zukünft. KVK) | |
| Rossi [66] | 2264 | Frauen | FMD | P (zukünft. KVK) | |
| Yeboah [10] | 2791 | Männer/Frauen | FMD | UP (zukünft. KVK) | |
| Yeboah [12] | 3026 | Männer/Frauen | FMD | UP (zukünft. KVK) | |
| **Kardiovaskuläre Krankheiten** | | | | | |
| **Erstautor** | **N** | **KVK** | **Methode** | **1 Messung** | **Serielle Messungen** |
| Karatzis [68] | 98 | ACS | FMD | P (KVE) | |
| Fichtlscherer [80] | 198 | ACS | PLT | | P (weniger ACS) |
| Modena [14] | 400 | Art. Hypertonie | FMD | P (KVE) | P (Verbesserung unter Therapie = weniger Ereignisse) |
| Neunteufl [81] | 73 | Brustschmerz | FMD | UP (KVE) | |
| Rubinshtein [77] | 270 | Brustschmerz | PAT | UP (höhere MACE Rate) | |
| Frick [79] | 398 | Brustschmerz/KHK | FMD | NP (KVE) | |
| Fathi [72] | 444 | KHK und Gesunde | FMD | UP (bei Hochrisiko-Patienten) | |
| Meyer [69] | 75 | CHI | FMD | UP (Verschlechterung/Tod) | |
| Fischer [71] | 67 | CHI | FMD | UP (Überleben) | |
| Kitta [78] | 251 | KHK | FMD | NP (KVE) | UP (KVE) |
| Süssenbacher [13] | 68 | KHK | FMD | NP (KVE) | P (Verbesserung = weniger Ereignisse) |
| Patti [70] | 136 | KHK | FMD | UP (In-Stent-Restenose) | |
| Chan [75] | 152 | KHK | FMD | P (KVE) | |
| Akcakoyun [74] | 135 | KHK | FMD | UP (KVE und In-Stent-Restenose) | |
| Gokce [73] | 199 | PAVK | FMD | UP (KVE) | |
| Brevetti [76] | 131 | PAVK | FMD | niedrige FMD: UP (KVE) | |
| Huang [11] | 267 | PAVK | FMD | UP (KVE) | |

ACS: Akutes Koronarsyndrom; CHI: Chronische Herzinsuffizienz; FMD: Fluss-mediierte Dilatation; KHK: Koronare Herzkrankheit; KVE: Kardiovaskuläre Ereignisse; KVK: Kardiovaskuläre Krankheit; MACE: „major adverse cardiovascular event"; NP: nicht-prädiktiv; P: Prädiktor; PAT: periphere arterielle Tonometrie; PAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; PLT: Unterarm-Plethysmographie; UP: unabhängiger Prädiktor

Fabriksarbeitern [51] konnte gezeigt werden, dass Schichtarbeit mit Endotheldysfunktion assoziiert ist. In letzterer Studie konnten wir zudem Hinweise finden, dass regelmäßige körperliche Aktivität zu einer Verbesserung der Endothelfunktion beitragen könnte.

Zur kardiovaskulären Lebensstiländerung zählt auch eine Änderung der Ernährungsgewohnheiten. So kann durch eine mediterrane Diät, welche reich an Omega-3-Fettsäuren ist, eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos erzielt werden. Für die tägliche Einnahme von 1,2 g Omega-3-Fettsäuren konnte bei adipösen Patienten ein Anstieg des PAT-Index und damit eine Verbesserung der peripheren Endothelfunktion nachgewiesen werden [52]. Eine rezente Meta-Analyse konnte diesen Effekt von Omega-3-Fettsäuren auf die periphere Endothelfunktion bestätigen [53]. Eine Kohlenhydrat-reduzierte Diät alleine scheint keinen Einfluss auf die periphere Endothelfunktion zu haben [54, 55]. Auch für die Substanzklasse der Flavanoide, welche u. a. im Rotwein oder im Kakao vorkommen, wurde eine kardioprotektive Wirkung beschrieben. Für Flavanoide, welche im Kakao enthalten sind, konnte durch deren gezielte Einnahme eine Verbesserung der peripheren Endothelfunktion nachgewiesen werden [56, 57]. Dieser Effekt dürfte bei älteren Personen, die bereits primär eine schlechtere Endothelfunktion aufweisen, verstärkt auftreten [58]. Für Quercetin, ein Flavanoid, welches v. a. in Rotwein enthalten ist, konnte nach 8 Wochen Einnahme durch gesunde Probanden keine Änderung der peripheren Endothelfunktion nachgewiesen werden, jedoch kam es zu einer Reduktion des Hüftumfanges und des systolischen Blutdrucks [59].

Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom ist mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert, welches durch das Vorliegen einer Endotheldysfunktion erklärt werden könnte [60, 61]. Durch entsprechende Therapie mit einer Mandibularschiene [62] oder nächtlicher CPAP-Therapie [63, 64] konnte eine Verbesserung der peripheren Endothelfunktion erzielt werden.

## Prognostische Aussagekraft der peripheren Endothelfunktion

Eine Übersicht über bisherige Arbeiten zur prognostischen Aussagekraft der peripheren Endothelfunktion gibt Tabelle 1. Bei Gesunden konnte gezeigt werden, dass die periphere Endothelfunktion ein Prädiktor zukünftiger kardiovaskulärer Krankheiten sein dürfte [10, 12, 65–67]. Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ist die Datenlage nicht so eindeutig: Einige Arbeiten konnten einen Zusammenhang der peripheren Endothelfunktion mit dem Auftreten zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse zeigen [11, 14, 68–77]. Es existieren aber auch Arbeiten, die keinen solchen Zusammenhang nachweisen konnten [13, 78, 79]. Wenige Arbeiten untersuchten, ob serielle Messungen zu einer Verbesserung der prognostischen Aussagekraft beitragen könnten: Alle diese Arbeiten konnten nachweisen, dass eine Änderung der peripheren Endothelfunktion mit zukünftigen kardiovaskulären Ereignissen assoziiert ist [13, 14, 78, 80].

## Zusammenfassung

Messungen der peripheren Endothelfunktion in der täglichen klinischen Praxis würden Sinn machen, wenn valide Methoden ohne große Interobservervariabilitäten vorhanden wären und diese ohne großen zeitlichen und finanziellen Mehraufwand durchgeführt werden könnten. Weiters sollte sich aus dem Ergebnis der Endothelfunktionsmessung eine therapeutische Konsequenz ergeben. Valide Methoden stehen mit der FMD- und PAT-Methode zur Verfügung. Erstere ist allerdings mit einem großen Schulungsaufwand verbunden. Die PAT-Methode ist zwar leicht und schnell erlernbar und hat keine relevante Interobservervariabilität, allerdings entstehen bei jeder Messung laufende Kosten durch Verbrauchsmaterial (aktuell ca. € 40,–). Es gibt einige Arbeiten, die eine Verbesserung der peripheren Endothelfunktion durch kardiovaskuläre Therapie, vor allem aber durch Lebensstilmodifikation, zeigen konnten. Ob eine Verbesserung bzw. eine „bessere“ periphere Endothelfunktion aber auch mit einem reduzierten kardiovaskulären Risiko einhergeht, ist anhand der heutigen Datenlage noch nicht mit letzter Sicherheit zu sagen. Bei fehlender einfacher und günstiger Methode zur Endothelfunktionsmessung und (noch) nicht eindeutiger Datenlage, ob eine Änderung der kardiovaskulären Therapie, welche eine Änderung der Endothelfunktion herbeiführt, auch eine Änderung des kardiovaskulären Risikos ergibt, ist es aktuell wohl noch nicht gerechtfertigt, die Bestimmung der peripheren Endothelfunktion in die tägliche klinische Praxis der Versorgung von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen aufzunehmen.

## Interessenkonflikt

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

## Fragen zum Text

1) Welche nicht-invasiven Methoden zur Messung der peripheren Endothelfunktion finden zur Zeit häufig Anwendung?
2) Für welche Medikamente konnte ein Effekt auf die periphere Endothelfunktion nachgewiesen werden?
3) Kann Lebensstilmodifikation eine Verbesserung der peripheren Endothelfunktion bewirken?
4) Hat die periphere Endothelfunktion eine prognostische Aussagekraft?

**Lösung**

**Literatur:**

1. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980; 288: 373–6.
2. Furchgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. FASEB J 1989; 3: 2007–18.
3. Busse R, Edwards G, Feletou M, et al. EDHF: bringing the concepts together. Trends Pharmacol Sci 2002; 23: 374–80.
4. Vita JA, Keaney JF, Jr. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? Circulation 2002; 106: 640–2.
5. Ganz P, Vita JA. Testing endothelial vasomotor function: nitric oxide, a multipotent molecule. Circulation 2003; 108: 2049–53.
6. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115–26.
7. Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, et al. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study. Circulation 2004; 109: 613–9.

