

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Aus der Klinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie des Universitären
Herzzentrums Hamburg

Direktor: Prof. Dr. Blankenberg

**Effekte von chirurgisch initiiertem Gewichtsverlust auf die endotheliale
Dysfunktion**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Ronja Franziska Herzog

aus Heidelberg

Hamburg 2013

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 17.02.2014

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. med. Karsten Sydow

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: PD Dr. med. Jens Aberle

Prüfungsausschuss, dritte Gutachterin: PD Dr. rer. nat. Andrea Horst

Inhaltsverzeichnis

1	Arbeitshypothese und Fragestellung	3
2	Einleitung	4
2.1	Arteriosklerose	4
2.1.1	Epidemiologie	4
2.1.2	Pathophysiologie	4
2.1.3	Endotheliale Dysfunktion	5
2.1.4	Rolle von Stickstoffmonoxid	6
2.2	Diagnostik der Endothelfunktion	8
2.2.1	Methoden der Funktionsdiagnostik und flussvermittelte Vasodilatation	8
2.2.2	Klinische Relevanz der flussvermittelten Vasodilatation	11
2.3	Laborchemische Marker für Inflammation und oxidativen Stress	13
2.3.1	Myeloperoxidase	13
2.3.1.1	Das Enzym	13
2.3.1.2	Myeloperoxidase und Arteriosklerose	14
2.3.1.3	Myeloperoxidase bei systemischen Erkrankungen	15
2.3.1.4	Myeloperoxidase und Gewichtsverlust	16
2.3.2	Hochsensitives C-reaktives Protein	16
2.3.3	Interleukin 6	17
2.3.4	Elastase	18
2.3.5	Brain Natriuretic Peptide und N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide	18
2.4	Adipositas	19
2.4.1	Epidemiologie, Klassifikation, Begleiterkrankungen und Therapiestrategie	19
2.4.2	Adipositas und oxidativer Stress	21
2.5	Bariatrische Chirurgie	22
2.5.1	Roux-en-Y-Magenbypass	22
2.5.2	Schlauchmagen (Sleeve)	24
3	Material und Methoden	25
3.1	Material	25
3.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien	25
3.1.2	Studienprotokoll	25
3.1.3	Probenentnahme	26
3.2	Methoden	26
3.2.1	Patientenvorbereitung	26
3.2.2	Messung der flussvermittelten Vasodilatation	27
3.2.3	Messung der flussunabhängigen Vasodilatation	28
3.2.4	Auswertung der Filmsequenzen	28
3.2.5	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay zur Messung von Myeloperoxidase, Elastase und hochsensitivem C-reaktiven Protein	28
3.2.6	Praktisches Vorgehen	29
3.2.7	Statistische Analysen	30

4	Ergebnisse	31
4.1	Veränderungen des Body Mass Index nach bariatrischer Operation	32
4.2	Einfluss des Gewichtsverlusts auf die Endothelfunktion	34
4.3	Beeinflussung der Myeloperoxidase	35
4.4	Beeinflussung des Interleukin 6	36
4.5	Beeinflussung des hochsensitiven C-reaktiven Proteins	37
4.6	Beeinflussung des N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide	38
4.7	Beeinflussung der Blutfettwerte	40
4.8	Beeinflussung der Elastase	42
5	Diskussion	43
5.1	Endotheliale Dysfunktion	43
5.2	Myeloperoxidase und Elastase	44
5.3	Brain Natriuretic Peptide	46
5.3.1	Brain Natriuretic Peptide: Erwartungen dieser Studie	46
5.3.2	Inverse Korrelation zwischen Body Mass Index und Brain Natriuretic Peptide	47
5.3.3	Adipositasparadoxon	48
5.3.4	Wirkung von Medikamenten auf Brain Natriuretic Peptide	50
5.4	Interleukin 6	51
5.5	Hochsensitives C-reaktives Protein	52
5.6	Blutfettwerte	52
5.7	Limitationen der Studie	54
6	Zusammenfassung	56
7	Abkürzungsverzeichnis	57
8	Literaturverzeichnis	61
9	Danksagung	80
10	Lebenslauf	81
	Anhang I: Präsentation der Studie bei Kongressen	82
	Anhang II: Korrelationsanalysen	83
	Eidesstattliche Erklärung	84

1 Arbeitshypothese und Fragestellung

In den vergangenen Jahrzehnten ist in den Industrienationen und in den Schwellenländern der Anteil Übergewichtiger und Menschen mit morbider Adipositas kontinuierlich gestiegen. Dabei ist die morbide Adipositas mit häufig schwerwiegenden Begleiterkrankungen wie beispielsweise arteriellem Hypertonus, Insulinresistenz, Diabetes mellitus Typ 2, Lipidstoffwechselstörungen und Karzinomen assoziiert. Dadurch kommt es nicht nur zu einer Einschränkung der Lebensqualität, sondern ebenfalls zu einer erhöhten Gesamtsterblichkeit (Berrington de et al., 2010).

Studien haben gezeigt, dass überschüssiges Fettgewebe die Endothelfunktion einschränkt (Meyers und Gokce, 2007; Brook, 2006) und in der Folge die Progression der Arteriosklerose begünstigt. Die daran beteiligten Mechanismen sind bislang allerdings nicht ausreichend bekannt.

Das Endothel spielt eine überaus wichtige Rolle in der Regulation des Gefäßtonus, da es vasokonstriktorisch und gerade auch vasodilatatorisch wirksame Substanzen wie Stickstoffmonoxid (NO) freisetzen kann. Kommt es zu einer endothelialen Dysfunktion, dem ersten klinisch diagnostizierbaren Stadium der Arteriosklerose, ist die Bioverfügbarkeit dieser vasodilatatorischen Moleküle vermindert. Für die Regulation der Bioverfügbarkeit von NO spielt unter anderem das Enzym Myeloperoxidase (MPO) insbesondere bei Inflammationszuständen eine bedeutende Rolle.

Für die Erfassung der Endothelfunktion gilt zurzeit die nicht-invasive Messung der flussvermittelten Dilatation (Flow-mediated Dilation, FMD) der Arteria brachialis als Goldstandard. Durch sie können Rückschlüsse auf die NO-Bioverfügbarkeit gezogen werden. In mehreren retrospektiven Studien konnte gezeigt werden, dass ein langsam über Änderung der Ernährungsgewohnheiten erzielter Gewichtsverlust die Endothelfunktion verbessern kann (Weiss und Fontana, 2011; Davis et al., 2007).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es den Zusammenhang zwischen dem Body Mass Index (BMI) und der FMD, sowie dem BMI und der MPO zu untersuchen. Die zugrunde liegende Hypothese ist hierbei, dass das Ausmaß der Gewichtsabnahme mit einer Verbesserung der Endothelfunktion, sprich mit einer Zunahme der FMD, sowie einer Reduktion der MPO korrelieren könnte.

2 Einleitung

2.1 Arteriosklerose

2.1.1 Epidemiologie

In den westlichen Nationen zählen Herz-Kreislauf-Erkrankungen, unter diesen insbesondere die Koronare Herzkrankheit (KHK), heutzutage zu den Haupttodesursachen. In Deutschland erlag im Jahr 2010 laut Statistischem Bundesamt mit 41,1 % fast jeder zweite Gestorbene einer Erkrankung des Kreislaufsystems. Die häufigste Todesursache war die chronische ischämische Herzkrankheit (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2011). Dabei führt wie eingangs bereits erwähnt Adipositas zu einer erhöhten Gesamtsterblichkeit (Berrington de et al., 2010). Die „Global Burden of Disease Study“ der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Weltbank geht davon aus, dass im Jahr 2020 durch Arteriosklerose weltweit die häufigsten Erkrankungen verursacht werden (Murray und Lopez, 1997). Neben dem persönlichen Leiden, subjektiven Beeinträchtigungen, also einer eingeschränkten Lebensqualität der Betroffenen, erklären die kürzere Erwerbsfähigkeit, die Inanspruchnahme des Gesundheitssystems und die dadurch auftretenden Kosten den hohen gesellschaftlichen Stellenwert arteriosklerotischer Erkrankungen.

2.1.2 Pathophysiologie

Bei der Entstehung der Arteriosklerose spielt das Endothel eine entscheidende Rolle. Es hat zusätzlich zu der Barrierefunktion zwischen Gefäßlumen und vaskulärer Media entscheidenden Einfluss bei der Regulation des Gefäßtonus und der Gefäßpermeabilität und wirkt antithrombotisch sowie antiadhäsiv. Überdies ist es bei inflammatorischen Prozessen involviert (Celermajer, 1997). Die einzelnen Funktionen werden durch Freisetzung zahlreicher Mediatoren wie NO, Prostazyklin (PGI₂), von Willebrand-Faktor, Endothelin, Endothelium-derived Hyperpolarizing Factor (EDHF), Angiotensin II, Plasminogen und Fibronektin gesteuert. Wirken nun atherogene Risikofaktoren erster Ordnung wie arterieller Hypertonus, Nikotin, Diabetes mellitus und Fettstoffwechselstörungen oder zweiter Ordnung wie Übergewicht, Bewegungsarmut und Stress, kommt es durch oxidativen Stress auf das Endothel zu dessen Schädigung

und zur endothelialen Dysfunktion (Hozawa et al., 2007). Viele Regulationssysteme und Enzyme spielen beim Fortschreiten der Erkrankung, die häufig bereits im Jugendalter beginnt (Ross, 1993), eine wichtige Rolle.

Zirkulierenden Monozyten kommt dabei ein besonderer Stellenwert zu. Mit Hilfe von ihren eigenen Adhäsionsmolekülen, sowie von Adhärenzmolekülen auf Seiten der Endothelzellen, wandern sie in die subendothelialen Schichten der Gefäße ein und entwickeln sich zu inflammatorischen Makrophagen (Lumeng et al., 2007; Curat et al., 2004). Mit zunehmender Akkumulation von Fetten entstehen aus ihnen Schaumzellen, die sich im histologischen Bild als „fatty-streaks“ präsentieren. Reichern sich Stoffwechselprodukte und nekrotische Zellen an, kommt es zur Rekrutierung von Makrophagen und glatten Gefäßmuskelzellen. Auf diese Weise entstehen intraluminär wachsende Plaques, welche das Gefäß verengen (Libby, 2000). Eine fibröse Kappe wird durch proliferierende, aus der Media wandernde Muskelzellen und Bindegewebe gebildet. Im Laufe der Zeit werden die Plaques zunehmend instabiler (Klein, 2005). Kommt es zur Ruptur einer Plaque, wird thrombogenes Material freigelegt, wodurch eine akute Gefäßthrombose entstehen kann (Ylä-Herttuala et al., 2011; Schettler und Mörl, 1978). Auch vermag verschlepptes Plaquegewebe eine Embolie auszulösen. So kommt es zu schweren Krankheitsbildern wie dem akuten Koronarsyndrom, Myokardinfarkt oder Apoplex, die häufig tödlich enden. Dabei scheinen die endotheliale Funktion und die vaskuläre Reaktivität, also die Möglichkeit des Gefäßes unter physischem oder psychischem Stress mit einer Dilatation oder einer Konstriktion zu reagieren, wichtige Determinanten für das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse zu sein. Dagegen ist das Überleben bei Patienten mit KHK weitgehend unabhängig vom Grad der Stenose des Lumens (Little et al., 1991).

2.1.3 Endotheliale Dysfunktion

Die Arteriosklerose wird, anders als bis vor einigen Jahren angenommen, nicht mehr lediglich als eine Folge einer Cholesterinspeicherkrankheit angesehen. Inzwischen gibt es die Erkenntnis, dass es zu einer komplexen Interaktion zwischen Entzündungszellen, oxidiertem Low Density Lipoprotein (LDL) und der Gefäßwand kommt. So wird die Arteriosklerose heute als chronisch entzündliche und degenerative Erkrankung verstanden, die mit der endothelialen Dysfunktion beginnt (Ross, 1999). Diese ist das

erste klinisch diagnostizierbare Stadium der Arteriosklerose. Lange bevor Zeichen einer Arteriosklerose (Reddy et al., 1994) in der Angiographie oder mittels Ultraschall entdeckt werden können, lässt sich die endotheliale Dysfunktion diagnostizieren. Charakterisiert ist diese durch eine verminderte Bioverfügbarkeit von vasodilatatorischen Mediatoren wie NO und PGI₂, einer gesteigerten Empfindlichkeit gegenüber vasokonstriktorisches Mediatoren wie Angiotensin II und Endothelin oder einer erhöhten Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (Flammer et al., 2012; Butt et al., 2010).

Oxidativer Stress, d.h. die oxidative Schädigung durch reaktive Sauerstoffspezies, spielt sowohl bei der Initiierung als auch bei der Progression der Arteriosklerose eine wichtige Rolle. Dabei gelten eine dysfunktionelle, entkoppelte endotheliale Isoform der NO-Synthase (eNOS), die vaskuläre Nicotinamidadenindinukleotidphosphat-Oxidase (NADPH-Oxidase), MPO, mitochondriale Atmungskettenenzyme, die Cyclooxygenase und die Xanthinoxidase als hauptverantwortliche Enzyme bei der Radikalbildung (Förstermann, 2010). Zusätzlich spielen weitere Faktoren eine Rolle. Asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA), das als kompetitiver Inhibitor und Entkoppler der eNOS wirkt, führt ebenfalls zu einer geringeren Bioverfügbarkeit von NO (Sydow und Münzel, 2003). Entkoppeln in diesem Zusammenhang bedeutet, dass durch Störung der Elektronenübertragung durch die eNOS anstelle von NO vermehrt Superoxidradikale (O₂⁻) gebildet werden. Die Auswirkung der freien Radikale wird verdeutlicht durch die verbesserte endotheliale Funktion nach Zugabe eines Antioxidanz, welches in diesem Fall als Radikalfänger dient. Durch eine hohe orale oder intraarterielle Dosis des Antioxidanz Vitamin C kann eine endotheliale Dysfunktion vorübergehend, wenn auch unvollständig, korrigiert werden (Mah et al., 2011). Dies unterstreicht die wichtige Rolle reaktiver Sauerstoffspezies, wie z.B. Superoxidanionen, als Verursacher einer endothelialen Dysfunktion.

