

Martina B. Britten, Andreas M. Zeiher, Volker Schächinger

## Endothelfunktion und körperliche Aktivität

### *Endothelial function and exercise*

Medizinische Klinik IV/Kardiologie, J.W. Goethe Universität Frankfurt

#### Zusammenfassung

Blutgefäße sind nicht nur starre Röhren, sondern unterliegen einem differenzierten Regulationsmechanismus, der größtenteils vom Endothel, einer einzelligen Zellschicht, die die Gefäßwand auskleidet, gesteuert wird. Dieses kontrolliert den Vasomotonus und damit die myokardiale Durchblutung, außerdem steuert es Gefäßproliferationsprozesse und die lokale Hämostase. Eine Störung der Endothel-vermittelten koronaren Tonusregulation ist ein surrogater Marker für die Progression der Atherosklerose und medikamentöse Strategien, welche die Endothelfunktion verbessern, gehen mit einer verbesserten kardiovaskulären Prognose einher. Sportliche Betätigung ist eine physiologische Möglichkeit, das Endothel mechanisch zu stimulieren. Durch regelmäßige körperliche Belastung wird die Endothel-abhängige Tonusregulation verbessert, dies gilt insbesondere für Patienten, bei denen die endotheliale Regulation aufgrund von Risikofaktoren eingeschränkt ist. Dabei reicht oft schon geringe, jedoch regelmäßige Betätigung aus. Eine höhere Trainingsintensität hat jedoch auch einen stärkeren Effekt. Es ist naheliegend zu spekulieren, dass der Überlebensvorteil, der in Folge körperlicher Aktivität in vielen klinischen und epidemiologischen Studien nachgewiesen werden konnte, auch auf eine Verbesserung der Endothelfunktion zurückzuführen ist.

**Schlüsselwörter:** Koronare Herzerkrankung - Endothelfunktion - NO - Sport

#### Einleitung

In vielen klinischen und epidemiologischen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass körperliche Aktivität mit einer Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität einhergeht (17; 23; 31; 34). Auch nach bereits stattgehabtem Myokardinfarkt zeigt sich ein positiver Effekt von regelmäßigem aeroben Training auf das weitere Überleben, wobei jedoch lediglich ein dauerhaftes Training auch dauerhaft die Prognose der Patienten verbessert (10).

Dieser protektive Effekt körperlicher Aktivität wird zum einen dem direkten Einfluss auf die klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren zugeschrieben. So wirkt sich körperliche Aktivität nicht nur permissiv auf die LDL-Reduktion im Rahmen von cholesterinarmen Diäten aus (41), sondern kann auch einen Anstieg des HDL-Anteils unter moderatem Training mit einem durchschnittlichem Kalorienverbrauch von ca. 1200-1600 kcal pro Woche bewirken (21). Weiterhin hat

#### Summary

In the last decade it has been recognised that vessels are not only stiff tubes, but are subject to complex regulating processes controlled by the vascular endothelium. The endothelium plays a major role for local vasomotion, hemostasis, inflammation and proliferation processes in the vessel wall, and thus exerts strong antiatherosclerotic effects.

Thus, endothelial dysfunction, such as blunted vasodilation in response to endothelial stimuli in patients with cardiovascular risk factors, is a surrogate marker for the atherogenic stress imposed on the vascular wall probably leading to progression of the disease. Pharmacological strategies improving endothelial dysfunction such as ACE-inhibitors or statins also go along with an improved cardiovascular prognosis. However, physical activity has been shown to be a physiologically important tool to improve endothelial dysfunction by mechanical stimulation of the endothelium. Especially, as already low grade regular physical activity is sufficient to establish an effect on endothelial vasomotor function. It is intriguing to speculate that the survival benefit resulting from physical activity, which was demonstrated in several clinical and epidemiological studies, is at least in part explained by the positive effect of exercise on endothelial vasodilator function. However, the effect of regular exercise on mortality seems to be dose-dependent. The more intensive the aerobic training is, the more benefit is to be expected.

