

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Das vaskuläre Endothel als Zielorgan körperlicher Aktivität

Sandri M, Mangner N, Adams V

Schuler G, Gielen St.

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2009; 16

(7-8), 280-283

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



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,-

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.

Das vaskuläre Endothel als Zielorgan körperlicher Aktivität

M. Sandri, N. Mangner, V. Adams, G. Schuler, St. Gielen

Kurzfassung: Die endotheliale Dysfunktion wurde bereits als ein wichtiger Prädiktor zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse identifiziert und geht makroskopischen Gefäßveränderungen zeitlich voraus. Auch physiologische Alterungsprozesse scheinen die Endothelfunktion mit einzubeziehen. Regelmäßige körperliche Aktivität als Teil einer multifaktoriellen Intervention verbessert die Symptomatik von Patienten mit verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen als Folge einer Zunahme der myokardialen Perfusion. Die folgende Übersichtsarbeit erläutert potenzielle Mechanismen, die diese trainingsvermittelte Reduktion der Mortalität in der Sekundärprävention bewirken könnten. Die Kor-

rektur der Endotheldysfunktion als Folge molekularer Adaptionen wird in diesem Zusammenhang ebenso diskutiert wie die Aktivierung von adulten Vorläuferzellen, die das Potenzial besitzen, im Rahmen der Vaskulogenese zur Bildung funktionell kompetenter Gefäße beizutragen bzw. Schäden am Endothelzellverband zu regenerieren.

Abstract: The Vascular Endothelium – A Target for Training Interventions. Endothelial dysfunction has been identified as a major predictor of future cardiovascular events and precedes the development of coronary artery disease (CAD). However, physiological aging also

seems to impact endothelial function. Regular physical exercise training – as part of a multifactorial intervention – corrects endothelial dysfunction, improves symptoms in patients with CAD, augments myocardial perfusion, and reduces mortality of these patients. This review highlights potential mechanisms, which might be responsible for the exercise-mediated reduction of mortality in secondary prevention. The activation of stem cells, which are known to regenerate damaged endothelium and promote the development of new vessels and the partial correction of endothelial dysfunction as a consequence of molecular adaptations will be evaluated in this context. **J Kardiol 2009; 16: 280–3.**

■ Mechanismen der endothelialen Dysfunktion und des vaskulären Alterns

Eine Einschränkung der endothelabhängigen Vasodilatation geht einer makroskopischen Veränderung der Koronargefäße nicht nur um Jahre voraus, sie gilt auch als Prädiktor zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse [1, 2] (Abb. 1). Die Relaxation der Koronararterien wie auch peripherer Gefäße hängt dabei von der Balance zwischen NO-Produktion durch die endotheliale Stickstoffmonoxidsynthase (eNOS) und NO-Inaktivierung durch freie Sauerstoffradikale ab (ROS) [3, 4]. Stickstoffmonoxid, welches durch die eNOS aus dem Vorläufermolekül L-Arginin synthetisiert wird, erreicht die glatte Gefäßmuskulatur durch Diffusion und induziert dort eine Abnahme der intrazellulären Kalzium-Konzentration aufgrund cGMP-abhängiger Second Messenger. Dies hat eine Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur und somit die Gefäßerweiterung zur Folge. Freie Radikale, welche durch eine Vielzahl von Enzymen im Endothel und in der glatten Muskulatur produziert werden können, sind in der Lage, NO zu inaktivieren und verkürzen dadurch seine Halbwertszeit. Um dieser frühzeitigen Inaktivierung von NO entgegenzuwirken, verfügt das Endothel über enzymatische und nicht-enzymatische antioxidative Mechanismen, die exzessiv gebildete ROS abbauen [5] (Tab. 1).

Verminderung der NO-Synthese

Die Endotheldysfunktion, die ihren Ausdruck in der paradoxen Vasokonstriktion nach Acetylcholinstimulation findet, ist Folge eines multifaktoriellen Prozesses, der in eine verminderte NO-Bioverfügbarkeit mündet [6]. Die Abnahme der

endothelialen NO-Synthese ist auf eine verminderte Verfügbarkeit des Präkursors L-Arginin, eine gesteigerte Konzentration des endogenen eNOS-Inhibitors ADMA (asymmetrisches Dimethylarginin), eine reduzierte eNOS-Expression und Phosphorylierung sowie auf Veränderungen der eNOS-Proteinstruktur und -Konformation, beispielsweise aufgrund von Polymorphismen, zurückzuführen [7, 8] (Abb. 2). Der physiologische Alterungsprozess lässt das Endothel nicht un-