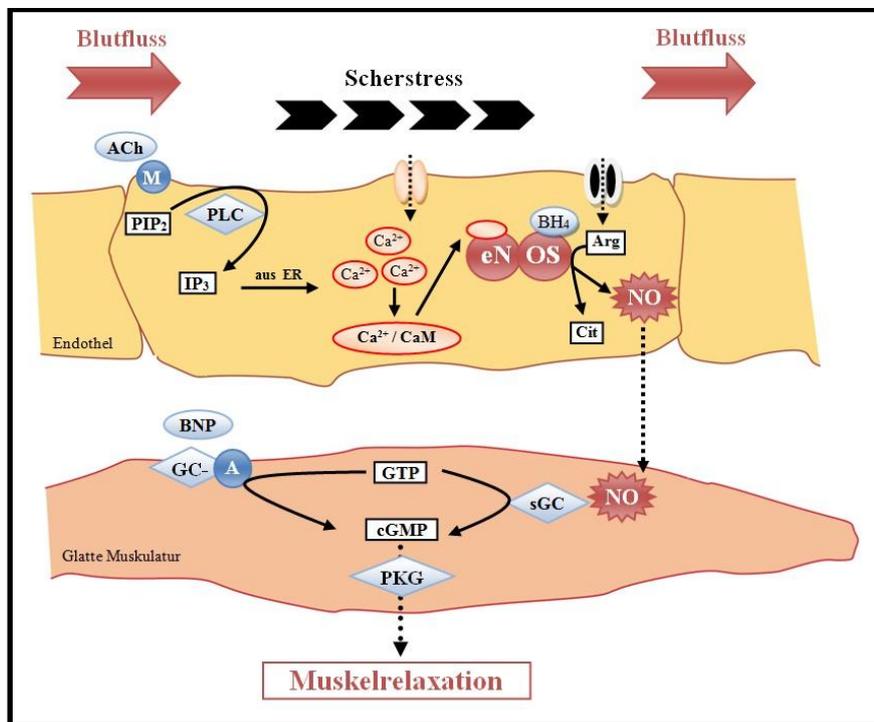
2.1.4 Rolle von Stickstoffmonoxid

Innerhalb der Gruppe oben genannter Mediatoren übernimmt NO als Endothelium-derived Relaxing Factor (EDRF) eine herausragende Rolle, da es an der Steuerung sämtlicher genannter Funktionen beteiligt zu sein scheint. Bei laminarer Schubspannung wird in den Endothelzellen durch die eNOS die Aminosäure L-Arginin zu Citrullin

umgesetzt, wobei NO freigesetzt wird (Bondke et al., 2011). Tetrahydrobiopterin ist als Kofaktor der eNOS mit an der Bildung von NO beteiligt. Durch seine Ladungsneutralität ist es in der Lage, in das Gefäßlumen zu diffundieren, wo es die Thrombozytenaggregation blockiert und dadurch die Freisetzung vasokonstriktiv wirkender Faktoren wie Serotonin oder Thromboxan verhindert. Auf diese Weise wirkt NO relaxierend auf das Gefäß (Toda und Toda, 2011). Darüber hinaus wird NO aus Glyceroltrinitrat freigesetzt und bewirkt über oben genannte Mechanismen eine Dilatation. Weiterhin aktiviert NO nach Diffusion in glatte Gefäßmuskelzellen die lösliche Guanylatzyklase, woraus eine höhere Konzentration des zyklischen Guanosinmonophosphats (cGMP) resultiert. Dieser Second Messenger führt durch Senkung der intrazellulären Calciumkonzentration zur Hemmung der Gefäßkonstriktion, sodass die Gefäßdilatation überwiegt. Auch verhindert NO die Aggregation von Thrombozyten und die Adhäsion von Monozyten und neutrophilen Granulozyten, indem es endotheliale Adhäsionsmoleküle wie Intercellular Adhesion Molecule 1 (ICAM-1) oder Vascular Cell Adhesion Molecule 1 (VCAM-1) herunterreguliert (Chigaev et al., 2011; De Caterina et al., 1995) und die Proliferation glatter Muskelzellen hemmt. Überdies besitzt NO eine antiproliferative, antiinflammatorische Wirkung und gilt dadurch als antiarteriosklerotisch (Gkaliagkousi und Ferro, 2011).

Neben den veränderten Konzentrationen der einzelnen Mediatoren regulieren auch biomechanische Faktoren wie das Strömungsverhalten des Blutflusses die NO-Synthese. So konnte gezeigt werden, dass Scherstress bzw. pulsatile Dehnung die NO-Freisetzung stimulieren (Green et al., 2011; Vanhoutte, 1989). Pharmakologisch wird die eNOS z.B. durch Acetylcholin (ACh), welches an muskarinerge Rezeptoren des Endothels bindet, zur NO-Synthese stimuliert. Werden nun vermehrt freie Radikale gebildet, metabolisieren diese NO, welches seine dilatatorische Funktion nicht mehr wahrnehmen kann. Zum einen wird also die NO-Bioverfügbarkeit vermindert. Zum anderen entsteht bei dieser Reaktion aber auch das hochreaktive Peroxynitrit, welches die eNOS entkoppelt. Als Folge produziert diese Superoxid statt NO (Münzel et al., 2005). Auch werden dadurch die PGI₂-Synthase und die lösliche Guanylatzyklase inhibiert. Aus diesen Mechanismen resultiert ein gesteigerter Gefäßtonus, also die Initiierung der Arteriosklerose. Steht nun weniger metabolisch aktives NO zur Verfügung, kommt es zu einer Steigerung der Aggregation von Thrombozyten, die nun

vermehrt vasokonstriktorische Substanzen freisetzen, einer vermehrten Proliferation von glatten Muskelzellen sowie einer Steigerung der Expression von Adhärenzmolekülen.



Arg = L-Arginin; ACh = Acetylcholin; BH₄ = Tetrahydrobiopterin; BNP = Brain Natriuretic Peptide; Ca²⁺/CaM = Calcium-Calmodulin-Komplex; Cit = L-Citrullin; cGMP = zyklisches Guanosinmonophosphat; eNOS = endotheliale NO-Synthase; ER = endoplasmatisches Retikulum; GC-A = membranständige A-Rezeptor gekoppelte Guanylatzyklase; GMP = Guanosin-5'-Monophosphat; GTP = Guanosin triphosphat; IP₃ = Inositoltriphosphat; M = muskarinerges Rezeptor; PKG = Proteinkinase G; PIP₂ = Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphat; PLC = Phospholipase C; sGC = lösliche (soluble) Guanylatzyklase

Abbildung 1: Auswirkungen der Scherkräfte auf die glatte Muskelzelle, nach Ozkor und Quyyumi (2011)

2.2 Diagnostik der Endothelfunktion

2.2.1 Methoden der Funktionsdiagnostik und flussvermittelte Vasodilatation

Bereits 1997 stellte Celermajer die Hypothese auf, die endotheliale Dysfunktion sei reversibel. Er betrachtete es als wichtigen Schritt, eine geeignete Untersuchungsmethode zu entwickeln, um präsymptomatische Personen zu

identifizieren, die stark gefährdet seien später Arteriosklerose zu entwickeln. Bei dieser Personengruppe könnten dann Präventivmaßnahmen eingeleitet werden. Celermajer forderte eine Methode, die einfach, sicher, reproduzierbar und als Screeningmethode gut anzuwenden sei (Celermajer, 1997). Seitdem wurden verschiedene Methoden zur Messung der endothelialen Funktion entwickelt:

Bei der intrakoronaren Gabe von ACh, bindet ACh an muskarinerge Rezeptoren des Endothels und aktiviert die eNOS (Flammer et al., 2012). Es folgt eine verstärkte NO-Synthese, aus der eine Vasodilatation resultiert. Da aber auch glatte Gefäßmuskelzellen über muskarinerge Rezeptoren verfügen, die, sobald ACh bindet, eine Vasokonstriktion auslösen, entscheidet der Zustand des Endothels darüber, ob sich das Gefäß verengt oder erweitert. Durch Koronarangiographie oder durch Flussdrähte wird die Reaktion quantifiziert.

Die Venenverschlussplethysmographie misst die Volumenänderung des Unterarms nach Infusion von Ach (Flammer et al., 2012). Dieses Verfahren führt immer zur Vasodilatation und einer Flusszunahme, sodass lediglich das Ausmaß der Erweiterung der Unterarmarteriolen Auskunft über die endotheliale Fähigkeit zur Dilatation gibt.

Volumenschwankungen des Fingers im Rahmen einer reaktiven Hyperämie werden bei der peripheren arteriellen Tonometrie (PAT) gemessen (Flammer et al., 2012). Hierbei registriert eine pneumatische Fingersonde die Pulswellenschwankungen. Vorteil dieses Verfahrens ist, dass es keine Intraobserver- oder Interobserver-Variabilität gibt. Außerdem korreliert die mittels PAT ermittelte Endothelfunktion sehr gut mit der intrakoronaren ACh-Gabe.

Als Goldstandard gilt heutzutage die von Celermajer et al. erstmals beschriebene Messung der flussabhängigen Dilatation arterieller Gefäße, zu der es als Antwort auf physiologische oder pharmakologische Stimuli kommt (Flammer et al., 2012; Celermajer et al., 1992). Mittels externer, hochauflösender Ultraschallsonographie wird nicht-invasiv der Gefäßdurchmesser peripherer Arterien gemessen. Anschließend wird der Blutfluss für fünf Minuten unterbrochen, indem eine Blutdruckmanschette deutlich über den systolischen Blutdruckwert aufgepumpt wird. Wird die Luft dann aus der Manschette gelassen, entsteht eine reaktive Hyperämie. Die Scherkräfte, die auf das Endothel wirken, nehmen schlagartig zu, wodurch die eNOS aktiviert und so die endothelabhängige NO-Synthese provoziert wird (Joannides et al., 1995). Um zu

überprüfen, ob eine eingeschränkte NO-Bioverfügbarkeit verantwortlich für eine eingeschränkte Dilatationsfähigkeit ist, wird zusätzlich als Kontrolle die nicht-endothelabhängige Dilatation bestimmt. Durch sublinguale Gabe von Glyceroltrinitrat wird die maximale Dilatationsfähigkeit ermittelt.

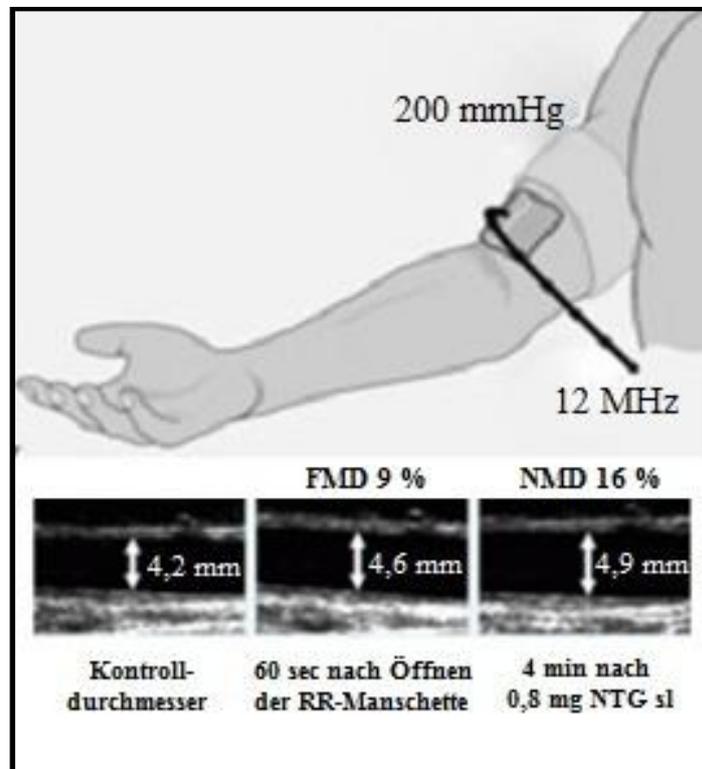


Abbildung 2: Messung der Endothelfunktion, nach Münzel und Gori (2009)

Da gezeigt werden konnte, dass die vasodilatatorische Reaktion auf Scherstress nach Gabe von Inhibitoren der eNOS reduziert wird, ist es gerechtfertigt davon auszugehen, dass dies auf eine verminderte NO-Freisetzung zurückzuführen ist (Joannides et al., 1995). Ergebnisse dieser nicht-invasiven Methode korrelieren mit Ergebnissen der invasiven Messung der koronaren Endothelfunktion sowie dem Schweregrad der Arteriosklerose in Koronararterien (Takase et al., 1998; Joannides et al., 1995).