**Key words:** coronary artery disease-endothelium-exercise-NO

regelmäßige körperliche Bewegung einen günstigen Einfluss auf die Blutdruckregulation, die autonome kardiale Funktion, Störungen der Glukosetoleranz, sowie das Hämostasesystem (27). Vor allem, wenn kardiovaskuläre Risikofaktoren vorliegen, verbessert regelmäßiges aerobes Training daher die Prognose. So profitieren vor allem hypertensive Patienten von regelmäßiger körperlicher Aktivität (12). Neben diesem Einfluss auf kardiovaskuläre Risikofaktoren übt körperliches Training jedoch zusätzlich auch einen direkten Einfluss auf die Gefäßwandbiologie aus, d.h. es beeinflusst die Regulation der Vasodilatation, aber auch Proliferations- und Inflammationsvorgänge in der Gefäßwand und somit das Entstehen atherosklerotischer Veränderungen. Bei der Vermittlung dieser Effekte kommt dem Endothel, einer einzelligen Schicht, die die Gefäßwände tapetenartig auskleidet, eine zentrale Rolle zu.

Blutgefäße sind keine starren Röhren, sondern unterliegen differenzierten Regulationsmechanismen, die größten-

teils vom Endothel ausgehen. Schon 1961 wiesen autoptische Befunde bei einem berühmten Marathonläufer darauf hin, daß regelmäßiges Training die Struktur der Gefäße verändert. Die Kaliber seiner Koronararterien waren autoptisch ca. 2-3 mal größer als üblicherweise in der durchschnittlichen Bevölkerung (9). Weiterhin wurde bei körperlich sehr aktiven Stammesmännern der Masai, die an nicht kardiovaskulären Erkrankungen gestorben waren und klinisch keinen Anhalt für eine koronare Herzerkrankung hatten, ebensoviel atherosklerotische Veränderungen der Koronararterien beobachtet, wie bei Autopsien in Ländern der westlichen Industrie, jedoch fanden sich erstaunlicherweise aufgrund größerer Gefäßkaliber keine hämodynamisch relevanten Stenosen (30). Auch experimentelle Untersuchungen an Hunden zeigten diesen positiven Zusammenhang zwischen Gefäßdiameter und Training auf (47).

Heute kennt man den Mechanismus, der für die in früheren Jahren erhobenen Beobachtungen verantwortlich ist, bei dem das Endothel eine wichtige Rolle spielt.

## Endothelfunktion

Das Endothel besteht aus einer einlagigen Zellschicht und bildet die Grenze zwischen Gefäßlumen und Gefäßwand. Hier vermittelt es wichtige Regulationsvorgänge. So steuert es den Vasotonus der Gefäße, der von Prostacyclin, Endothelin (28) und vor allem über den Botenstoff Stickstoffmonoxid (NO) reguliert wird. Bei erhöhtem myokardialen Sauerstoffbedarf, wie z.B. bei Sympathikusaktivierung, stimulieren Katecholamine Rezeptoren am Endothel, welches dann Stickstoffmonoxid bildet. Dieses wird nach abluminal sezerniert und bewirkt eine Relaxation der glatten Muskelzellen und damit eine Vasodilatation (4).

Ein im Alltag sehr wichtiger Freisetzungsmechanismus wird jedoch über die mechanische Stimulation des Endothels durch das vorbeifließende Blut vermittelt (Abb. 1). Das Endothel wirkt in diesem Falle als Mechanotransduktor, welcher die durch den Blutstrom auf das Endothel einwirkenden Scherkräfte in chemische Stimuli, wie z.B. die Bildung von NO umwandelt (Abb. 1). Eine solche mechanische Stimulation des Endothels wird bei ansteigendem Blutfluss und damit bei jeder körperlichen Belastung induziert, wodurch die endotheliale NO Aktivität gesteigert wird (39). Dieser Endothel-vermittelte, NO-abhängige Mechanismus spielt auch eine wichtige Rolle bei der metabolischen Vasodilatation, bei der der Blutfluss gesteigert wird, um dem erhöhten metabolischen Bedarf an Sauerstoff- und Energiesubstraten durch das erhöhte Herzzeitvolumen z.B. bei körperlicher Belastung gerecht zu werden. Nachdem infolge des metabolischen Stimulus die kleinsten Arteriolen (30-60 µm) initial dilatieren, werden die vorgeschalteten großen Widerstandsgefäße (120-150 µm) über einen Endothel-abhängigen, Fluss-vermittelten Mechanismus weitgestellt. Diese Endothel-vermittelte Dilatation der Widerstandsgefäße ist zur adäquaten Blutflusssteigerung essentiell (6). Eine flussabhängige Dilatation findet jedoch auch an den koronaren Leitungsgefäßen statt. Zusätzlich zur vasodilatierenden Wirkung beeinflusst NO