8. Hamburg NM, Larson MG, Vita JA, et al. Metabolic syndrome, insulin resistance, and brachial artery vasodilator function in Framingham Offspring participants without clinical evidence of cardiovascular disease. Am J Cardiol 2008; 101: 82–8.

9. Vita JA, Keaney JF, Jr., Larson MG, et al. Brachial artery vasodilator function and systemic inflammation in the Framingham Offspring Study. Circulation 2004; 110: 3604–9.

10. Yeboah J, Crouse JR, Hsu FC, et al. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. Circulation 2007; 115: 2390–7.

11. Huang AL, Silver AE, Shvenke E, et al. Predictive value of reactive hyperemia for cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease undergoing vascular surgery. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007; 27: 2113–9.

12. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, et al. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis. Circulation 2009; 120: 502–9.

13. Suessenbacher A, Frick M, Alber HF, et al. Association of improvement of brachial artery flow-mediated vasodilation with cardiovascular events. Vasc Med 2006; 11: 239–44.

14. Modena MG, Bonetti L, Coppi F, et al. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 505–10.

15. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med 1986; 315: 1046–51.

16. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, et al. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. Circulation 1990; 81: 491–7.

17. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. Circulation 2000; 101: 1899–906.

18. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 1235–41.

19. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, et al. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 2137–41.

20. Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2011; 300: H2–12.

21. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. Circulation 1995; 91: 1314–9.

22. Bots ML, Westerink J, Rabelink TJ, et al. Assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery: effects of technical aspects of the FMD measurement on the FMD response. Eur Heart J 2005; 26: 363–8.

23. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 257–65.

24. Sonka M, Liang W, Lauer RM. Automated analysis of brachial ultrasound image sequences: early detection of cardiovascular disease via surrogates of endothelial function. IEEE Trans Med Imaging 2002; 21: 1271–9.

25. Woodman RJ, Playford DA, Watts GF, et al. Improved analysis of brachial artery ultrasound using a novel edge-detection software system. J Appl Physiol 2001; 91: 929–37.

26. Nohria A, Gerhard-Herman M, Creager MA, et al. Role of nitric oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans. J Appl Physiol 2006; 101: 545–8.

27. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude. Am Heart J 2003; 146: 168–74.

28. Kuvin JT, Mammen A, Mooney P, et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function in the ambulatory setting. Vasc Med 2007; 12: 13–6.

29. Dhindsa M, Sommerlad SM, DeVan AE, et al. Interrelationships among noninvasive measures of postischemic macro- and microvascular reactivity. J Appl Physiol 2008; 105: 427–32.

30. Liu J, Wang J, Jin Y, et al. Variability of peripheral arterial tonometry in the measurement of endothelial function in healthy men. Clin Cardiol 2009; 32: 700–4.

31. Selamet Tierney ES, Newburger JW, Gauvreau K, et al. Endothelial pulse amplitude testing: feasibility and reproducibility in adolescents. J Pediatr 2009; 154: 901–5.

32. Hamburg NM, Keyes MJ, Larson MG, et al. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. Circulation 2008; 117: 2467–74.

33. Alber HF, Frick M, Suessenbacher A, et al. Effect of atorvastatin on peripheral endothelial function and systemic inflammatory markers in patients with stable coronary artery disease. Wien Med Wochenschr 2007; 157: 73–8.

34. Liu PY, Liu YW, Lin LJ, et al. Evidence for statin pleiotropy in humans: differential effects of statins and ezetimibe on rho-associated coiled-coil containing protein kinase activity, endothelial function, and inflammation. Circulation 2009; 119: 131–8.

35. Frick M, Alber HF, Hugel H, et al. Short- and long-term changes of flow-mediated vasodilation in patients under statin therapy. Clin Cardiol 2002; 25: 291–4.

36. Yamaoka-Tojo M, Tojo T, Kosugi R, et al. Effects of ezetimibe add-on therapy for high-risk patients with dyslipidemia. Lipids Health Dis 2009; 8: 41.

37. Anderson TJ, Elstein E, Haber H, et al. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study). J Am Coll Cardiol 2000; 35: 60–6.

38. Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A, et al. Estrogen improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation in postmenopausal women. Ann Intern Med 1994; 121: 936–41.

39. Heffernan KS, Suryadevara R, Patvardhan EA, et al. Effect of atenolol vs metoprolol succinate on vascular function in patients with hypertension. Clin Cardiol 2011; 34: 39–44.

40. Hamilos M, Muller O, Ntalianis A, et al. Relationship between peripheral arterial reactive hyperemia and residual platelet reactivity after 600 mg clopidogrel. J Thromb Thrombolysis 2011; 32: 64–71.

41. Koska J, Schwartz EA, Mullin MP, et al. Improvement of postprandial endothelial function after a single dose of exenatide in individuals with impaired glucose tolerance and recent-onset type 2 diabetes. Diabetes Care 2010; 33: 1028–30.

42. Deshmukh SH, Patel SR, Pinassi E, et al. Ranolazine improves endothelial function in patients with stable coronary artery disease. Coron Artery Dis 2009; 20: 343–7.

43. Hashimoto M, Akishita M, Eto M, et al. The impairment of flow-mediated vasodilatation in obese men with visceral fat accumulation. Int J Obes Relat Metab Disord 1998; 22: 477–84.

44. Sturm W, Sandhofer A, Engl J, et al. Influence of visceral obesity and liver fat on vascular structure and function in obese subjects. Obesity (Silver Spring) 2009; 17: 1783–8.

45. Brook RD, Bard RL, Rubenfire M, et al. Usefulness of visceral obesity (waist/hip ratio) in predicting vascular endothelial func-

tion in healthy overweight adults. Am J Cardiol 2001; 88: 1264–9.

46. Davison K, Bircher S, Hill A, et al. Relationships between Obesity, Cardiorespiratory Fitness, and Cardiovascular Function. J Obes 2010; 2010: 191–253.

47. Ferre R, Plana N, Merino J, et al. Effects of therapeutic lifestyle changes on peripheral artery tonometry in patients with abdominal obesity. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2012; 22: 95–102.

48. Watts K, Beye P, Siafarikas A, et al. Exercise training normalizes vascular dysfunction and improves central adiposity in obese adolescents. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1823–7.

49. Knutsson A, Akerstedt T, Jonsson BG, et al. Increased risk of ischaemic heart disease in shift workers. Lancet 1986; 2: 89–92.

50. Amir O, Alroy S, Schliamser JE, et al. Brachial artery endothelial function in residents and fellows working night shifts. Am J Cardiol 2004; 93: 947–9.

51. Suessenbacher A, Potocnik M, Dorler J, et al. Comparison of peripheral endothelial function in shift versus nonshift workers. Am J Cardiol 2011; 107: 945–8.

52. Dangardt F, Osika W, Chen Y, et al. Omega-3 fatty acid supplementation improves vascular function and reduces inflammation in obese adolescents. Atherosclerosis 2010; 212: 580–5.

53. Wang Q, Liang X, Wang L, et al. Effect of omega-3 fatty acids supplementation on endothelial function: A meta-analysis of randomized controlled trials. Atherosclerosis 2012; 221: 536–43.

54. Keogh JB, Brinkworth GD, Noakes M, et al. Effects of weight loss from a very-low-carbohydrate diet on endothelial function and markers of cardiovascular disease risk in subjects with abdominal obesity. Am J Clin Nutr 2008; 87: 567–76.

55. Davis NJ, Crandall JP, Gajavelli S, et al. Differential effects of low-carbohydrate and low-fat diets on inflammation and endothelial function in diabetes. J Diabetes Complications 2011; 25: 371–6.

56. Fisher ND, Hughes M, Gerhard-Herman M, et al. Flavanol-rich cocoa induces nitric-oxide-dependent vasodilation in healthy humans. J Hypertens 2003; 21: 2281–6.

57. Schroeter H, Heiss C, Balzer J, et al. (-)-Epicatechin mediates beneficial effects of flavanol-rich cocoa on vascular function in humans. Proc Natl Acad Sci U S A 2006; 103: 1024–9.

58. Fisher ND, Hollenberg NK. Aging and vascular responses to flavanol-rich cocoa. J Hypertens 2006; 24: 1575–80.

59. Pfeuffer M, Auinger A, Bley U, et al. Effect of quercetin on traits of the metabolic syndrome, endothelial function and inflammatory parameters in men with different APOE isoforms. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2011; [Epub ahead of print].