2.2.2 Klinische Relevanz der flussvermittelten Vasodilatation

Inzwischen ist der diagnostische Wert der FMD-Messung unbestritten. In vielen Studien konnte ein Zusammenhang der gemessenen FMD-Werte, also dem Schweregrad der endothelialen Dysfunktion und dem Vorhandensein kardiovaskulärer Risikofaktoren dargestellt werden. Celermajer et al. zeigten einen dosisabhängigen Zusammenhang bei Zigaretten rauchenden, sonst gesunden Jugendlichen genau wie bei Passivrauchern und der Einschränkung der Endothelfunktion (Celermajer et al., 1996; Celermajer et al., 1993). Sorensen et al. zeigten, dass familiäre Hypercholesterinämie bei Kindern mit endothelialer Dysfunktion assoziiert ist. Die gemessenen LDL-Plasmakonzentrationen korrelierten signifikant mit dem Schweregrad der endothelialen Dysfunktion (Sorensen et al., 1994). Eine endotheliale Dysfunktion, die in peripheren Unterarm- und Koronararterien gemessen wurde, hat prognostische Bedeutung bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren (Yeboah et al., 2007) wie arterieller Hypertonie (Perticone et al., 2001), und dementsprechend mit KHK (Heitzer et al., 2001; Schächinger et al., 2000), Herzinsuffizienz (Heitzer et al., 2005) und peripherer arterieller Verschlusskrankheit (Gokce et al., 2003; Gokce et al., 2002). Jüngste Studien erklären eine eingeschränkte FMD als Surrogatparameter des Risikos für Restenosen von Stents bei Patienten nach perkutaner transluminaler Intervention (Akcakoyun et al., 2008).

Dennoch entwickelt nicht jeder Patient mit einem Risikofaktor eine endotheliale Dysfunktion. Da bei dieser Untersuchungstechnik ein bestehender Schaden gemessen wird, dient diese Methode zum Auffinden von Hochrisikopatienten, sodass im Anschluss evaluiert werden kann, welcher Patient von einer medikamentösen Therapie profitieren wird bzw. welcher Patient gefährdet ist, einen Myokardinfarkt zu erleiden. Dies hilft zukünftige kardiale Ereignisse zu vermeiden (Butt et al., 2010). Durch Quantifizierung einer sich verbessernden Endothelfunktion kann die Motivation geschaffen werden den Lebensstil zu verändern und Medikamente regelmäßig einzunehmen. Dabei ist zu beachten, dass sich die Wirkungen einzelner Risikofaktoren nicht addieren, sondern potenzieren (Heitzer et al., 1996). Dadurch nimmt die Bedeutung der Reduktion jedes einzelnen Faktors einen großen Stellenwert ein. Da Adipositas neben arteriellem Hypertonus, Rauchen und Störungen des Glukosestoffwechsels zu den beeinflussbaren Risikofaktoren zählt, besteht die

begründete Hoffnung, durch effektive Gewichtsreduktion das Gesamtrisiko für die Entstehung einer Arteriosklerose zu reduzieren.

Nicht nur in Bezug auf kardiale Risikofaktoren spielt die FMD eine entscheidende Rolle. Auch bei systemischer Inflammation kommt es zu einer Inhibierung der flussvermittelten Dilatation. Dies konnten zahlreiche Studien belegen (Lockhart et al., 2011; Yoshihisa et al., 2010; Heitzer et al., 2001; Zeiher et al., 1995; McVeigh et al., 1992; Vita et al., 1990). Auch bei entzündlichen Erkrankungen wie systemischem Lupus erythematodes, rheumatoider Arthritis und Morbus Behçet ist eine endotheliale Dysfunktion mittels Ultraschall nachweisbar (Mason, 2003). Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die Plasmakonzentrationen der Inflammationsmarker wie MPO und hochsensitivem C-reaktiven Protein (hsCRP) und Interleukin 6 (IL-6) durch Gewichtsreduktion längerfristig gesenkt werden konnten (Murri et al., 2010; Boesing et al., 2010; Joao et al., 2010; Compher und Badellino, 2008; Forsythe et al., 2008).

Ein längerfristiger Gewichtsverlust verbessert die FMD (Mavri et al., 2011; Bigornia et al., 2010). Es zeigte sich, dass starker, durch bariatrische Chirurgie ausgelöster Gewichtsverlust effektiver ist als moderater, allein durch Diät und sportliche Betätigung hervorgerufener Gewichtsverlust (Sola et al., 2009). Weiterhin werden durch Reduktion des Körpergewichts nicht nur die inflammatorischen Marker gesenkt, sondern ebenfalls die antiinflammatorischen Parameter wie Adiponektin erhöht (Garcia et al., 2008).

Diese Studien verdeutlichen den wichtigen Stellenwert der FMD in der Adipositasforschung. Welche Bedeutung die endotheliale Dysfunktion im Bereich der Primärprävention übernimmt, ist bislang unklar. Die seit 2007 laufende Gutenberg-Gesundheitsstudie wird weitere Erkenntnisse bringen (Schnabel et al., 2011).

2.3 Laborchemische Marker für Inflammation und oxidativen Stress

2.3.1 Myeloperoxidase

2.3.1.1 Das Enzym

MPO ist ein stark kationisches Enzym, welches zu 95 % von neutrophilen Granulozyten aber auch von Makrophagen und Monozyten exprimiert wird. So wurde MPO ebenfalls aus Kupferzellen der Leber (Brown et al., 2001), Mikroglia und Neuronen des Hippocampus isoliert (Green et al., 2004). Ein Gen auf Chromosom 17 (Weil et al., 1987), welches aus 11 Introns und 12 Exons besteht (Yamada et al., 1987), kodiert MPO, ein homodimeres Hämprotein, dessen Monomere jeweils aus einer schweren und einer leichten Untereinheit zusammengesetzt sind. An die schwere Kette ist jeweils ein Hämolekül kovalent gebunden. Insgesamt ist die MPO 150 kDa schwer. Schon bei der Granulozytenreifung im Knochenmark kommt es zur MPO-Synthese, die beendet ist, bevor die Zellen die Blutbahn erreicht haben (Petrides, 1998). Der Synthese folgen mehrere enzymatische Schritte zur Überführung in die aktive Form (Nauseef et al., 1996; Pinnix et al., 1994; Olsen und Little, 1984). Die Speicherung der MPO findet in den azurophilen Granula der neutrophilen Granulozyten statt, von wo aus es bei Degranulation der aktivierten Zellen in das zelleigene Phagosom und den extrazellulären Raum ausgeschüttet wird (Klebanoff, 1970; Hirsch und Cohn, 1960). MPO beeinflusst Leukozyten, glatte Muskelzellen und die Funktion der Endothelzellen.

Heutzutage ist man von der Ansicht, MPO diene durch Generierung von hypochloriger Säure (HClO) und anderer bakterizider Sauerstoffspezies aus Wasserstoffperoxid ausschließlich der angeborenen Immunabwehr, abgekommen. Stattdessen schreibt man ihr ebenfalls eine wichtige Funktion bei der Pathogenese der chronisch vaskulären Inflammation zu. Während einer akuten Entzündungsreaktion in Gefäßen moduliert MPO die NO-Bioverfügbarkeit (Karakas und König, 2012; Eiserich et al., 2002). Kommt es zu einer gesteigerten Aktivierung neutrophiler Granulozyten, wird vermehrt MPO ausgeschüttet, welche aufgrund ihrer stark positiven Ladung an die negativ geladenen Heparansulfat-Glykosaminoglykane der Oberfläche der Endothelzellen bindet. Im Anschluss kommt es zur Transzytose und MPO akkumuliert im subendothelialen Raum der Gefäße. Über Radikalzwischenprodukte katalysiert MPO die Oxidation von NO; es resultiert eine verminderte Bioverfügbarkeit von NO. Zusätzlich wird durch MPO die NO-Synthase gehemmt und

Nicotinamidadeninucleotidphosphat (NADPH), einer ihrer Kofaktoren, reduziert. NO wird verstärkt verbraucht und zudem weniger produziert. Dadurch sind die antiinflammatorischen und die vasodilatatorischen Eigenschaften von NO gemindert (Abu-Soud und Hazen, 2000). Darüber hinaus hilft MPO bei der Rekrutierung polymorphkerniger neutrophiler Granulozyten. Dabei reduziert MPO mit seiner positiven Ladung die Abstoßung zwischen negativ geladenen Endothelzellen und negativ geladener Glykokalix der Granulozyten (Klinke et al., 2011). Durch elektrostatische Wirkung können diese rezeptorvermittelt an die Endothelschicht binden und darüber rollen, bis es schließlich zur Diapedese kommt.

Im Jahr 2006 konnte mittels Messung der FMD gezeigt werden, dass die MPO-Plasmakonzentration als unabhängiger Prädiktor für die endotheliale Dysfunktion herangezogen werden kann (Baldus et al., 2006). 6 Jahre später gelang es Rudolph et al. die Auswirkungen von MPO auf die Bioverfügbarkeit von NO in vivo aufzuzeigen. In dieser Studie wurden 15 Studienteilnehmer mit angeborener geringer MPO-Expression und -Aktivität eingeschlossen. Während die Kontrollgruppe nach Nikotinexposition, welche polymorphkernige neutrophile Granulozyten aktiviert und zur Freisetzung von MPO führt, eine signifikant reduzierte FMD aufwies, wurde die FMD bei den Teilnehmern mit angeborener MPO-Defizienz nicht beeinträchtigt. Im Rahmen dieser Studie wurden nicht nur die Auswirkungen in vivo beim Menschen untersucht, sondern ebenfalls bei Tieren. Schweine, denen MPO in den linken Vorhof injiziert wurde, wiesen einen reduzierten myokardialen Blutfluss sowie eine Abnahme der Perfusion des Ramus interventricularis und der A. thoracica interna auf im Vergleich zu Tieren, denen Albumin injiziert wurde. Dies unterstreicht die Bedeutung von MPO in der Regulation der Vasomotion und könnte einen Ansatzpunkt zur Beeinflussung der endothelialen NO-Bioverfügbarkeit bei vaskulären Entzündungszuständen bieten (Rudolph et al., 2012).

2.3.1.2 Myeloperoxidase und Arteriosklerose

Neben der Immunabwehr wird MPO auch mit chronisch vaskulären Erkrankungen wie der KHK in Verbindung gebracht (Klebanoff, 2005; Sugiyama et al., 2001). So konnte gezeigt werden, dass MPO und seine Oxidationsprodukte vermehrt in arteriosklerotischen Plaques lokalisiert sind (Hazell et al., 2001; Sugiyama et al., 2001;

Daugherty et al., 1994). MPO bewirkt die Nitrierung von Tyrosin. Dadurch kommt es unter anderem zu einer Inaktivierung der Superoxid-Dismutase, einem antiinflammatorischen Enzym (Millan-Crow et al., 1996). Aber auch die Funktion von Matrixproteinen wie Fibronectin und von Gerinnungsfaktoren wird beeinträchtigt (Vadseth et al., 2004; Sato et al., 2001).

Hazell et al. konnten zeigen, dass MPO eine wichtige Rolle bei der Oxygenierung von Lipoproteinen übernimmt (Hazell et al., 1996). So nitrifiziert und halogeniert MPO Tyrosinreste des Apolipoproteins A-1. Dadurch wird der Efflux des Cholesterins aus den Makrophagen über den sogenannten ATP-Binding Cassette Transporter A1 (ABCA1-Transporter) gestört und die Aktivität der Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT), die die Bildung von Cholesterinestern katalysiert, gemindert. So entsteht dysfunktionales High Density Lipoprotein (HDL), wodurch die kardioprotektive Funktion des HDL eingeschränkt ist (Shao et al., 2010). Die von MPO generierte HClO oxidiert ebenfalls LDL (Hazen und Heinecke, 1997). Über einen Scavenger vermittelten Prozess wird dieses von Makrophagen bevorzugt aufgenommen, wodurch Schaumzellen entstehen (Podrez et al., 2000). Neben der Oxidation von LDL und HDL kommt es durch MPO über HClO zur Aktivierung von Metalloproteinasen. So wird die Vulnerabilität von arteriosklerotischen Plaques stark erhöht (Fu et al., 2001). Karakas et al. konnten zeigen, dass erhöhte MPO-Plasmakonzentrationen unabhängig von den bisher etablierten Risikofaktoren mit einem erhöhten Risiko eines Ereignisses bei KHK-Patienten assoziiert waren (Karakas et al., 2011). Klinisch bedeutsam ist, dass MPO-Plasmakonzentrationen bei KHK-Patienten einen prognostischen Wert bezüglich zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse haben (Baldus et al., 2003; Brennan et al., 2003).

2.3.1.3 Myeloperoxidase bei systemischen Erkrankungen

Als Teil der angeborenen Immunabwehr steigt MPO im Plasma bei bakteriellen und viralen Infektionen, welche durch Bakterien, Viren, Protozoen und Helminthen hervorgerufen werden. Da MPO ebenfalls bei Multipler Sklerose, Alzheimer, rheumatoider Arthritis und Parkinson ansteigt (Klebanoff, 2005), ist es als rein diagnostischer Marker für kardiovaskuläre Erkrankungen ungeeignet.

2.3.1.4 Myeloperoxidase und Gewichtsverlust

Da bei stark adipösen Patienten eine Zunahme der aktivierten neutrophilen Granulozyten nachzuweisen ist (Nijhuis et al., 2009), ist davon auszugehen, dass die MPO-Plasmakonzentration in diesem Zustand ebenfalls erhöht sind. Studien, die die MPO-Plasmakonzentrationen bei Übergewichtigen vor und nach starkem Gewichtsverlust untersuchten, kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Signifikant gesunkene MPO-Konzentrationen ließen sich sowohl 3 als auch 6 Monate nach Magenbypass messen, wobei der BMI von 48,1 kg/m² auf 38,3 kg/m² bzw. 34,9 kg/m² fiel. In der Kontrollgruppe blieben die MPO-Konzentrationen unverändert (Boesing et al., 2010). Nijhuis et al. führten Messungen der MPO in Fett- und Muskelgewebe durch. Sie konnten bei deutlich reduziertem BMI keine signifikante Senkung der MPO feststellen (Nijhuis et al., 2009). Netto et al. bestimmten Aktivität der MPO im Serum nach 12 und nach 24 Monaten (Netto et al., 2012). Dabei war es nach 12 Monaten zu einer nicht signifikanten Reduktion und nach 24 Monaten zu einem signifikanten Anstieg der MPO-Serumaktivität gekommen. Die Plasmakonzentrationen wurden von Netto und al. nicht bestimmt.