Hämostaseparameter positiv, wirkt antiproliferativ, hemmt die Leukozytenmigration und wirkt somit den atherogenen Inflamationsprozessen in der Gefäßwand entgegen (48) (Abb. 1) (44).

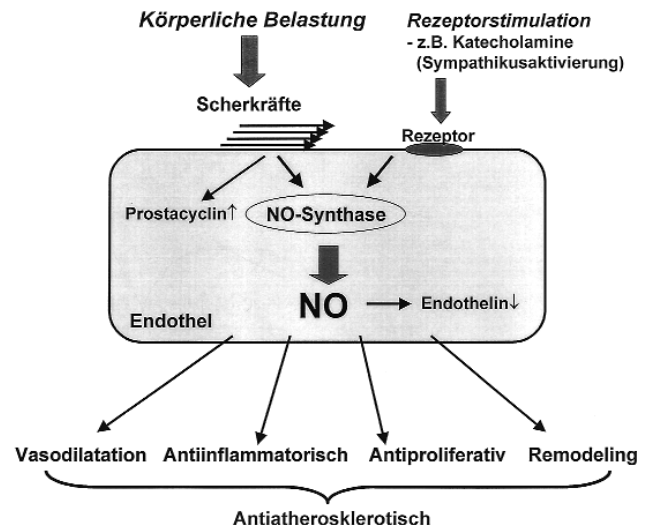


Abbildung 1: Flussabhängige und rezeptorabhängige Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO): NO wird im Endothel entweder durch Scherkräfte des vorbeifließenden Blutes oder rezeptorvermittelt (z.B. durch Katecholamine) freigesetzt und nach abluminal sezerniert. Es inhibiert die Freisetzung von Endothelin. Weiterhin wird Prostacyclin durch Scherkräfte freigesetzt. Insgesamt nimmt NO Einfluss auf vielfältige antiatherosklerotischen Vorgänge in der Gefäßwand.

Die durch die Scherkräfte vermittelten zunächst funktionellen Effekte auf den Gefäßtonus können damit gleichzeitig – auf längere Sicht – strukturelle Veränderungen bewirken.

Eine der wichtigen strukturellen Veränderungen ist die kompensatorische Zunahme der Gefäßgröße mit wachsendem atherosklerotischen Plaque, welche dazu führt, dass das Gefäßlumen im Frühstadium der Atherosklerose noch nicht reduziert ist. Dieser adaptive Prozess, welcher nach dem Erstbeschreiber „Glagov-Remodeling“ (15) genannt wird, ist Folge der durch den wachsenden Plaque veränderten lokalen Hämodynamik. Experimentelle Daten weisen darauf hin, dass dieses „Remodeling“ von der Integrität des Endothels abhängt: So zeigt sich an Carotiden von Kaninchen nach operativer Anlage einer AV-Fistel, die mit erhöhten Flussvolumina und somit Scherkräften verbunden ist, in diesem Bereich ein deutlicher Lumenzuwachs der Gefäße sowie ein hiermit einhergehendes „Remodeling“ der glatten Muskelschicht (46). Daß dieser Umbau durch das Endothel vermittelt wird, zeigten *Langille et al.* (24): Nach Entfernung des Endothels war das Fluss-induzierte Remodeling aufgehoben. Dabei ist insbesondere das vom Endothel gebildete Stickstoffmonoxid für den Gefäßwandumbau verantwortlich (35). Weitere experimentelle Untersuchungen ergaben, dass das Remodeling von Gefäßen aufgehoben ist, wenn die NO-Bildung pharmakologisch gehemmt wird (46). Das heißt, das durch die erhöhten Scherkräfte am Endothel freigesetzte NO hat einen wesentlichen Anteil an dem beobachteten positiven Remodeling der Gefäße. Zusätzlich wird die Freisetzung von weiteren parakrinen Faktoren, wie PDGF-beta, TGF-be-