60. Itzhaki S, Lavie L, Pillar G, et al. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea measured by peripheral arterial tone response in the finger to reactive hyperemia. Sleep 2005; 28: 594–600.

61. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. Circulation 2000; 102: 2607–10.

62. Itzhaki S, Dorchin H, Clark G, et al. The effects of 1-year treatment with a herbst mandibular advancement splint on obstructive sleep apnea, oxidative stress, and endothelial function. Chest 2007; 131: 740–9.

63. Imadojemu VA, Gleeson K, Quraishi SA, et al. Impaired vasodilator responses in obstructive sleep apnea are improved with continuous positive airway pressure therapy. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 950–3.

64. Ip MS, Tse HF, Lam B, et al. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 348–53.

65. Shechter M, Issachar A, Marai I, et al. Long-term association of brachial artery flow-mediated vasodilation and cardiovascular events in middle-aged subjects with no apparent heart disease. Int J Cardiol 2009; 134: 52–8.

66. Rossi R, Nuzzo A, Origliani G, et al. Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in post-menopausal women. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 997–1002.

67. Shimbo D, Grahame-Clarke C, Miyake Y, et al. The association between endothelial dysfunction and cardiovascular outcomes in a population-based multi-ethnic cohort. Atherosclerosis 2007; 192: 197–203.

68. Karatzis EN, Ikonomidis I, Vamvakou GD, et al. Long-term prognostic role of flow-mediated dilatation of the brachial artery after acute coronary syndromes without ST elevation. Am J Cardiol 2006; 98: 1424–8.

69. Meyer B, Mortl D, Strecker K, et al. Flow-mediated vasodilation predicts outcome in patients with chronic heart failure: comparison with B-type natriuretic peptide. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 1011–8.

70. Patti G, Pasceri V, Melfi R, et al. Impaired flow-mediated dilation and risk of restenosis in patients undergoing coronary stent implantation. Circulation 2005; 111: 70–5.

71. Fischer D, Rossa S, Landmesser U, et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death. Eur Heart J 2005; 26: 65–9.

72. Fathi R, Haluska B, Isbel N, et al. The relative importance of vascular structure and function in predicting cardiovascular events. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 616–23.

73. Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, et al. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1769–75.

74. Akcakoyun M, Kargin R, Tanalp AC, et al. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events and restenosis in patients undergoing coronary stent implantation: a prospective study. Coron Artery Dis 2008; 19: 337–43.

75. Chan SY, Mancini GB, Kuramoto L, et al. The prognostic importance of endothelial dysfunction and carotid atheroma burden in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 1037–43.

76. Brevetti G, Silvestro A, Schiano V, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease: additive value of flow-mediated dilation to ankle-brachial pressure index. Circulation 2003; 108: 2093–8.

77. Rubinshtein R, Kuvin JT, Soffler M, et al. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. Eur Heart J 2010; 31: 1142–8.

78. Kitta Y, Obata JE, Nakamura T, et al. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 323–30.

79. Frick M, Suessenbacher A., Alber HF, et al. Prognostic value of brachial artery endothelial function and wall thickness. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 1006–10.

80. Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher AM. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the "vulnerable" patient. Circulation 2004; 110: 1926–32.

81. Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R, et al. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. Am J Cardiol 2000; 86: 207–10.

## Richtige Lösung von S. 286:

1) Ultraschallbasierte Messung der Fluss-mediierten Dilatation der Arteria brachialis, Bestimmung des peripheren arteriellen Tonus mittels Fingerplethysmographie.
2) Statine, ACE-Hemmer, Estradiol (bei postmenopausalen Frauen), Clopidogrel, Exenatid (bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz oder Typ-II-Diabetes mellitus).
3) Ja. Körperliches Training bei Adipösen als auch eine mediterrane oder Flavanoid-reiche Diät führten in Studien zu einer Verbesserung der peripheren Endothelfunktion.
4) Bei Gesunden scheint eine periphere Endotheldysfunktion mit zukünftigen kardiovaskulären Ereignissen vergesellschaftet zu sein. Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ist die Datenlage nicht eindeutig.

⬅ Zurück

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

**☑ Medizintechnik-Produkte**

Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik

Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH

Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH

InControl 1050
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

**☑ Bestellung e-Journal-Abo**

**Haftungsausschluss**

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

**Impressum** **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**