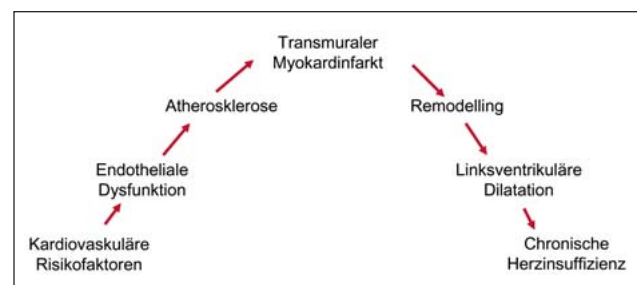


Abbildung 1: Das kardiovaskuläre Kontinuum: Die Endotheldysfunktion ist eine obligate Vorstufe der Atherogenese und damit der erste entscheidende Schritt von der Gesundheit zur prognostisch relevanten Erkrankung.

Tabelle 1: Enzymsysteme, die die Konzentration freier Sauerstoffradikale (ROS) im Endothel beeinflussen

ROS-produzierende Enzymsysteme	Antioxidative Enzymsysteme
NAD(P)H-Oxidase	Superoxiddismutase (ec-, CuZn-, Mn-SOD)
Xanthin-Oxidase	Katalase
Myeloperoxidase	Thioredoxin/Thioredoxin-Reduktase
Cyclooxygenase	Glutathionperoxidase
Glukoseoxidase	
Lipoxygenase	
Hämoxigenase	
Atmungskettenenzyme	

NADH: Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid; NAD(P)H: Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat

Eingelangt am 11. September 2008; angenommen nach Revision am 07. Jänner 2009.
Aus der Klinik für Innere Medizin/Kardiologie, Universität Leipzig – Herzzentrum
Korrespondenzadresse: Dr. med. Marcus Sandri, Klinik für Innere Medizin/Kardiologie, Universität Leipzig – Herzzentrum, D-04289 Leipzig, Strümpellstraße 39;
E-Mail: marcus.sandri@med.uni-leipzig.de

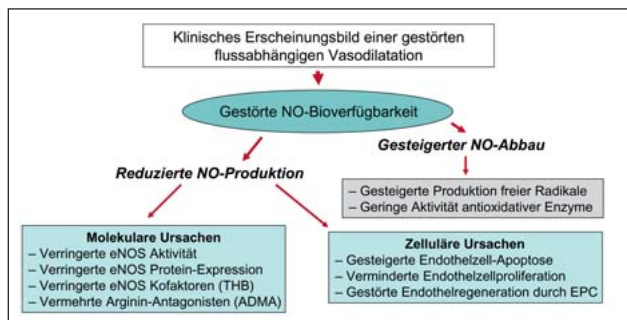


Abbildung 2: Mechanismen der Entstehung einer endothelialen Dysfunktion: Das klinische Erscheinungsbild der endothelialen Dysfunktion hat seine Ursache in einer reduzierten Verfügbarkeit von NO, welcher einerseits eine verminderte NO-Produktion durch Störung der NO-Synthese und Störungen der Endothelzellstruktur, andererseits eine frühzeitige NO-Inaktivierung vor allem durch oxidativen Stress zur Ursache hat.

beteiligt. Die Gruppe um Nagai konnte demonstrieren, dass es bei asymptomatischen Patienten mit zunehmendem Alter zu einer deutlichen Zunahme der Prävalenz morphologischer Gefäßveränderungen, gemessen anhand der Intima-Media-Dicke, kommt [9]. Celermajer und Kollegen konnten bei insgesamt mehr als 230 gesunden Männern und Frauen eine klare Abnahme der flussabhängigen Vasodilatation mit zunehmendem Alter feststellen. Interessanterweise zeigte sich bei den Frauen in dieser Studie der beschriebene Abfall deutlich später. Eine Beobachtung, die mit dem vasoprotektiven Effekt der Östrogene erklärt wurde [10]. Auch Endothelzellen altern: Minamino und Mitarbeiter konnten in Gefäßabschnitten humaner Koronararterien und der Arteria mammaria interna seneszente Endothelzellen durch Betagalaktosidase-Färbung sichtbar machen. Die Endothelzellalterung mit zunehmender Verkürzung der Telomere ging mit einem Verlust an eNOS-Expression und Aktivität einher und führt zu einer Ausprägung vaskulärer inflammatorischer Adhäsionsmoleküle wie ICAM-1 [11].