ta, Prostacyclin und Endothelin-1 moduliert. Diesen wird ebenfalls ein Einfluss auf die Umbauvorgänge der Gefäßwand zugeschrieben (33).

Auf die antiatherosklerotische Wirkung der endothelialen Stimulation durch den Blutfluss weisen auch klinische Befunde hin: *Gnasso et al.* (16) zeigten, dass die Intimadicke der Carotiden beim Menschen eng mit den vorliegenden Scherkräften korrelieren, d.h. je weniger laminare Scherkräfte in den unterschiedlichen Abschnitten der Carotis communis nachweisbar waren, um so ausgeprägter war sonographisch eine Verdickung der Intima nachweisbar. Bei Einschränkung der laminaren Scherkräfte, wie sie zum Beispiel an Gefäßgabelungen mit Gebieten turbulenten Flusses auftreten, finden sich dementsprechend vermehrt atherosklerotische Veränderungen (22).

## Störungen der endothel-abhängigen Vasodilatation

Unter bestimmten Bedingungen kommt es zu Störungen dieses endothelabhängigen, protektiven Mechanismus. So ist schon bei leichten atherosklerotischen Veränderungen, die flussabhängige Vasodilatation von Epikardarterien reduziert (8). Aber auch in Koronararterien ohne Hinweis auf Atherosklerose ist die flussabhängige Vasodilatation eingeschränkt, wenn allein kardiovaskuläre Risikofaktoren vorliegen (5). Dies ist zum großen Teil auf einen erhöhten endothelialen oxidativen Stress zurückzuführen. Oxidativer Stress entsteht bei Bildung sehr reaktionsfähiger Sauerstoffradikale, wie sie z.B. im Rahmen einer Hypercholesterinämie vermehrt vorliegen können (37). Radikale, wie z.B. das Superoxidanion  $O_2^-$ , reagieren sehr rasch mit NO und reduzieren somit seine Bioverfügbarkeit. Dies mindert die vasomotorische NO-vermittelte Endothelfunktion.

Auch bei hypertensiven Patienten ohne weitere Risikofaktoren und ohne angiographischen Nachweis einer KHK (3), sowie bei Rauchern (49) besteht eine deutliche Einschränkung der Fluss-getriggerten epikardialen Dilatation. Eine eingeschränkte Endothel-abhängige Vasodilatationsfähigkeit spiegelt im wesentlichen die reduzierte Bioverfügbarkeit des atheroprotektiven NO in der Gefäßwand wider. Die Messung der endothelabhängigen Vasodilatation reflektiert folglich die Integrität des vaskulären Milieus. Neue Untersuchungen deuten darauf hin, dass eine reduzierte Endothel-abhängige Dilatationsfähigkeit tatsächlich ein surrogater Marker für die Progression der Atherosklerose und das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse ist (36).

Aus prognostischer Sicht erscheint es durchaus sinnvoll, die Endothelfunktion zu verbessern. Dies wird durch Untersuchungen unterstützt, die gezeigt haben, dass sich eine medikamentöse Verbesserung der Endothelfunktion wie sie durch ACE-Hemmer (29; 38) und Statine (2); erreicht werden kann, gleichzeitig günstig auf die Prognose auswirkt (40; 42; 43)

## Verbesserung der Endothelfunktion durch Sport

Ein weiterer wichtiger Ansatzpunkt, die Endothelfunktion zu verbessern, insbesondere die endotheliale Freisetzung des atheroprotektiven NO und anderer Mediatoren, die Fluss-vermittelt freigesetzt werden, zu verstärken, wäre aber auch, die Scherkräfte im Gefäß zu erhöhen. Und dies gelingt zum Beispiel durch Sport oder gesteigerte körperliche Aktivität. Hier kommt es durch Steigerung des Herzzeitvolumens zum Anstieg des Blutflusses und somit der Scherkräfte am Endothel.