2.3.2 Hochsensitives C-reaktives Protein

Als Akute-Phase-Protein wird das C-reaktive Protein (CRP) vor allem von den Hepatozyten gebildet. Es wird hauptsächlich durch die Zytokine IL-6 und Interleukin 1 (IL-1) induziert. CRP agiert als Opsonin, aktiviert das Komplementsystem und stimuliert B- und T-Lymphozyten (Jaye und Waites, 1997). Bei der Aktivierung der Akute-Phase-Reaktion steigt CRP am stärksten an. Dank hochsensitiver Messmethoden kann CRP bereits ab 0,001 mg/dl bestimmt werden. Im Kontext der Arteriosklerose gilt hsCRP als etablierter Marker der Inflammation (Libby et al., 2009). Zahlreiche Studien belegen, dass hsCRP ein unabhängiger Marker zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse ist. Bereits 1997 konnte in der Physicians Health Study innerhalb eines Niedrigrisikokollektivs eine lineare Korrelation von CRP-Konzentrationen und Inzidenz für Myokardinfarkte gezeigt werden (Ridker, 1997). Nicht nur bei der KHK, sondern auch bei dilatativer Kardiomyopathie mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion gilt hsCRP als prognostischer Marker (Kaneko et al., 1999).

2.3.3 Interleukin 6

Das Polypeptid IL-6 ist aus 184 Aminosäuren zusammengesetzt. Kodiert wird es von einem etwa 5 kb langen Gen auf Chromosom 7. 15-35 % der Menge an zirkulierendem IL-6 wird im Fettgewebe zum einen von eingewanderten Makrophagen, zum anderen von Adipozyten produziert (Rao, 2012). Ebenfalls synthetisiert wird es von Monozyten, Fibroblasten und Endothelzellen sowie von B- und T-Lymphozyten, Eosinophilen, Mastzellen, Gliazellen, Astrozyten und Stromazellen. Die Synthese wird durch bakterielle Toxine, Viren und weitere Zytokine wie Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α), Platelet-derived Growth Factor (PDGF) und IL-1 beeinflusst. Glucocortikoide hemmen die Synthese.

IL-6 ist der Hauptauslöser der Akute-Phase-Reaktion, die durch Fieber, eine erhöhte Anzahl peripherer Leukozyten, gesteigerte Gewebspermeabilität und die Produktion der Akute-Phase-Proteine in der Leber charakterisiert ist. Da der Anstieg der CRP-Konzentration dem Anstieg der IL-6-Konzentration erst 6 bis 12 Stunden später folgt, dient Letzterer in akuten Fällen septischer Krankheitsbilder der klinischen Beurteilung. Da die Konzentration schon nach 6 Stunden wieder abfällt, dient er auch zur Verlaufskontrolle. Sowohl die KHK als auch die Herzinsuffizienz führen zu erhöhten IL-6-Plasmakonzentrationen (Niu et al., 2012; König et al., 2006). Jüngst wurde das KHK-Risiko bei Patienten mit einer Genvariante des IL-6-Rezeptors untersucht. Diese führt zu einer verminderten Aktivierung des Rezeptors. Hingorani und Casas konnten zeigen, dass sich das Risiko einer KHK bei Personen mit dieser Genvariante vermindert. Dies verdeutlicht die Rolle von IL-6 in der Entstehung der KHK (Hingorani und Casas, 2012). Bei akutem Koronarsyndrom wiesen Nijm et al. erhöhte Plasmakonzentrationen nach und zeigten damit den Zusammenhang zwischen inflammatorischen Prozessen im Kontext der KHK (Nijm et al., 2005). Bei der chronischen Herzinsuffizienz scheint TNF- α die IL-6-Produktion zu induzieren. Dabei ist die Höhe der IL-6-Konzentrationen ein unabhängiger Prädiktor für das Überleben betroffener Patienten (Tsutamoto et al., 1998).

2.3.4 Elastase

Das erste lysosomale Enzym, welches aus Granulozyten isoliert und charakterisiert werden konnte, war Elastase (Janoff und Scherer, 1968). Diese wird genau wie MPO in azurophilen Granula neutrophiler Granulozyten gespeichert und bei Aktivierung dieser in das Plasma freigesetzt. In der hier vorliegenden Studie galt Elastase als Kontrollparameter für MPO. Erhöhte Konzentrationen sprechen für eine vermehrte Aktivierung neutrophiler Granulozyten und einer damit einhergehenden vermehrten Freisetzung von MPO aus den azurophilen Granula (Henriksen und Sallenave, 2008).

2.3.5 Brain Natriuretic Peptide und N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide

Brain Natriuretic Peptide (BNP) ist ein Neurohormon und besteht aus 32 Aminosäuren. Die Synthese findet größtenteils in den Kardiomyozyten statt. Aufgrund der größeren Muskelmasse überwiegt die Syntheseleistung des linken Ventrikels. Kleinere Mengen werden aber auch in Gehirn, Leber und Lunge gebildet. Die Vorstufe, das pro-BNP, wird durch eine Serin-Protease gespalten und es entsteht in äquimolaren Mengen die aktive Form des BNP und das physiologisch inaktive N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide (NT-pro-BNP). Da Letzteres über die Nieren eliminiert wird, kann es bei einer Niereninsuffizienz zu falsch hohen Werten führen. Bei erhöhter Wandspannung und neurohumoralen Signalen wird BNP in den Ventrikel ausgeschüttet (Yasue et al., 1994). BNP steigert die glomeruläre Filtrationsrate, die Natriuresis und die Wasserausscheidung, wirkt durch Hemmung des peripheren Gefäßwiderstands vasodilatatorisch und dient als Antagonist des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Weiterhin hemmt es den Sympathikotonus. Da die BNP-Plasmakonzentrationen mit dem Ausmaß der linksventrikulären Ejektionsfraktion korrelieren, eignet sich BNP zur Diagnose und Verlaufskontrolle der Herzinsuffizienz (Remme und Swedberg, 2001). Allerdings zeigte sich, dass eine an BNP-Werten orientierte Herzinsuffizienztherapie keine signifikanten Vorteile gegenüber einer symptomorientierten Therapiestrategie aufwies (Pfisterer et al., 2009). BNP besitzt weiterhin prognostischen Wert als Marker bei Myokardinfarkt (Richards et al., 1998). Bei Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz wird der BNP-Wert neuerdings kombiniert mit der bioelektrischen Impedanz-Vektoranalyse (engl. BIVA, Bioelectrical Vectorial Impedance Analysis), da hierbei Risikopatienten besonders effektiv ermittelt werden können (Valle et al., 2011)

und die Therapie so bestmöglich angepasst werden kann. Da Geschlecht, Alter, Nierenfunktion, Störungen des Zuckerstoffwechsels sowie Arzneimittel Einfluss auf die Plasmakonzentrationen haben, sind diese Parameter bei Interpretation der Werte zu beachten.

2.4 Adipositas

2.4.1 Epidemiologie, Klassifikation, Begleiterkrankungen und Therapiestrategie

Mehr als die Hälfte der Europäer ist übergewichtig und bis zu 30 % sind adipös (Bult et al., 2008). In den letzten Jahren war zu beobachten, dass das durchschnittliche Körpergewicht als Folge einer positiven Energiebilanz weiterhin ansteigt, sodass inzwischen regelmäßig der von der WHO geprägte Begriff der Epidemie im Zusammenhang der Adipositas gebraucht wird. Adipositas ist zu einem medizinischen und sozioökonomischen Problem geworden (Hyde, 2008). Der Lebensstil der heutigen Zeit geht oft mit falscher Ernährung und Bewegungsmangel einher. Daneben führen unter anderem genetische Ursachen, endokrine Erkrankungen wie das Cushing-Syndrom oder eine Hypothyreose, Medikamente (z.B. Antidepressiva, Neuroleptika, Antidiabetika, Glukokortikoide, Betablocker), Stress und Essstörungen zu Übergewicht.

Die WHO klassifiziert mit Hilfe des BMI, der sich bei der Division aus Körpergewicht durch Körpergröße im Quadrat (kg/m^2) ergibt, Untergewicht (BMI unter $18,5 \text{ kg/m}^2$), Normalgewicht (BMI $18,5$ bis unter 25 kg/m^2), Übergewicht (BMI 25 bis unter 30 kg/m^2) sowie Adipositas Grad I (BMI 30 bis unter 35 kg/m^2), Grad II (BMI 35 bis unter 40 kg/m^2) und Grad III (BMI 40 kg/m^2 und mehr) (WHO, 2000). Im englischen Sprachraum werden Personen mit einem BMI $> 50 \text{ kg/m}^2$ teilweise als super- oder megaadipös bezeichnet.

Mit Adipositas sind viele Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2, arterieller Hypertonus, Lipidstoffwechselstörungen, Karzinome, obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom und Gallensteine assoziiert (Romy et al., 2012; Gögebakan et al., 2011; Lurie, 2011; Rahmouni et al., 2005). Durch Gewichtsreduktion werden die Gesamtmortalität (Sjöström et al., 2007; Peeters et al., 2007; Adams et al., 2007) gesenkt, die

Komorbiditäten (Buchwald et al., 2009; Knowler et al., 2002) verbessert und die kardiovaskulären Risikofaktoren gesenkt (Heneghan et al., 2011; Sjöström et al., 2004).

Die evidenzbasierten Leitlinien zur Therapie und Prävention der Adipositas, die von der Deutschen Adipositas-Gesellschaft, der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Ernährung sowie der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin 2007 herausgegeben wurden, empfehlen ein Basisprogramm, welches sich aus ernährungs-, bewegungs-, und verhaltenstherapeutischen Ansätzen zusammensetzt (Hauner et al., 2007). Weiterhin gibt es die Möglichkeit, eine medikamentöse Indikation bei Adipositas zu stellen. Zurzeit sind in Deutschland allerdings kaum noch Medikamente zur Therapie der Adipositas in Gebrauch, nachdem das Antiadiposikum Sibutramin, welches unter dem Handelsnamen Reductil[®] bekannt ist, vom Markt genommen wurde. Studien hatten gezeigt, dass Patienten unter Sibutramintherapie mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren eine erhöhte Gefahr eines Myokardinfarkts oder eines Apoplex aufwiesen (Li und Cheung, 2011; James et al., 2010). Ebenso ist der Cannabinoid-Rezeptor-1-Antagonist Rimonabant, ein selektiver Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, inzwischen nicht mehr frei erhältlich. Allerdings werden Antidiabetika wie Exenatid und Liraglutid, denen eine gewichtsreduzierende Wirkung nachgesagt wird, inzwischen erfolgreich zur Adipositasstherapie eingesetzt (Ioannides-Demos et al., 2011; Astrup et al., 2009).

Kommerzielle, ärztlich begleitete Programme zur Gewichtsreduktion wie beispielsweise Optifast[®] zeigen anfänglich gute Erfolge. Nach Einstellung dieser Programme nahmen die Teilnehmer allerdings oft innerhalb von 1-2 Jahren nach Beendigung des Programms erneut 50 % oder mehr des davor mühsam abgenommenen Gewichts zu (Tsai und Wadden, 2005). Scheitern konservative Therapiemaßnahmen, besteht die Möglichkeit operativ vorzugehen. Die Zahl der bariatrischen Operationen stieg in den letzten Jahren in Deutschland deutlich an (Stroh et al., 2009). Im Vergleich zu anderen europäischen Staaten wird diese Vorgehensweise jedoch recht selten praktiziert. Nach den Leitlinien ist bei einem BMI von $> 40 \text{ kg/m}^2$ ein bariatrischer Eingriff indiziert, wenn konservative Therapiestrategien wie Ernährungstherapie, Bewegungstherapie, Verhaltenstherapie oder Kombinationen daraus und Pharmakotherapie ausgeschöpft sind (Hauner et al., 2007). Auch besteht eine Indikation zur Operation bei einem BMI von $35\text{-}40 \text{ kg/m}^2$, wenn Adipositas assoziierte Folge- oder Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus Typ 2 vorhanden sind (Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und

Viszeralchirurgie, 2011). Die Swedish Obese Subjects Studie (SOS-Studie) zeigte, dass bariatrische Chirurgie mit einer niedrigeren Anzahl kardiovaskulärer Todesfälle und geringerer Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert ist als andere Methoden der Gewichtsreduktion (Sjöström et al., 2012).

2.4.2 Adipositas und oxidativer Stress

Speziell bei Adipositas und ektoper Fettablagerung kommt es zu einer Vergrößerung der Adipozyten durch eingeschränkte Adipozytendifferenzierung (Isakson et al., 2009) und so zu einer Reduktion der Freisetzung sowie der Wirkung antiinflammatorischer Adiponektins und einer vermehrten Sekretion proinflammatorischer Zytokine wie IL-6, Interleukin 8 (IL-8), Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) (Stryjecki und Mutch, 2011; Li et al., 2010; Sopasakis et al., 2004). Es resultiert eine lokale Entzündung. So befinden sich zirkulierende Monozyten bei Adipositas in einem proinflammatorischen Zustand, und die Atherogenese wird wie oben beschrieben begünstigt (Dube und Weber, 2011). Die lokale Entzündung kann endotheliale Dysfunktion und lokale Insulinresistenz und eine damit verbundene Einschränkung der inhibitorischen Wirkung von Insulin auf die Freisetzung von freien Fettsäuren induzieren. Als Folge daraus kommt es zu kardiovaskulären Einschränkungen und Diabetes mellitus Typ 2 (Gustafson, 2010).