Diese Ergebnisse konnten durch eine interessante tierexperimentelle Arbeit erweitert werden. In Arterien älterer Ratten zeigte sich im Vergleich zu jungen Tieren die gleiche mRNA-Expression der eNOS. Auf Ebene der aktiven Proteine war bei den älteren Tieren jedoch eine hochsignifikante Reduktion des Schlüsselenzyms der Endothelfunktion nachweisbar [12].

Endothelialer oxidativer Stress

Neben der Einschränkung der NO-Synthese ist die frühzeitige Inaktivierung von NO durch ROS, welche bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen in exzessiven Mengen generiert werden, an der Zunahme der Endotheldysfunktion beteiligt. Insbesondere Superoxidanionen, die durch die Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphatase-Oxidase (NAD[P]H-Oxidase) und die Xanthinoxidase produziert werden, sind maßgeblich für den frühzeitigen NO-Abbau und damit für die Einschränkung der endothelabhängigen Vasodilatation verantwortlich [13, 14]. Freie Radikale, die durch o. g. Enzyme generiert werden, oxidieren den essenziellen eNOS-Kofaktor Tetrahydrobiopterin. Dies hat eine sogenannte Entkopplung des Enzyms zur Folge: Die entkoppelte eNOS produziert anstatt NO Sauerstoffradikale, was eine weitere Aggravation der Endotheldysfunktion bedingt [15]. Systeme, die freie Radika-

le abbauen, wirken diesen ROS unter physiologischen Bedingungen entgegen [14]. Publierte Studien weisen jedoch darauf hin, dass die Aktivität der gefäßeigenen endothelialen Superoxiddismutase, die ROS inaktiviert, bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen reduziert ist. Diese Daten stützen die Hypothese, dass der reduzierte Abbau von ROS zumindest teilweise an der Entstehung der Endotheldysfunktion beteiligt ist [16] (Abb. 2).

Eine tierexperimentelle Studie von Csizsar et al. unterstreicht den Alterseffekt des oxidativen Stresses im Endothel. Bei 80 Wochen alten Ratten zeigte sich im Vergleich zu 14 Wochen alten Tieren in Arteriolen auf Proteinebene eine signifikant erhöhte Menge an Peroxynitrit als Hinweis auf erhöhten oxidativen Stresses [17].

Eingeschränkte Endothelzellregeneration

Der Verlust von Endothelzellen, der auch Folge der reduzierten NO-Bioverfügbarkeit ist, zieht eine Störung der strukturellen und funktionellen Integrität der Gefäße nach sich. Mehrere Jahrzehnte ging man davon aus, dass diese Schäden ausschließlich durch benachbarte mature Endothelzellen und glatte Muskelzellen regeneriert werden. Experimentelle und klinische Studien der vergangenen Jahre weisen jedoch darauf hin, dass eine Subpopulation von Knochenmarkstammzellen, sogenannte zirkulierende endotheliale Progenitorzellen (EPC), in der Lage ist, diese Schäden zu beheben und funktionell kompetente Gefäße zu bilden. Dieser Vorgang wird als Vaskulogenese bezeichnet [18, 19]. Den EPC kommt außerdem eine prognostische Bedeutung zu: Ihre Anzahl wurde als Prädiktor der Endothelfunktion und zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse identifiziert [20, 21]. Bei Patienten mit Atherosklerose scheint die regenerative Kapazität der EPC allerdings eingeschränkt zu sein (Abb. 2). Auch auf diesen endogenen Regenerationsmechanismus scheint der Alterungsprozess einen Einfluss zu haben: Die Bonner Arbeitsgruppe um Werner konnte bei 50 Probanden eine signifikante Reduktion der Anzahl zirkulierender Vorläuferzellen sowie vaskulogenetischer Mediatoren wie VEGF mit zunehmendem Alter identifizieren [22].