Tatsächlich gibt es eine Vielzahl von Untersuchungen am Menschen, die gezeigt haben, dass die funktionelle Integrität der Gefäße durch körperliches Training verbessert wird. Sowohl die an den Koronararterien, als auch an peripheren Arterien messbare vasodilatorische Regulationsfunktion des Endothels kann durch körperliches Training verbessert werden.

So untersuchten *Clarkson et al.* (7) die Endothelfunktion bei im Mittel 20-jährigen gesunden Rekruten, die einer standardisierten 10-wöchigen Trainingseinheit zugeführt wurden, während der sie täglich drei Meilen laufen, sowie Kraft- und Ausdauerübungen des Oberkörpers durchführen mussten. Selbst in diesem Kollektiv mit gesunden Probanden verbesserte sich die endothelabhängige Gefäßreaktivität, gemessen anhand der flussabhängigen Vasodilatation der A. brachialis, nach Abschluss der vorgesehenen Übungseinheit. Ein solcher positiver Effekt entsteht aber nicht nur bei gesunden Probanden, sondern insbesondere auch bei Patienten, die koronare Risikofaktoren aufweisen. *Higashi et al.* (20) wiesen bei 10 hypertensiven Patienten, die 12 Wochen lang 5-7 mal wöchentlich für jeweils 30 Minuten ein rasches Gehtraining durchführten, eine Verbesserung der Endothel-abhängigen Blutflusssteigerung am Unterarm im Vergleich mit einem untrainierten hypertensiven Kontrollkollektiv nach. Dies ist insbesondere von klinischer Bedeutung, da in der gleichen Untersuchung die hypertensiven Patienten verglichen mit den normotensiven Patienten eine eingeschränkte Blutflusssteigerung aufwiesen (20). Schließlich wurde erst kürzlich bei Patienten mit nachgewiesener koronarer Herzerkrankung eine deutliche Verbesserung der Endothelfunktion, sowohl der Epikardarterien, als auch der koronaren Mikrozirkulation, nach einer 4-wöchigen Trainingsphase nachgewiesen (19).

Ein signifikant positiver Effekt auf die endotheliale Blutflussregulation des Unterarms besteht auch bei hypercholesterinämischen Patienten (26), die 4 Wochen lang einem Fahrradergometertraining mit drei 30 minütigen Trainingseinheiten pro Woche, in denen 65% der maximalen Sauerstoffaufnahme erreicht wurde, unterzogen wurden (26).

Diese Befunde wurden kürzlich auch auf eine andere Ursache der Endotheldysfunktion, nämlich im Rahmen einer Herzinsuffizienz, ausgedehnt. 20 männliche Patienten mit einer reduzierten linksventrikulären Funktion führten in einer Studie von *Hambrecht et al.* (18) ein standardisiertes tägliches Ergometertraining durch und wurden vor und nach dieser 6-monatigen Trainingsphase einer Funktionstestung im Bereich

der Femoralarterie unterzogen. In der körperlich aktiven Gruppe wurde, im Gegensatz zu einem Kontroll-Kollektiv ohne Training, nach 6 Monaten eine deutliche Verbesserung der endothelabhängigen Blutflussregulation nachgewiesen. Mit dieser Verbesserung ging ein Anstieg der maximalen Sauerstoffaufnahme und somit der Trainingskapazität einher (18).

Somit beeinflusst körperliche Aktivität die funktionelle Integrität des Endothels, die die integrierte Endstrecke aller gefäßschädigenden Einflüsse widerspiegelt, positiv. Mit der Verbesserung dieser funktionellen, vor allem durch NO vermittelten Regulationsmechanismen ist, wie zuvor beschrieben, aber auch ein antiatherosklerotischer Effekt verbunden, welcher sich günstig auf die Prognose auswirken könnte.