Es gibt einen Zusammenhang zwischen Körpergewicht und dem Gewicht des Herzens (Amad et al., 1965). Auch das Blutvolumen wird der größeren Körpermasse angepasst und es kommt zu einer gesteigerten Auswurfleistung des Herzens. Infolgedessen kommt es zu einer ventrikulären Dilatation und einem Anstieg der Wandspannung. Als Versuch, diese zu senken, wird das Myokard zum Wachstum angeregt, welches zu einer ventrikulären Hypertrophie führt. Auch das epikardiale Fettgewebe nimmt pathologisch zu. Die dort vorhandenen Adipozyten scheinen mehr proinflammatorische Zytokine wie IL-6 und weniger antiinflammatorische Zytokine wie Adiponektin zu produzieren (Poirier et al., 2011). Da es hier keine Faszie gibt, können die im Fettgewebe vermehrt produzierten proinflammatorischen Zytokine ungestört in das darunterliegende Gewebe und an die Herzkranzgefäße gelangen. Dies könnte lokal die Progression der KHK vorantreiben (Verhagen und Visseren, 2011; Sacks und Fain, 2007).

2.5 Bariatrische Chirurgie

2.5.1 Roux-en-Y-Magenbypass

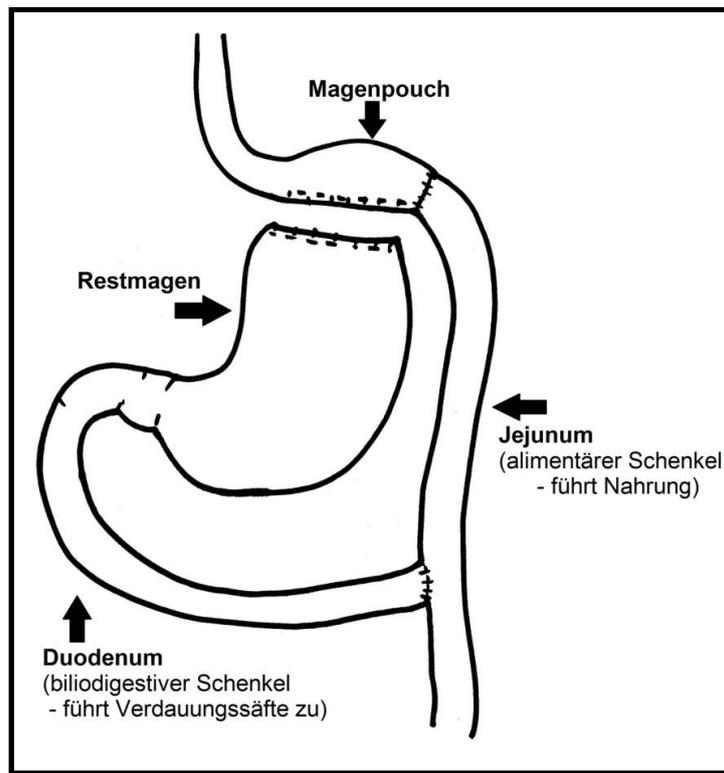


Abbildung 3: Magenbypass mit Roux-Y-Anastomose, nach Wolff et al. (2009)

Beim Roux-en-Y-Magenbypass (RYGB) handelt es sich um ein kombiniert restriktiv-malabsorptives Verfahren. Das bedeutet, dass nur kleine Portionen verzehrt werden und zusätzlich die Energieausbeute reduziert wird. Ein kleiner Teil des proximalen Magens wird vom restlichen Magen getrennt und mit einer Jejunalschlinge anastomosiert. Die duodenojejunale blinde Schlinge wird mit einer End-zu-Seit-Anastomose fixiert. So werden Dünndarmabschnitte umgangen und die Resorptionsfläche verkleinert. Zusätzlich wird der Speisebrei partiell vom Gallensaft und dem Bauchspeicheldrüsensekret getrennt, sodass weniger Nahrung verdaut werden kann.

Mason und Ito entwickelten den Magenbypass 1967 (Mason und Ito, 1969; Mason und Ito, 1996). Aktueller Goldstandard ist die laparoskopische Durchführung des Roux-en-Y-Bypasses (Wittgrove et al., 1994). Der Gewichtsverlust beruht wie beim Magenschlauch zum einen auf Restriktion durch den kleineren Pouch, zum anderen auf

der niedrigeren Konzentration von Ghrelin, einem appetitanregenden Hormon, welches die Nahrungsaufnahme stimuliert und durch Resektion der Magenfundusteile zu erklären ist (Roth et al., 2009). Dadurch, dass der Magenrest schnell gefüllt ist, entsteht früh ein Sättigungsgefühl. Zuckerreiche Mahlzeiten werden oft freiwillig vermieden, da sonst gehäuft Frühdumpingsyndrome auftreten.

Sjöström et al. zeigten, dass die durchschnittliche Gewichtsreduktion unter verschiedenen Operationen beim Bypass am größten war (Sjöström et al., 2007). Der maximale Gewichtsverlust war ein bis zwei Jahre nach Operation mit $32 \pm 8 \%$ zu verzeichnen. Nach 15 Jahren betrug der Gewichtsverlust noch $27 \pm 12 \%$, wodurch die Gesamtsterblichkeit deutlich gesenkt wurde. Zu einem früheren Zeitpunkt hatte dieselbe Studie gezeigt, dass der Lebensstil bezüglich Kalorienaufnahme und Bewegung und kardiovaskuläre Risikofaktoren wie z.B. erhöhte Insulin- und Glukosekonzentrationen, die vor Gewichtsreduktion bestanden, sich mit Ausnahme der Hypercholesterinämie verbesserten (Sjöström et al., 2004). Vor kurzer Zeit konnte gezeigt werden, dass das Bypassverfahren einen besonders positiven Effekt auf nächtlichen Hypertonus hat (Nordstrand et al., 2012).

Mit einer sehr geringen 30-Tage-Mortalität von 0,2 % gilt das Verfahren des Magenbypasses als sehr sicher (Flum et al., 2009) und ist weltweit der am häufigsten durchgeführte Eingriff in der bariatrischen Chirurgie. Laut der SOS-Studie fällt der Gewichtsverlust nach zehn Jahren mit $25 \pm 11 \%$ unter den verschiedenen Operationstechniken am größten aus. (Sjöström et al., 2007; Sjöström et al., 2004). In der Metaanalyse von Buchwald blieb die Remission des Diabetes länger als zwei Jahre stabil (Buchwald et al., 2004). In der schwedischen Langzeitstudie zeigten sich nach zehn Jahren bei 36 % der eingeschlossenen Teilnehmer Rezidive, während die Rezidivrate nach zwei Jahren bei 72 % lag. Ein entscheidender Vorteil gegenüber dem ebenfalls effektiven Magenband ergibt sich durch den Verzicht auf Fremdmaterial. Wenn Patienten mit einem Magenband auch zehn Jahre nach Operation deutlich reduziertes Gewicht aufweisen, zeigt sich, dass der Fremdkörper nicht ewig toleriert wird. Während die Frühkomplikationsrate recht gering ist, zeigt sich keine zufriedenstellende Spätkomplikationsrate (Stroh et al., 2011; Lanthaler et al., 2009).

Da sich die meisten Studien mit vorwiegend jüngeren Frauen, die sich einer bariatrischen Operation unterzogen, beschäftigt hatten, untersuchten Maciejewski et al.,

inwiefern sich die Mortalität nach einer solchen Operation bei älteren Männern, welche von vorn herein ein erhöhtes Risiko aufwiesen, verändern würde (Maciejewski et al., 2011). Es wurden 850 Studienteilnehmer eingeschlossen und nach einem Nachbeobachtungszeitraum von 6,7 Jahren zeigte sich kein signifikanter Überlebensvorteil im Vergleich zu adipösen Männern, die keine bariatrische Operation bekommen hatten.

2.5.2 Schlauchmagen (Sleeve)

Bei der Sleeve-Gastrektomie (Schlauchmagenbildung), einem rein restriktiven Verfahren, wird der größte Teil des Magens entfernt, sodass letztendlich nur ein Magenschlauch verbleibt, der die Speiseröhre mit dem Dünndarm verbindet (Deitel et al., 2008). Auf Fremdkörperimplantation kann verzichtet werden. Der darauf folgende Gewichtsverlust ist durch Restriktion des deutlich kleineren Magens und durch die verringerte Ghrelinplasmakonzentration zu erklären. Das Verfahren ist einfacher und birgt ein niedrigeres Operationsrisiko als der Bypass, sodass er oft als Bridging-Operation bei Hochrisikopatienten mit sehr hohem BMI eingesetzt wird, um zuerst das Gesamtrisiko zu verringern. Adipositas-assoziierte Komorbiditäten und das Gewicht werden deutlich reduziert (Aurora et al., 2012). Kürzlich veröffentlichten Eid et al. ihre Studie, in der sie Hochrisikopatienten, welche einen Schlauchmagen erhielten, 6 bis 8 Jahre nachverfolgten (Eid et al., 2012). Diese Patienten hatten entweder einen BMI > 60 kg/m², waren besonders komorbide, über 60 Jahre alt oder wiesen eine Kombination aus diesen Faktoren auf. Von den 74 Patienten, die im Anschluss keine Bypass-Operation erhielten, konnten 69 und damit 93 % nachverfolgt werden. Die perioperative Sterblichkeit lag bei 0 %; postoperative Komplikationen traten in 15 % auf. Der prozentuale mittlere Gewichtsverlust lag nach durchschnittlich 6,08 Jahren bei 48 %. Demnach scheint das reduzierte Gewicht längerfristig gehalten werden zu können.

3 Material und Methoden

3.1 Material

3.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden konsekutiv 50 Adipositaspatienten mit einem BMI von $\geq 37 \text{ kg/m}^2$ eingeschlossen, welche im Zeitraum vom 18. Januar 2009 bis zum 24. November 2010 im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf zur Magenbypass-Operation oder Sleeve-Gastrektomie stationär aufgenommen worden waren. Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie war eine schriftliche Einwilligung und die Bereitschaft, ebenfalls bei der nach drei Monaten folgenden Nachuntersuchung teilzunehmen. Des Weiteren wurden nur Personen eingeschlossen, die in den letzten Jahren keine größeren medizinischen Eingriffe, metastasierenden Tumoren oder andere relevante Vorerkrankungen hatten. Von der Studie wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen eine Unverträglichkeit gegen Nitroglyzerinspray bekannt war oder die mit Antikoagulanzen wie Heparin vorbehandelt waren, da eine Interaktion zwischen Heparin und MPO gezeigt werden konnte (Baldus et al., 2006).

3.1.2 Studienprotokoll

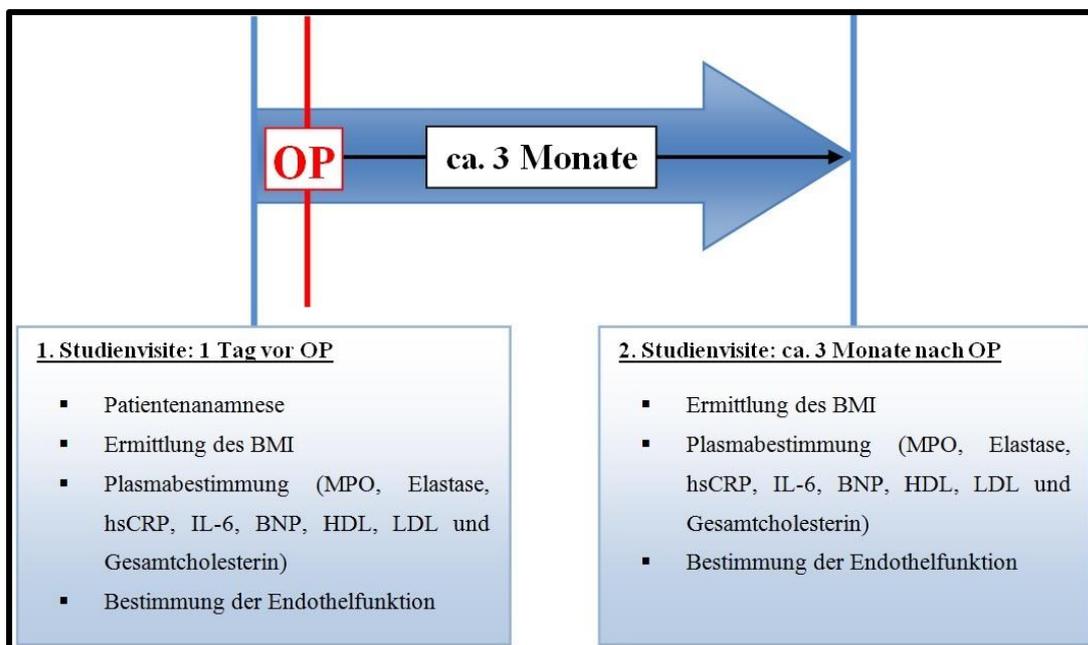


Abbildung 4: Schematische Darstellung des Studienprotokolls

Nachdem die zugelassenen Studienteilnehmer einen Tag vor der bariatrischen Operation eine schriftliche Einverständniserklärung abgegeben hatten, wurde eine Patientenanamnese durchgeführt. Dabei wurde besonders auf Risikofaktoren der endothelialen Dysfunktion geachtet. Gaben die Patienten an, seit mindestens drei Monaten nicht mehr geraucht zu haben, wurden sie zu den Nichtrauchern gezählt. Ab einem systolischen Blutdruck von 140 mmHg bzw. einem diastolischen Blutdruck von 90 mmHg lag ein arterieller Hypertonus vor. Patienten mit im Vorfeld gesicherter Diagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 wurden zu der Gruppe mit Diabetes mellitus gezählt. Der BMI wurde ermittelt und noch vor der Bestimmung der endothelialen Dysfunktion fand eine Blutentnahme statt (Kapitel 3.1.4). Diese diente der Bestimmung von MPO, hsCRP, IL-6, BNP und den Blutfettwerten. Bei der zweiten Studienvisite wiederholte sich dieser Ablauf, wobei die Risikofaktoren nicht noch einmal erhoben wurden.