■ Die Korrektur der Endotheldysfunktion als primär- und sekundärpräventive Intervention bei kardiovaskulären Erkrankungen

Klinische Effekte

In einer erst kürzlich publizierten Studie wurde der Einfluss eines regelmäßigen körperlichen Trainings auf die Endothelfunktion der Koronararterien bei Patienten mit stabiler KHK untersucht [6]. Diese Patienten wurden randomisiert einer Trainingsgruppe, welche unter stationären Bedingungen über einen Zeitraum von 4 Wochen bis zu 6-mal täglich auf einem Fahrradergometer trainierte, bzw. einer körperlich inaktiven Kontrollgruppe zugeordnet. Zu Beginn waren Patienten der Trainings- und Kontrollgruppe durch ein vergleichbares Ausmaß der koronaren Endotheldysfunktion gekennzeichnet. Innerhalb des Studienzeitraumes von 4 Wochen nahm die Acetylcholin-induzierte Vasokonstriktion in der Trainingsgruppe um 54 % ab. Dies war mit einer Steigerung der Blut-

flussspitzen-geschwindigkeit um 64 % sowie einer Zunahme der koronaren Flussreserve nach Adenosinstimulation assoziiert [6]. Diese partielle Korrektur der Endotheldysfunktion großer epikardialer Leitungsbahnen wie auch kleiner Widerstandsgefäße könnte einen Mechanismus aufzeigen, der die Prognoseverbesserung von sportlich aktiven KHK-Patienten erklärt. Auch die bereits erwähnte altersbedingte Abnahme der Endothelfunktion ist einer Trainingsintervention zugänglich. Die Arbeitsgruppe aus Boulder/Colorado konnte zeigen, dass körperliches Ausdauertraining bei gesunden älteren Probanden diese nicht nur verbessert, sondern der Endothelfunktion junger trainierter Probanden nahezu angeglichen werden kann [23].

Molekulare Effekte

Eine kürzlich veröffentlichte Arbeit zeigte bei Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung, die für eine elektive aortokoronare Bypass-Operation vorgesehen waren, dass ein nur vier Wochen andauerndes intensives körperliches Ausdauertraining zu einer deutlichen Verbesserung der Endothelfunktion der A. mammaria interna sinistra (LIMA) führte. Diese Verbesserung konnte vor der Operation in vivo nachgewiesen werden. Zusätzlich konnte eine Probe des Bypass-Grafts unter der Operation asserviert werden. Hier zeigte sich, wie bereits in vivo dargestellt, auch im Organbad eine im Vergleich zu einer inaktiven Kontrollgruppe signifikant verbesserte endothelabhängige Vasodilatation. Weitere molekulare Analysen der LIMA zeigten als möglichen Grund dafür eine Zunahme der Expression der eNOS sowohl auf mRNA-als auch auf Proteinebene [24]. Eine weitere klinisch experimentelle Arbeit beleuchtete den vaskulären oxidativen Stress in der A. mammaria interna. Hier wurde deutlich, dass ein 4-wöchiges Ausdauertraining zu einer Reduktion der für die Bildung freier Radikale verantwortlichen NAD(P)H-Oxidase und zu einer messbaren Verminderung der Radikallast im Gefäß führt [7]. Ein alleiniger Effekt der Reduktion oxidativen Stresses, beispielsweise durch Applikation antioxidativer Vitamine, auf kardiovaskuläre Ereignisse konnte in größeren Studien allerdings nicht nachgewiesen werden [25].

Effekte auf die endogene Regenerationsfähigkeit

Die Endotheldysfunktion bei Patienten mit KHK wurde u. a. mit einer Reduktion der Anzahl und Einschränkung der Funktion von EPC ursächlich in Zusammenhang gebracht [20, 21]. Erste Untersuchungen weisen jedoch darauf hin, dass ein regelmäßiges körperliches Ausdauertraining bei ausgewählten Patienten zu einer Verbesserung der migratorischen Kapazität der EPC führt und eine Freisetzung dieser Zellen aus dem Knochenmark in die Zirkulation vermittelt [26–28]. Inwieweit diese EPC an der Gefäßneubildung in ischämischen Myokardarealen bzw. der Regeneration von Endothelschäden unter klinischen Bedingungen beteiligt sind, muss im Rahmen weiterer Studien eruiert werden. Aus der Arbeitsgruppe in Boulder/Colorado stammen Daten zum Trainingseffekt auf endotheliale Progenitorzellen bei gesunden Probanden in unterschiedlichen Altersgruppen. Die regenerative Kapazität dieser Zellen zeigt auch hier eine zunehmende Einschränkung hinsichtlich der Zahl und Funktion im mittleren und höheren Lebensalter. Durch ein 3-monatiges Ausdauer-