Diese Hypothese ist vereinbar mit den großen Präventionsstudien, welche eine Verbesserung der Prognose durch sportliche Betätigung nachgewiesen haben (10; 12; 13).

## Kardiovaskuläre Prävention durch Sport

Entsprechend kann man im Hinblick auf die protektive Wirkung von körperlicher Aktivität auf die Endothelfunktion die Empfehlungen, die aus den Präventionsstudien hervorgehen, sicher bekräftigen. Es besteht eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen körperlicher Aktivität und Prognose. Das heißt, je ausgedehnter die körperliche Aktivität ist, desto besser ist die Prognose (17). Es kann allerdings auch schon mit wiederholt durchgeführten Übungen geringer Intensität ein deutlicher Vorteil bezüglich Morbidität und Mortalität erreicht werden, was sicher den einen oder anderen Patienten, der dem Sport im engeren Sinne abgeneigt ist ermutigen soll, sich zum Beispiel durch Spaziergänge zu trainieren (17). So halbiert sich bei Rentnern, die täglich eine Gehstrecke von mehr als ca. 3,2 km absolvieren, die Mortalität verglichen mit Rentnern, die weniger als 1,6 km am Tag spazieren gehen. Andererseits errechnet sich eine lineare Beziehung zwischen Gehstrecke und Überlebensvorteil: die Mortalität ließe sich demnach pro täglich gelaufener Meile (1,6 km) um ca. 19% senken (17; 31). Bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankung sollten jedoch Maximalbelastungen vermieden werden, da hierdurch passager das Myokardinfarkt-Risiko beträchtlich ansteigt (32). Dies geschieht möglicherweise durch Triggerung von Rupturen atherosklerotischer Plaques, die schließlich zum Myokardinfarkt führen. Durch regelmäßige körperliche Aktivität wird über einen langen Zeitraum betrachtet das Risiko jedoch nicht nur ausgeglichen, sondern deutlich reduziert.

Entsprechend wird von der American Heart Association (AHA) auch zur Sekundärprävention nach stattgehabtem Infarkt oder Bypassoperation eine kontrollierte Art der Bewegungswiederaufnahme empfohlen, die symptomorientiert sein sollte und zu Beginn unter Anleitung und ärztlicher Überwachung stattfinden sollte (13). Es kann aber nur dauerhaftes Training, auch außerhalb der ersten Rehabilitationszeit, dauerhaft die Prognose verbessern (10).

In der Primärprävention ist es sicherlich günstig, schon in der Kindheit beginnend, regelmäßig körperlich aktiv zu sein (13). Idealerweise sollte man entweder 30-60 Minuten 4-6 mal pro Woche (14) oder aber 30 Minuten an den meisten Tagen der Woche körperlich aktiv sein (1). Hierbei sollte die Art, Häufigkeit und Anstrengungsgrad der Belastung an die individuelle Situation angepasst sein.