3.1.3 Probenentnahme

Das Studienprotokoll wurde durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg bewilligt. Nach Zulassung wurde die Studie nach den Richtlinien der Konferenz in Helsinki durchgeführt. Jeder Patient wurde vor dem Einschluss aufgeklärt und gab sein schriftliches Einverständnis. Blutproben wurden jeweils unmittelbar vor der Ultraschallmessung entnommen und im Anschluss bei 4000 Umdrehungen pro Minute zehn Minuten lang zentrifugiert. Der Plasmaüberstand wurde abpipettiert und bis zur endgültigen Messung bei -80 °C eingefroren. Nachdem Erst- und Zweitproben aller Probanden vorhanden waren, wurden sie bei +4 °C für die nachfolgenden Analysen aufgetaut.

3.2 Methoden

3.2.1 Patientenvorbereitung

Da Nahrungsaufnahme, Rauchen, Medikamenteneinnahme, Kaffee und Tee und Temperaturschwankungen sowie die Tageszeit die Endothelfunktion beeinflussen

(Thijssen et al., 2011), wurden die Patienten nüchtern untersucht und durften mindestens 6 Stunden vor dem Versuch nicht geraucht haben. Vasoaktiv wirksame Medikamente, wie beispielsweise Heparin, wurden ebenfalls 12 Stunden vorher abgesetzt. Die Studienteilnehmer wurden weiterhin angewiesen, Koffein und Vitamin C zu vermeiden. In einem ruhigen, 22 °C warmen Raum fand die Untersuchung nach einer Ruhephase von 20 Minuten statt.

3.2.2 Messung der flussvermittelten Vasodilatation

Mittels Ultraschall wurde nach Richtlinien der International Artery Reactivity Task Force (Corretti et al., 2002) die Gefäßfunktion untersucht. Dafür lag der Patient mit leicht erhöhtem Oberkörper auf einer Liege. Um seinen rechten Oberarm wurde eine Blutdruckmanschette gelegt. Mit einem Siemens Sonoline G 50 Ultraschallgerät mit einem 12 MHz Linear Array Transducer wurde die A. brachialis oberhalb der Bifurkation in A. ulnaris und A. radialis in einer zweidimensionalen, vier Sekunden langen Filmsequenz aufgenommen und der Gefäßdurchmesser festgehalten. Hierfür wurde ein longitudinaler Abschnitt der Arterie ausgesucht, dessen Intima deutlich zum Lumen abgegrenzt werden konnte (Abb. 2). Auffällige anatomische Strukturen sowie äußerliche Merkmale wurden genutzt, um jeden Teil der Messung an exakt derselben Stelle durchzuführen. Im Anschluss wurde die Blutdruckmanschette mindestens 50 mmHg über dem zuvor ermittelten systolischen Blutdruck aufgepumpt und so die Blutzufuhr unterbrochen. Der einsetzenden Ischämie folgte durch autoregulatorische Mechanismen eine Dilatation der distal gelegenen Widerstandsgefäße. Fünf Minuten später wurde die Manschette gelöst und es kam zu einer starken Zunahme des Blutflusses, einer reaktiven Hyperämie. Der damit verbundene erhöhte Scherstress führte zu einer NO-Freisetzung aus dem Endothel. Die A. brachialis wurde dilatiert. Um das Ausmaß der Zunahme des Blutflusses zu messen, wurde der Blutfluss pro Zeiteinheit (Velocity Time Integral, VTI) mit Hilfe eines Pulsed Wave Dopplers (PW-Doppler) vor und sofort nach Öffnen der Manschette gemessen. 60 Sekunden nach Öffnen der Manschette wurde der Durchmesser der Arterie, der zu diesem Zeitpunkt am größten sein sollte (Uehata et al., 1997; Corretti et al., 1995), an exakt derselben Stelle erneut gemessen.

3.2.3 Messung der flussunabhängigen Vasodilatation

Die Nitroglycerin-abhängige Dilatation (Nitro-mediated Dilation, NMD), die endothel- und flussunabhängig ist, spiegelt die Funktion der glatten Gefäßmuskulatur wider. Nach der reaktiven Hyperämie durch die FMD-Messung wurde durch eine Ruhephase von 10 Minuten eine vergleichbare Ausgangslage hergestellt. Nun wurde zunächst der Gefäßdurchmesser bestimmt, anschließend 0,4 mg Nitroglycerin sublingual verabreicht und 4 Minuten später erneut eine Filmsequenz festgehalten, um den Gefäßdurchmesser zu dokumentieren.

3.2.4 Auswertung der Filmsequenzen

Mittels der Graustufensoftware Brachial Analyzer (Version 4.1.3) wurden die zweidimensionalen Messungen der FMD und NMD ausgewertet. Maximale, minimale und mittlere Durchmesser der Aa. brachiales wurden über 25-40 Herzschläge gemittelt. Die prozentuale Zunahme des Post-Stimulus Durchmessers zum Ausgangsdurchmesser ergab die jeweiligen FMD-Werte. Die prozentuale Zunahme des Blutflusses floss dabei nicht in die Bewertung ein.

3.2.5 Enzyme-Linked Immunosorbent Assay zur Messung von Myeloperoxidase, Elastase und hochsensitivem C-reaktiven Protein

Zur Bestimmung von Plasmakonzentrationen wurde im Labor für diese Studie das Verfahren des Enzyme-linked Immunosorbent Assays (ELISA) verwendet, mit dem Proteine, Viren, Bakterien, Pilze aber auch Hormone oder Zytokine nachgewiesen werden können. Dieses Verfahren beruht auf einer enzymatischen Farbreaktion und gilt als nicht-kompetitives Verfahren.

Bei einem Sandwich-ELISA kommen zwei Antikörper zum Einsatz: Der erste, der so genannte Coating-Antikörper wird an eine Mikrotiterplatte gebunden. Anschließend wird die zu untersuchende Probe auf diese Platte gegeben. Nach Ablauf der Inkubation, in der Antigen des Serums und Coating-Antikörper binden, wird die Phase mit einem dafür vorgesehenen Waschpuffer gereinigt, sodass lediglich gebundene Antikörper

verbleiben und die nicht gebundenen Bestandteile des Patientenserums entfernt werden. Dann wird ein mit einem Enzym gekoppelter Zweitantikörper, der Detektions-Antikörper, dazugegeben. Dieser bindet nun wiederum an das bereits gebundene Antigen, sodass ein Antikörper-Antigen-Antikörper-Komplex entsteht. Nach Intubation wird die Platte erneut gewaschen und so werden nicht gebundene Zweitantikörper entfernt. Im letzten Schritt wird ein farbloses Substrat des gebundenen Enzyms einpipettiert. Die Enzymanteile des zuvor gebundenen Zweitantikörpers konvertieren dieses nun zu einem löslichen farbigen Produkt. Nach der Inkubationszeit wird die Reaktion durch eine Stopplösung, z.B. Natronlauge oder Schwefelsäure terminiert und die Extinktion bei einer Wellenlänge von 405 nm im Photometer gemessen. Eine Kalibrierungskurve für das optische Signal wird anhand einer Serie bekannter Antikörperkonzentrationen durchgeführt und dient quantitativen Nachweisen.

3.2.6 Praktisches Vorgehen

MPO wurde mit dem kommerziell erhältlichen CardioMPO™-Assay Kit (Part Number 7601) anhand der Vorgaben des Herstellers (Cleveland HeartLab, OH, USA) durch das Sandwich-ELISA-Verfahren bestimmt. Es handelt sich hierbei um ein Set aus CardioMPO™-Reagenzien Kit, -Kalibrator Kit, und -Kontroll Kit, der 2 Antikörper für die quantitative Bestimmung von MPO in Humanplasma enthält. Das 95 %-Referenzintervall wird mit Konzentrationen von 156 - 734 pmol/l angegeben.

Elastase wurde ebenfalls mittels Sandwich-ELISA Methode mit dem PMN Elastase Kit (IBL #BE59311) nach Angaben des Herstellers (IBL International GmbH, Hamburg, Deutschland) gemessen. Dieses Enzym dient als Kontrollparameter, da es in den gleichen Granula wie MPO gespeichert wird und dementsprechend gleichzeitig ausgeschüttet wird (Henriksen und Sallenave, 2008).

HsCRP wurde mittels des Roche/Hitachi Modular P Analyzer bestimmt. Die Nachweisgrenze lag bei 0,3 mg/l mit einem Messbereich zwischen 0,1 und 20 mg/l.

Die restlichen Parameter wurden im Zentrallabor des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf bestimmt.

3.2.7 Statistische Analysen

Normalverteilte Daten wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung, nicht normalverteilte Daten als Median und interquartile Range angegeben. Für den Vergleich von normalverteilten Parametern kam der gepaarte Student's T-Test (2-seitig) zur Anwendung. Für die Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen FMD und anderer im Serum erhobener Werte kam eine Korrelation nach Pearson zur Anwendung. Die Korrelation wurde mittels des Signifikanzwertes p abgeschätzt. Dabei wurden p-Werte $< 0,05$ als statistisch signifikant betrachtet.

4 Ergebnisse

In diese Studie wurden 50 stark übergewichtige Patienten eingeschlossen, von denen 20 eine Sleeve-Operation und 30 eine Roux-en-Y-Operation erhielten. Unter den Patienten, die einen Schlauchmagen erhielten, erschienen 3 nicht zur Nachuntersuchung, welche im Durchschnitt 3,6 Monate nach Operation erfolgte. Bei einer dieser Studienteilnehmerinnen war es während der Operation zu einer Komplikation gekommen, sodass sie nicht bereit war, zur Nachuntersuchung zu erscheinen. 2 weitere nahmen trotz großer Bemühungen und nach mehreren Telefonaten ebenfalls nicht teil. Ein statistischer Ausreißer wurde zudem nicht in der Auswertung berücksichtigt, sodass letztendlich 46 Patienten nachverfolgt wurden. Von 4 Studienteilnehmern gelang es nicht sowohl eine Ausgangs- als auch eine Endkonzentration von IL-6, hsCRP, MPO und NT-pro-BNP zu bestimmen. Innerhalb der gesamten Gruppe lag der Anteil der männlichen Studienteilnehmer bei 24 % und der weiblichen bei 76 %. Weitere Parameter zur Beschreibung der Studienpopulation sind den Tabellen 1 und 2 zu entnehmen.

Tabelle 1: Charakteristika der Studienpopulation zu Beginn I

Studienteilnehmer [N]	50
Alter [a]	45 ± 10
Gewicht [kg]	153 ± 40
BMI [kg/m²]	52,2 ± 9,9

Tabelle 2: Charakteristika der Studienpopulation zu Beginn II

	N (%)
Geschlecht, weiblich	38 (76 %)
Arterieller Hypertonus	30 (60 %)
Diabetes mellitus	22 (44 %)
KHK	0 (0 %)
Raucher	31 (62 %)

4.1 Veränderungen des Body Mass Index nach bariatrischer Operation

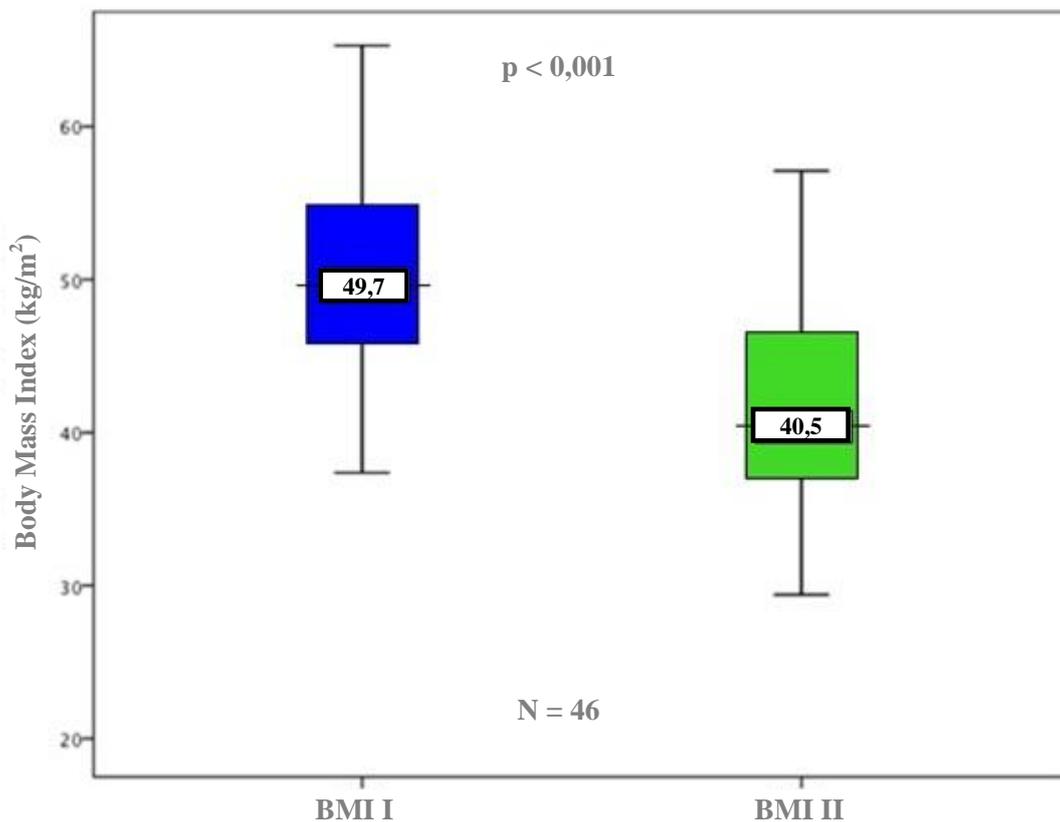


Abbildung 5: Ermittelte BMI-Werte zu Beginn und ca. 3 Monate nach bariatrischer Operation

Der blaue Balken zeigt die gemittelten BMI-Werte einen Tag vor der Operation, welcher als Studienstart festgelegt wurde (BMI I). Dabei lag das Ausgangsgewicht zwischen 310 und 103,6 kg. Der grüne Balken zeigt den BMI, welcher zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung ermittelt wurde (BMI II). BMI I/BMI II ($[52,02 \pm 1,48]$ kg/m² vs. $[42,46 \pm 1,32]$ kg/m²; $p < 0,001$), (Abb. 5). Durchschnittlich nahmen die Patienten 28 kg Körpergewicht ab; der Median des Gewichtsverlustes innerhalb der Studienpopulation lag hingegen bei -25 kg. Dies entspricht einer durchschnittlichen BMI-Reduktion von 9,6 kg/m² (Tabelle 3).