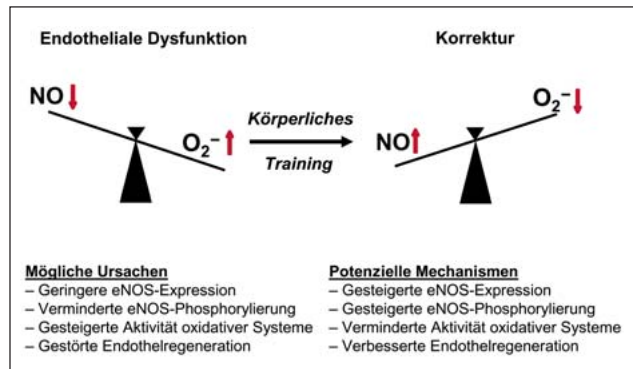


Abbildung 3: Die gestörte Endothelfunktion und deren Korrektur durch körperliches Training: Die Reduktion der NO-Bioverfügbarkeit stellt eine wichtige Ursache der Endotheldysfunktion dar, die auf eine Dysbalance zwischen NO-Produktion und frühzeitiger NO-Inaktivierung durch freie Radikale zurückzuführen ist. Während die Verminderung der eNOS-Expression und der eNOS-Phosphorylierung für die reduzierte NO-Produktion verantwortlich ist, wird der frühzeitige NO-Abbau als Folge der exzessiven Generierung freier Radikale vor allem durch die NAD(P)H-Oxidase angesehen. Weiterhin ist eine gestörte Endothelzellregeneration durch autologe zirkulierende endotheliale Progenitorzellen mit für die gestörte Endothelfunktion verantwortlich. Regelmäßiges körperliches Ausdauertraining bewirkt eine partielle Wiederherstellung des Gleichgewichts zwischen NO und reaktiven Sauerstoffspezies, indem sowohl die eNOS-Expression als auch die Phosphorylierung gesteigert und die Aktivität der NAD(P)H-Oxidase reduziert werden. Zudem führt körperliches Training zum Teil zu einer Zunahme der Anzahl und einer Verbesserung der Funktion endothelialer Progenitorzellen.

training ließ sich beides im mittleren und hohen Lebensalter deutlich verbessern [29]. Eine Studie der Gruppe um Thijssen zeigt jedoch im Gegensatz dazu, dass ein 8-wöchiges Ausdauertraining bei gesunden Probanden unterschiedlichen Alters zu keinen Veränderungen der Anzahl zirkulierender hämatopoetischer Stammzellen sowie endothelialer Vorläuferzellen führte. Interessanterweise konnte in dieser Arbeit erneut ein altersabhängiger Unterschied sowohl in der Anzahl endothelialer Progenitorzellen als auch hämatopoetischer Stammzellen gezeigt werden. Das Vorhandensein einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung scheint daher eine wichtige Bedingung zur Modulation der EPC zu sein [30].

■ Potenzial körperlicher Aktivität zur Prävention der Progression einer KHK

Im Gegensatz zu den ubiquitär angewendeten perkutanen Interventionen, die ausschließlich die der klinischen Symptomatik zugeordnete Läsion behandeln, sind die Effekte körperlicher Aktivität im gesamten Herz-Kreislauf-System präsent. In frühen Untersuchungen hat sich die Endothelfunktion als ein herausragender Surrogatparameter für die Prognose kardiovaskulärer Ereignisse gezeigt. In Arbeiten von Schächinger und Kollegen sowie Perticone et al. war eine normale Endothelfunktion mit einem signifikant erniedrigten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert [1, 2]. Von einer Implementierung in die klinische Praxis bleibt die Erfassung der Endothelfunktion jedoch entfernt, da zum einen die Methode der koronaren Endothelfunktionsmessung zu invasiv und in großen Populationen nicht sinnvoll durchführbar ist, und zum anderen die nicht-invasive Messung der peripheren Endothelfunktion nicht eindeutig als Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse geeignet zu sein scheint [31]. Zudem existieren momentan verschiedenste Methoden zur Messung der peripheren Endothelfunktion. Neben der sonographisch gestützten Untersuchung wird seit wenigen Jahren auch die der

Plethysmographie ähnlichen Pulswellenanalyse peripherer Arterien angewandt. Klare Standards zur nicht-invasiven Endothelfunktionsmessung existieren zum jetzigen Zeitpunkt jedoch nicht.