## Literatur

- (1) Physical activity and health. A report of the Surgeon General, U.S. Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention, National Center for chronic Disease Prevention and Health Promotion, The President's Council on Physical Fitness and Sports. 1996.
- (2) Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P: The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 332 (1995) 488-493.
- (3) Antony I, Lerebours G, Nitenberg A: Loss of flow-dependent coronary artery dilatation in patients with hypertension. *Circulation* 91 (1995) 1624-1628.
- (4) Britten MB and Schächinger V: Bedeutung der Endothelfunktion für ischämische Manifestationen der koronaren Atherosklerose. *Herz* 23 (1998) 97-105.
- (5) Britten MB, Zeiher AM, Schächinger V: Clinical importance of coronary endothelial vasodilator dysfunction and therapeutic options. *Journal of Internal Medicine* 245 (1999) 315-327.
- (6) Chilian WM and with contributions from the NHLBI Workshop Participants: Coronary Microcirculation in Health and Disease. Summary of an NHLBI Workshop. *Circulation* 95 (1997) 522-528.
- (7) Clarkson P, Montgomery HE, Mullen MJ, Donald AE, Powe AJ, Bull T, Jubb M, World M, Deanfield JE: Exercise training enhances endothelial function in young men. *J Am Coll Cardiol* 23 (1999) 1379-1385.
- (8) Cox DA, Vita JA, Treasure CB, Fish RD, Alexander RW, Ganz P, Selwyn AP: Atherosclerosis impairs flow-mediated dilation of coronary arteries in humans. *Circulation* 80 (1989) 458-465.
- (9) Currens JH and White PD: Half century of running: clinical, physiologic and autopsy findings in the case of Clarence de Mar, „Mr. Marathoner“. *N Engl J Med* 265 (1961) 988-993.
- (10) Dorn J, Naughton J, Imamura D, Trevisan M, for the NEHDP Project Staff: Results of a multicenter randomized clinical trial of exercise and long-term survival in myocardial infarction patients. The national exercise and heart disease project (NEHDP). *Circulation* 100 (1999) 1764-1769.
- (11) Egashira K, Hirooka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, Inou T, Takeshita A: Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation* 89 (1994) 2519-2524.
- (12) Engström G, Hedblad B, Janzon L: Hypertensive men who exercise regularly have lower rate of cardiovascular mortality. *J Hypertens* 17 (1999) 737-742.
- (13) Fletcher GF: How to implement physical activity in primary and secondary prevention. *Circulation* 96 (1997) 355-357.
- (14) Fletcher GF, Balady G, Blair SN, Blumenthal J, Caspersen C, Chaitman B, et al: Statement on exercise. Benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. A statement for health professionals by the committee on Exercise. *Circulation* 94 (1996) 857-862.
- (15) Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stancunavicius T, Kolettis GJ: Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 316 (1987) 1371-1375.
- (16) Gnasso A, Carallo C, Irace C, Spagnuolo V, De Novara G, Mattioli PL, Pujia A: Association between intima-media thickness and wall shear stress in common carotid arteries in healthy male subjects. *Circulation* 94 (1996) 3257-3262.
- (17) Hakim AA, Petrovitch H, Burchfiel CM, Ross GW, Rodriguez BL, White LR, Yano K, Curb JD, Abbott RD: Effects of walking on mortality among nonsmoking retired men. *N Engl J Med* 338 (1998) 94-99.
- (18) Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, Gielen S, Hamann C, Kaiser R, Yu J, Adams V, Niebauer J, Schuler G: Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 98 (1998) 2709-2715.