Tabelle 3: Gewichtsveränderung der Studienpopulation

	MW	Std.Abw.	N	Min	Max	Median
ΔZeit (Monate)	3,6	1,1	47	1,2	7,6	3,3
ΔBMI (kg/m²)	-9,6	3,4	46	-17,5	-0,3	-9
ΔGewicht (kg)	-28	11,1	46	-65	-1	-25
ΔBMI (%)	-18,5	5,7	46	-31	-0,7	-17,8

MW = Mittelwert; Std.Abw. = Standardabweichung; N = Anzahl; Min = Minimum; Max = Maximum;
 Δ = Differenz

4.2 Einfluss des Gewichtsverlusts auf die Endothelfunktion

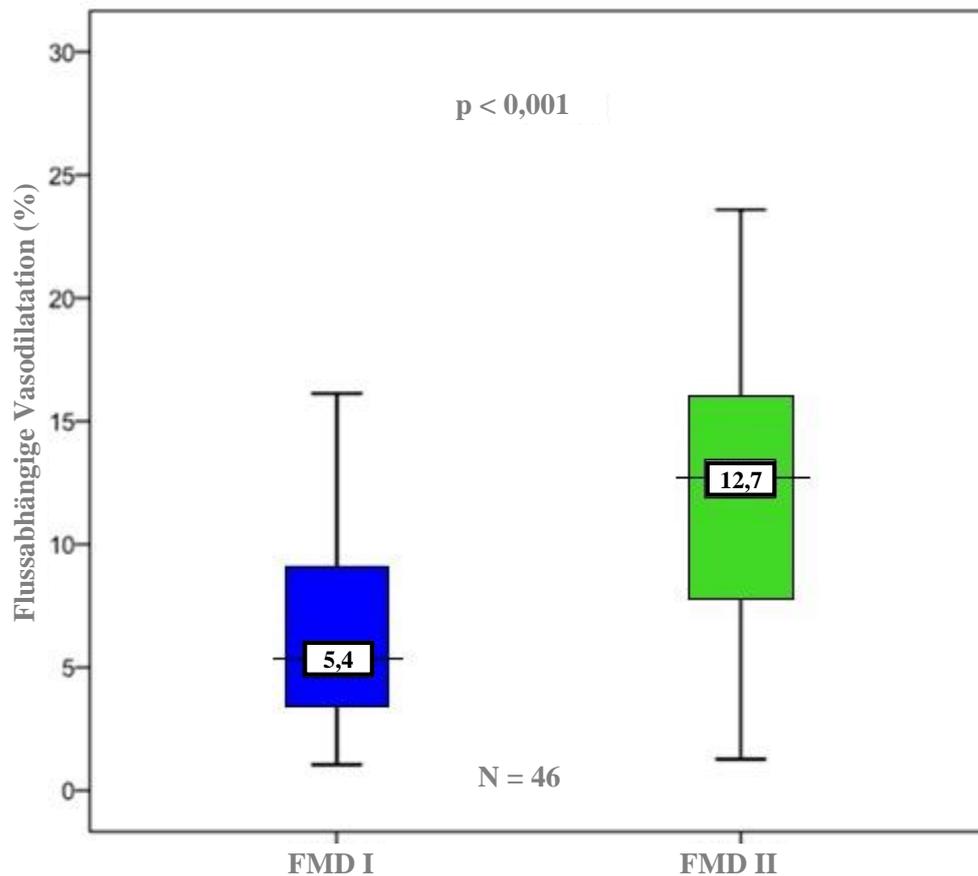


Abbildung 6: FMD zu Beginn der Studie und ca. 3 Monate nach bariatrischer Operation

Primäres Ziel der Studie war es, den Effekt des chirurgisch initiierten Gewichtsverlusts auf die Endothelfunktion mittels flussabhängiger Dilatation zu messen. Der blaue Balken zeigt die gemittelte Endothelfunktion zu Beginn der Studie (FMD I); der grüne Balken stellt die FMD ca. 3 Monate nach bariatrischer Operation dar (FMD II). Nach einem durchschnittlichen Gewichtsverlust von 28 kg innerhalb eines Zeitraums von drei Monaten zeigte sich eine signifikante Verbesserung der endothelabhängigen Vasodilatation innerhalb der Gesamtgruppe. FMD I/FMD II ($[7,08 \pm 0,90]$ % vs. $[12,48 \pm 0,95]$ %; $p < 0,001$), (Abb.6).

Teilte man die Gesamtgruppe in eine Gruppe mit Gewichtsverlust oberhalb des Medians und in eine mit einem Gewichtsverlust unterhalb des Medians, so ließ sich kein

signifikanter Unterschied der FMD-Werte beobachten. Es ließ sich auch keine lineare Korrelation zwischen dem Ausmaß der Gewichtsreduktion und der Verbesserung der Endothelfunktion feststellen. Weiterhin ließ sich keine Beziehung zwischen Geschlecht, Alter, Risikofaktoren wie Hypertonus und Nikotinkonsum, oder der Art der Operation und den Veränderungen der FMD beobachten (Tabelle 5, Anhang II).

4.3 Beeinflussung der Myeloperoxidase

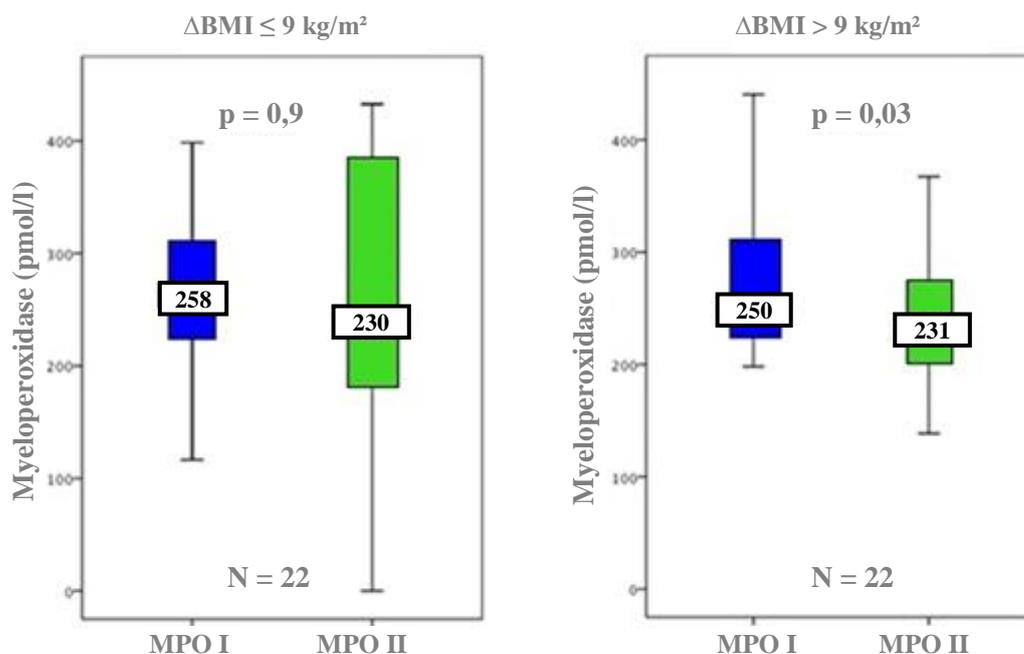


Abbildung 7: MPO-Plasmakonzentrationen vor und ca. 3 Monate nach bariatrischer Operation, aufgezeigt Patienten mit geringem (links) gegen Patienten mit großem Gewichtsverlust (rechts)

Die blauen Balken zeigen die gemittelten MPO-Plasmakonzentrationen kurz vor der Operation (MPO I), die grünen zeigen die Plasmakonzentrationen ca. 3 Monate nach der Operation (MPO II). Dabei befindet sich die Patientengruppe mit dem niedrigeren Gewichtsverlust auf der linken Seite MPO I/MPO II ($[525,28 \pm 1305,39]$ pmol/l vs. $[438,35 \pm 944,27]$ pmol/l, $p = 0,9$). Bei diesen Studienteilnehmern sank die MPO nicht signifikant. Die MPO-Konzentrationen der Gruppe, welche einen Gewichtsverlust oberhalb des Medians aufwies und eine Reduktion des BMI um $\geq 9 \text{ kg/m}^2$ erzielte, sind

auf der rechten Seite abgebildet. Bei letzterer Gruppe sanken die MPO-Plasmakonzentrationen signifikant MPO I/MPO II ($[271,39 \pm 93,19]$ pmol/l vs. $[229,32 \pm 77,08]$ pmol/l, $p = 0,03$), (Abb. 7). Im Gesamtkollektiv jedoch war kein signifikanter Abfall zu beobachten.

4.4 Beeinflussung des Interleukin 6

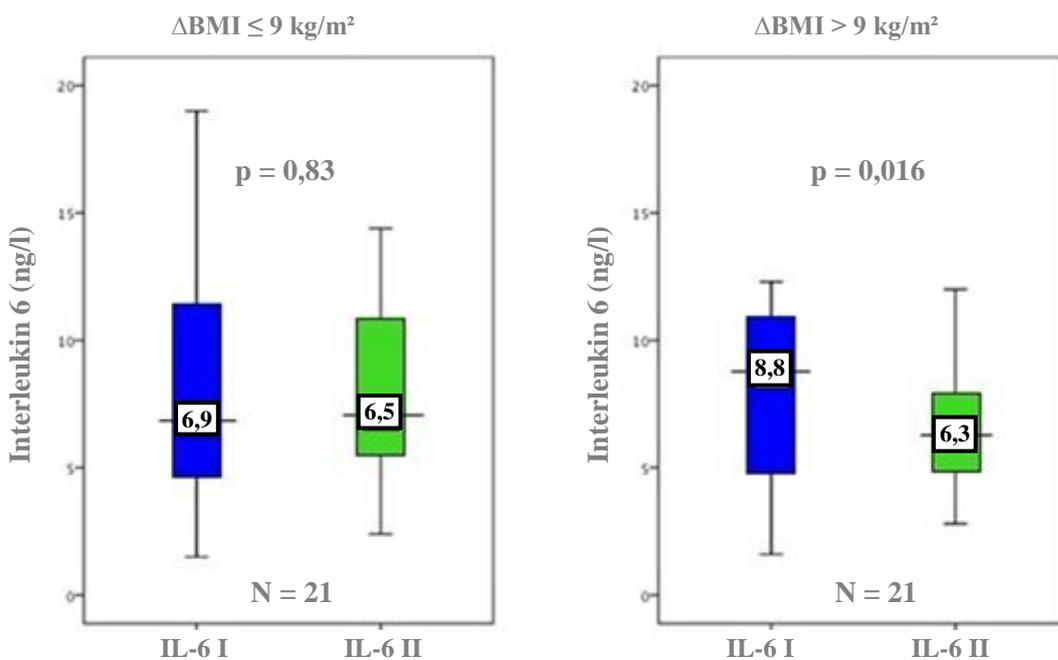


Abbildung 8: IL-6-Plasmakonzentrationen vor und ca. 3 Monate nach chirurgisch initiiertem Gewichtsverlust, aufgezeigt Patienten mit geringem gegen Patienten mit großem Gewichtsverlust

Die blauen Balken zeigen die IL-6-Plasmakonzentrationen vor der Operation (IL-6 I), während die grünen Balken die IL-6-Plasmakonzentrationen ca. 3 Monate nach der Operation aufzeigen (IL-6 II). Auf der linken Seite befinden sich die Plasmakonzentrationen des IL-6 in der Gruppe, die einen Gewichtsverlust unterhalb des Medians erreichte. IL-6 I/IL-6 II ($[9,01 \pm 6,42]$ ng/l vs. $[9,15 \pm 8,31]$ ng/l; $p = 0,83$). Hier zeigte sich keine signifikante Reduktion. Auf der rechten Seite sind die IL-6-Plasmakonzentrationen der Gruppe, die einen Gewichtsverlust oberhalb des Medians

erreichte, abgebildet. IL-6 I/IL-6 II ($[14,47 \pm 19,09]$ ng/l vs. $[6,24 \pm 2,78]$ ng/l; $p = 0,016$), (Abb. 8). Ähnlich wie bei der Betrachtung der MPO-Konzentrationen ließ sich auch hier im Gesamtkollektiv keine signifikante Reduktion der IL-6-Konzentrationen beobachten.