Die Verbesserung der Funktionseigenschaften des vaskulären Endothels zum Beispiel auf dem Wege körperlichen Trainings hat jedoch im Gegensatz zur katheterinterventionellen Behandlung stabiler atherosklerotischer Erkrankungen einen direkten prognostischen Nutzen im Sinne einer Kausalintervention (Abb. 3). Dies wird weiterhin durch eine prospektiv randomisierte Studie unterstützt, die perkutane Koronarinterventionen und ein kontrolliertes körperliches Ausdauertraining bei Patienten mit stabiler KHK direkt miteinander vergleicht. Hier zeigte sich eine signifikante Überlegenheit des körperlichen Trainings hinsichtlich der kardiovaskulären Leistungsfähigkeit, des ereignisfreien Überlebens sowie der Kosteneffektivität gegenüber der katheterinterventionellen Behandlung [32]. Eine leitliniengerechte medikamentöse Therapie mit Aspirin, gegebenenfalls Clopidogrel sowie ACE-Hemmern/AT-I-Blockern, Betablockade und Statinen soll durch körperliche Aktivität jedoch nicht ersetzt, sondern ergänzt werden [33].

■ Schlussfolgerung

Eine Reduktion der endothelabhängigen Dilatation von Gefäßen ist sowohl bei manifesten kardiovaskulären Erkrankungen als auch bei physiologischen Alterungsvorgängen zu finden. Dieser liegen neben einer verminderten Aktivität der endothelialen NO-Synthase auch eine erhöhte Last an oxidativem Stress sowie eine verminderte endogene Regenerationsfähigkeit durch endotheliale Vorläuferzellen zugrunde.

Körperliches Training scheint nach aktueller Studienlage jedoch die Möglichkeit zu besitzen, sowohl auf molekularer als auch auf zellulärer Ebene eine Verbesserung der Endothelfunktion herbeizuführen (Abb. 3). Da die Integrität des vaskulären Endothels für die Progression atherosklerotischer Erkrankung von großer Bedeutung zu sein scheint, könnte körperliches Training die Prognose von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen verbessern und deren Entstehung im zunehmenden Alter verzögern.

Literatur:

- Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1899–906.
- Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A, Ferraro A, Chello M, Matorroberto P, Verdecchia P, Schillaci G. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104: 191–6.
- Dimmeler S, Zeiher AM. Exercise and cardiovascular health: get active to “AKTivate” your endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2003; 107: 3118–20.
- Fleming I, Busse R. Molecular mechanisms involved in the regulation of the endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284: R1–R12.
- Wassmann S, Wassmann K, Nickenig G. Modulation of oxidant and antioxidant enzyme expression and function in vascular cells. *Hypertension* 2004; 44: 381–6.
- Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, Schoene N, Schuler G. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 454–60.
- Adams V, Linke A, Kränkel N, Erbs S, Gielen S, Möbius-Winkler S, Gummert JF, Mohr FW, Schuler G, Hambrecht R. Impact of regular physical activity on the NAD(P)H oxidase and angiotensin receptor system in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2005; 111: 555–62.
- Erbs S, Baither Y, Linke A, Adams V, Shu Y, Lenk K, Gielen S, Dilz R, Schuler G, Hambrecht R. Promoter but not exon 7 polymorphism of endothelial nitric oxide synthase affects training-induced correction of endothelial dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1814–9.
- Nagai Y, Metter EJ, Earley CJ, Kemper MK, Becker LC, Lakatta EG, Fleg JL. Increased carotid artery intimal-medial thickness in asymptomatic older subjects with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1998; 98: 1504–9.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield JE. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 471–6.
- Minamino T, Miyauchi H, Yoshida T, Ishida Y, Yoshida H, Komuro I. Endothelial cell senescence in human atherosclerosis: role of telomere in endothelial dysfunction. *Circulation* 2002; 105: 1541–4.
- Woodman CR, Price EM, Laughlin MH. Aging induces muscle-specific impairment of endothelium-dependent dilation in skeletal muscle feed arteries. *J Appl Physiol* 2002; 93: 1685–90.
- Griendling KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury. Part I: Basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation* 2003; 108: 1912–6.
- Spiekermann S, Landmesser U, Dikalov S, Bredt M, Gamez G, Tatge H, Reepschläger N, Hornig B, Drexler H, Harrison DG. Electron spin resonance characterization of vascular xanthine and NAD(P)H oxidase activity in patients with coronary artery disease: relation to endothelium-dependent vasodilation. *Circulation* 2003; 107: 1383–9.
- Landmesser U, Dikalov S, Price SR, McCann L, Fukui T, Holland SM, Mitch WE, Harrison DG. Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension. *J Clin Invest* 2003; 111: 1201–9.
- Landmesser U, Merten R, Spiekermann S, Büttner K, Drexler H, Hornig B. Vascular extracellular superoxide dismutase activity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 101: 2264–70.
- Csiszar A, Ungvari Z, Edwards JG, Kaminski P, Wolin MS, Koller A, Kaley G. Aging-induced phenotypic changes and oxidative stress impair coronary arteriolar function. *Circ Res* 2002; 90: 1159–66.
- Asahara T, Masuda H, Takahashi T, Kalka C, Pastore C, Silver M, Kearne M, Magner M, Isner JM. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ Res* 1999; 85: 221–8.
- Crosby JR, Kaminski WE, Schattman G, Martin PJ, Raines EW, Seifert RA, Bowen-Pope DF. Endothelial cells of hematopoietic origin make a significant contribution to adult blood vessel formation. *Circ Res* 2000; 87: 728–30.
- Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Wacławiw MA, Quyyumi AA, Finkel T. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003; 348: 593–600.
- Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, Adler K, Urbich C, Martin H, Zeiher AM, Dimmeler S. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res* 2001; 89: e1–e7.
- Werner N, Wassmann S, Ahlers P. Circulating CD31+/annexin V+ apoptotic microparticles correlate with coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 112–6.
- DeSouza CA, Shapiro LF, Clevenger CM, Dineno FA, Monahan KD, Tanaka H, Seals DR. Regular aerobic exercise prevents and restores the age-related decline in endothelium-dependent vasodilation. *Circulation* 2000; 102: 1351–7.
- Hambrecht R, Adams V, Erbs S, Linke A, Kränkel N, Shu Y, Baither Y, Gielen S, Thiele H, Gummert JF, Mohr FW, Schuler G. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2003; 107: 3152–8.
- Bruckdorfer KR. Antioxidants and CVD. *Proc Nutr Soc* 2008; 67: 214–22.
- Laufs U, Werner N, Link A, et al. Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. *Circulation* 2004; 109: 220–6.
- Sandri M, Adams V, Gielen S, Linke A, Lenk K, Kränkel N, Lenz D, Erbs S, Scheinert D, Mohr FW, Schuler G, Hambrecht R. Effects of exercise and ischemia on mobilization and functional activation of blood-derived progenitor cells in patients with ischemic syndromes: results of 3 randomized studies. *Circulation* 2005; 111: 3391–9.
- Steiner S, Niessner A, Ziegler S, Richter B, Seidinger D, Pleiner J, Penka M, Wolz M, Huber K, Wojta J, Minar E, Kopp CW. Endurance training increases the number of endothelial progenitor cells in patients with cardiovascular risk and coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2005; 181: 305–10.
- Hoetzer GL, Van Guilder GP, Irmiger HM, Keith RS, Stauffer BL, DeSouza CA. Aging, exercise, and endothelial progenitor cell clonogenic and migratory capacity in men. *J Appl Physiol* 2007; 102: 847–52.
- Hijssen DH, Vos JB, Verseyden C, van Zonneveld AJ, Smits P, Sweep FC, Hopman MT, de Boer HC. Haematopoietic stem cells and endothelial progenitor cells in healthy men: effect of aging and training. *Aging Cell* 2006; 5: 495–503.
- Frick M, Suessenbacher A, Alber HF, Dichtl W, Ulmer H, Pachinger O, Weidinger F. Prognostic value of brachial artery endothelial function and wall thickness. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1006–10.
- Hambrecht R, Walthert C, Möbius-Winkler S, Gielen S, Linke A, Conradi K, Erbs S, Kluge R, Kendziorra K, Sabri O, Sick P, Schuler G. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation* 2004; 109: 1371–8.
- Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, Grundy SM, Hiratzka L, Jones D, Krumholz HM, Mosca L, Pasternak R, Pearson T, Pfeffer MA, Taubert KA; AHA/ACC/National Heart, Lung, and Blood Institute. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006; 113: 2363–72.

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