- (19) *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* 342 (2000) 454-460.
- (20) *Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, Yoshimizu A, Sasaki N, Matsuura H, Kajiyama G, Oshima T*: Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects. *Circulation* 100 (1999) 1194-1202.
- (21) *Kokkinos PF and Fernhall B*: Physical activity and high density lipoprotein cholesterol levels: what is the relationship? *Sports Med* 28 (1999) 307-314.
- (22) *Ku DN, Giddens DP, Zarins CK, Glagov S*: Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation: positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. *Arteriosclerosis* 5 (1985) 293-302.
- (23) *Lakka TA, Venalainen JM, Rauramara R, Salonen R, Tuomilehto J, Salonen JT*: Relation of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness to the risk of acute myocardial infarction in men. *N Engl J Med* 330 (1994) 1549-1554.
- (24) *Langille BL and O'Donnell F*: Reduction of arterial diameter produced by chronic decrease in blood flow are endothelium-dependent. *Science* 231 (1986) 405-407.
- (25) *Leung WH, Lau CP, Wong CK*: Beneficial effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolaemic patients. *Lancet* 341 (1993) 1496-1500.
- (26) *Lewis TV, Dart AM, Chin-Dustin JP, Kingwell BA*: Exercise training increases basal nitric oxide production from the forearm in hypercholesterolemic patients. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.* 19 (1999) 2782-2787.
- (27) *Löllgen H, Dickhut HH, Dirschedl P*: Serie: Sekundärprävention der koronaren Herzerkrankung. Vorbeugung durch körperliche Bewegung. *Deutsches Ärzteblatt* 95 (1998) A-1531-A-1538
- (28) *Luscher TF and Barton M*: Biology of the endothelium *Clin. Cardiology* 20 (11 Suppl 2) (1997) II-3-10
- (29) *Mancini GB, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG, Wargovich TJ, Mudra H, Lüscher TF, Klibaner MI, Haber HE, Uprichard AC, Pepine CJ, Pitt B*: Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 94 (1996) 258-265.
- (30) *Mann GV, Sperry A, Gray M, Jarashow D*: Atherosclerosis in the Masai. *Am J Epidemiol* 95 (1972) 26-37.
- (31) *Manson JE, Hu FB, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Speizer FE, Hennekens CH*: A prospective Study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 341 (1999) 650-658.
- (32) *Mittleman MA, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Goldberg RJ, Muller JE*: Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion—protection against triggering by regular exertion. *N Engl J Med* 329 (1993) 1677-1683.
- (33) *Niebauer J and Cooke JP*: Cardiovascular effects of exercise: role of endothelial shear stress. *J Am Coll Cardiol* 28 (1996) 1652-1660.
- (34) *Paffenbarger RS, Hyde RT, Wing AL, Lee I-M, Jung DL, Kampert JB*: The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med* 328 (1993) 538-545.
- (35) *Rudic RD, Shesely EG, Nobuyo M, Smithies O, Segal SS, Sessa WC*: Direct evidence for the importance of endothelium-derived nitric oxide in vascular remodeling. *J Clin Invest* 101 (1998) 731-736.
- (36) *Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM*: Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 101 (2000) 1-8
- (37) *Schächinger V and Zeiher AM*: Alterations of coronary blood flow and myocardial perfusion in hypercholesterolemia. *Heart* 76 (1996) 295-298.
- (38) *Schlaifer JD, Wargovick TJ, O'Neill B, Mancini GB, Haber HE, Pitt B, Pepine CJ*, on behalf of the TREND investigators: Effects of quinapril on coronary blood flow in coronary artery disease patients with endothelial dysfunction. *Am J Cardiol* 80 (1997) 1594-1597.
- (39) *Sessa WC, Pritchard K, Seyedi N, Wang J, Hintze TH*: Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circ Res* 74 (1994) 349-353.
- (40) *Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group*: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 333 (1995) 1301-1307.
- (41) *Stefanick ML, Mackey S, Sheehan M, Ellsworth N, Haskell WL, Wood PD*: Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *N Engl J Med* 339 (1998) 12-20.
- (42) *The heart outcomes prevention evaluation study investigators*: Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme inhibitor, Ramipril on death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *N Engl J Med* 342 (2000) 145-153.
- (43) *The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group*: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344 (1994) 1383-1389.
- (44) *Traub O and Berk BC*: Laminar Shear Stress, Mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18 (1998) 677-685.
- (45) *Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS, Zhang J, Boccuzzi SJ, Cedarholm JC, Alexander RW*: Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 332 (1995) 481-487.
- (46) *Tronc F, Wassef M, Esposito B, Henrion D, Glagov S, Tedgui A*: Role of NO in flow-induced Remodeling of the Rabbit Common Carotid Artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16 (1996) 1256-1262.
- (47) *Wyatt HL and Mitchell J*: Influences of physical conditioning and deconditioning on coronary vasculature of dogs. *J Appl Physiol* 45 (1978) 619-625.
- (48) *Zeiher AM*: Endothelial vasodilator dysfunction: pathogenetic link to myocardial ischemia or epiphenomenon. *Lancet* 348 (1996) s10-s12
- (49) *Zeiher AM, Schächinger V, Minners J*: Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation* 92 (1995) 1094-1100.

**Anschrift für die Autoren:**

**Dr. Martina Britten**  
**J.W. Goethe Universität Frankfurt**  
**Med. Klinik IV/Kardiologie**  
**Theodor Stern Kai 7**  
**60590 Frankfurt**