4.5 Beeinflussung des hochsensitiven C-reaktiven Proteins

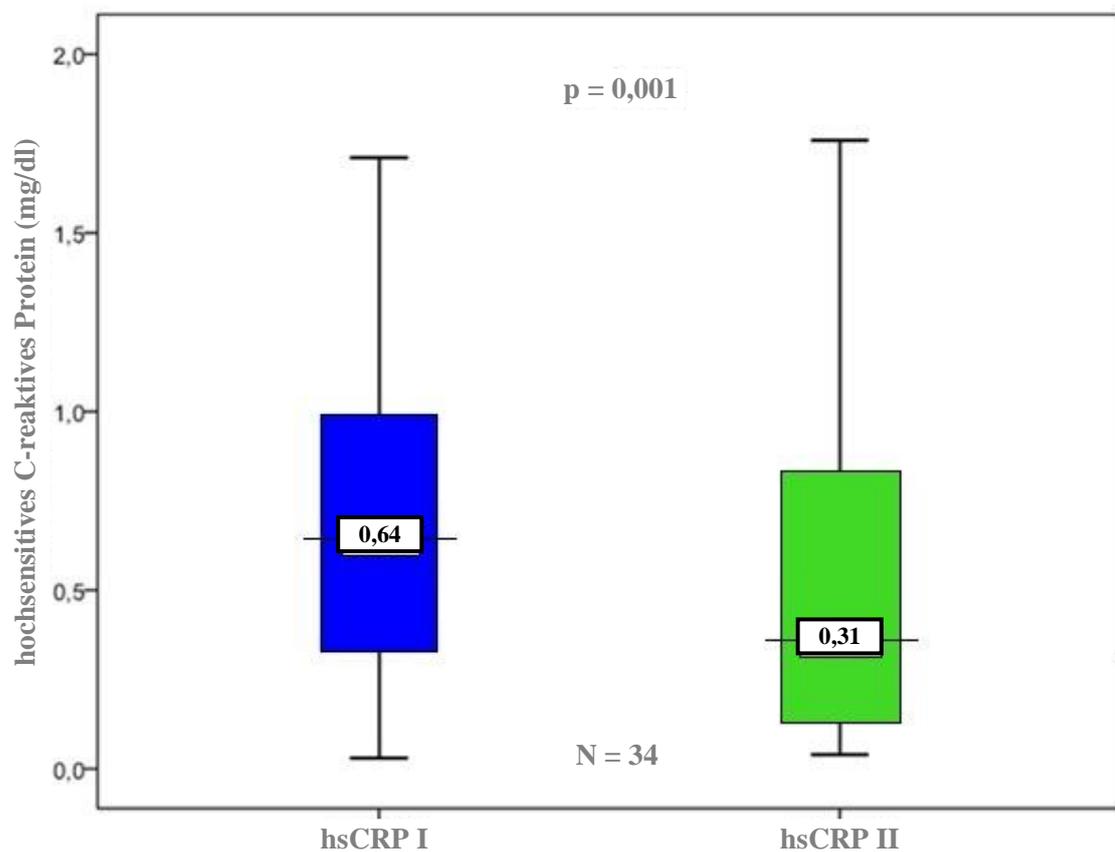


Abbildung 9: hsCRP-Konzentrationen zu Beginn der Studie und ca. 3 Monate nach bariatrischer Operation

Die hsCRP-Konzentrationen waren ca. 3 Monate nach bariatrischer Operation signifikant gesunken. Der blaue Balken zeigt die hsCRP-Konzentrationen vor der Operation (hsCRP I), während der grüne diese ca. 3 Monate danach verdeutlicht (hsCRP II). hsCRP I/hsCRP II ($[0,89 \pm 0,21]$ mg/dl vs. $[0,51 \pm 0,08]$ mg/dl; $p = 0,001$), (Abb.9). Die hsCRP-Konzentrationen der Gruppe mit Gewichtsverlust oberhalb des

Medians unterschieden sich im Vergleich zur Gruppe mit Gewichtsverlust unterhalb des Medians nicht signifikant. Bei der ersten Studienvisite wiesen 9 Patienten eine hsCRP-Konzentration außerhalb des Messbereichs auf ($> 2,0$ mg/dl). Bei der zweiten Studienvisite befanden sich die Konzentrationen von 5 dieser 9 Patienten innerhalb des Messbereichs.

4.6 Beeinflussung des N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide

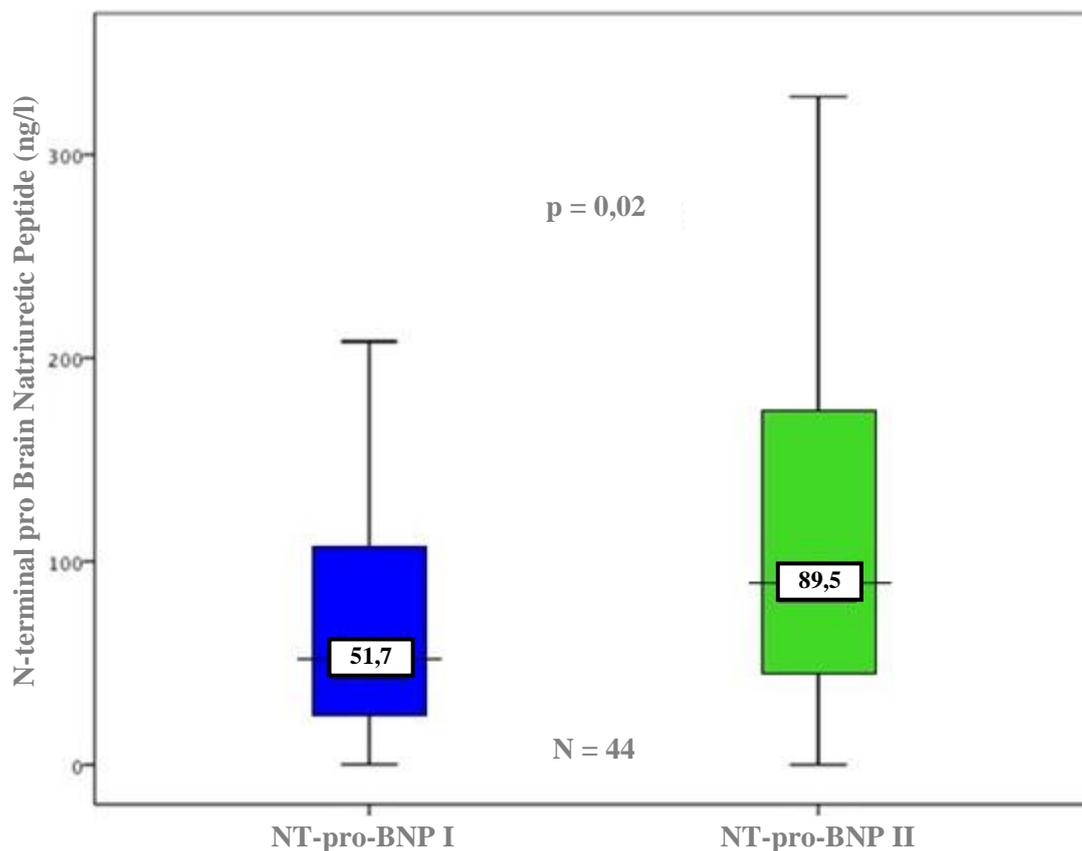


Abbildung 10: NT-pro-BNP-Plasmakonzentrationen vor und ca. 3 Monate nach bariatrischer Operation

Der blaue Balken zeigt die NT-pro-BNP-Plasmakonzentrationen vor der Operation (NT-pro-BNP I), während der grüne die NT-pro-BNP-Plasmakonzentrationen nach Operation anzeigt (NT-pro-BNP II). Das NT-pro-BNP stieg signifikant an. NT-pro-

BNP I/NT-pro-BNP II ($[89,48 \pm 101,80]$ ng/l vs. $[116,01 \pm 126,18]$ ng/l; $p = 0,02$), (Abb. 10). Die NT-pro-BNP-Konzentrationen der Gruppe mit Gewichtsverlust oberhalb des Medians unterschieden sich im Vergleich zur Gruppe mit Gewichtsverlust unterhalb des Medians nicht signifikant. Als Referenzwerte gelten die Angaben des Zentrallabors des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, welche Tabelle 4 entnommen werden können (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, 2011).

Tabelle 4: Referenzwerte der NT-pro-BNP-Konzentrationen

Frauen < 50 Jahre	≤ 155 ng/l
Männer < 50 Jahre	≤ 84 ng/l
Frauen ≥ 50 Jahre	≤ 248 ng/l
Männer ≥ 50 Jahre	≤ 194 ng/l

Im Mittel lagen die NT-pro-BNP-Konzentrationen der Studienteilnehmer der jeweiligen Altersgruppen in ihrem Referenzbereich.

4.7 Beeinflussung der Blutfettwerte

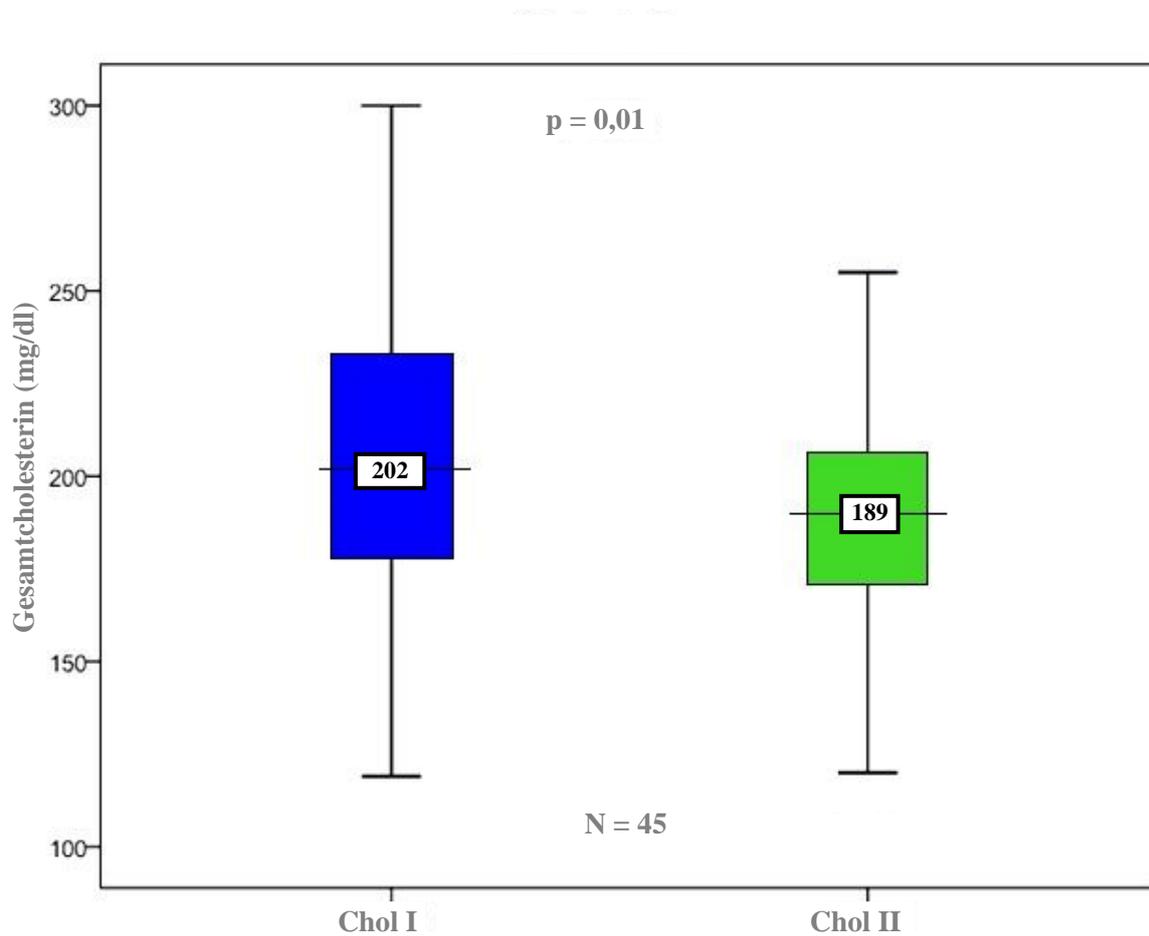


Abbildung 11: Gesamtcholesterinplasmakonzentrationen zu Beginn und ca. 3 Monate nach bariatrischer Operation

Der blaue Balken zeigt die Gesamtcholesterinkonzentrationen einen Tag vor der Operation (Chol I). Der grüne Balken verdeutlicht diese ca. 3 Monate nach Operation (Chol II). Dabei resultierte der Gewichtsverlust in einer signifikanten Reduktion der Gesamtcholesterinplasmakonzentration. Chol I/Chol II ($[201,07 \pm 5,37]$ mg/dl vs. $[189,42 \pm 5,24]$ mg/dl; $p = 0,01$), (Abb.11). Die Gesamtcholesterinkonzentrationen der Gruppe mit Gewichtsverlust oberhalb des Medians unterschieden sich im Vergleich zur Gruppe mit Gewichtsverlust unterhalb des Medians nicht signifikant.

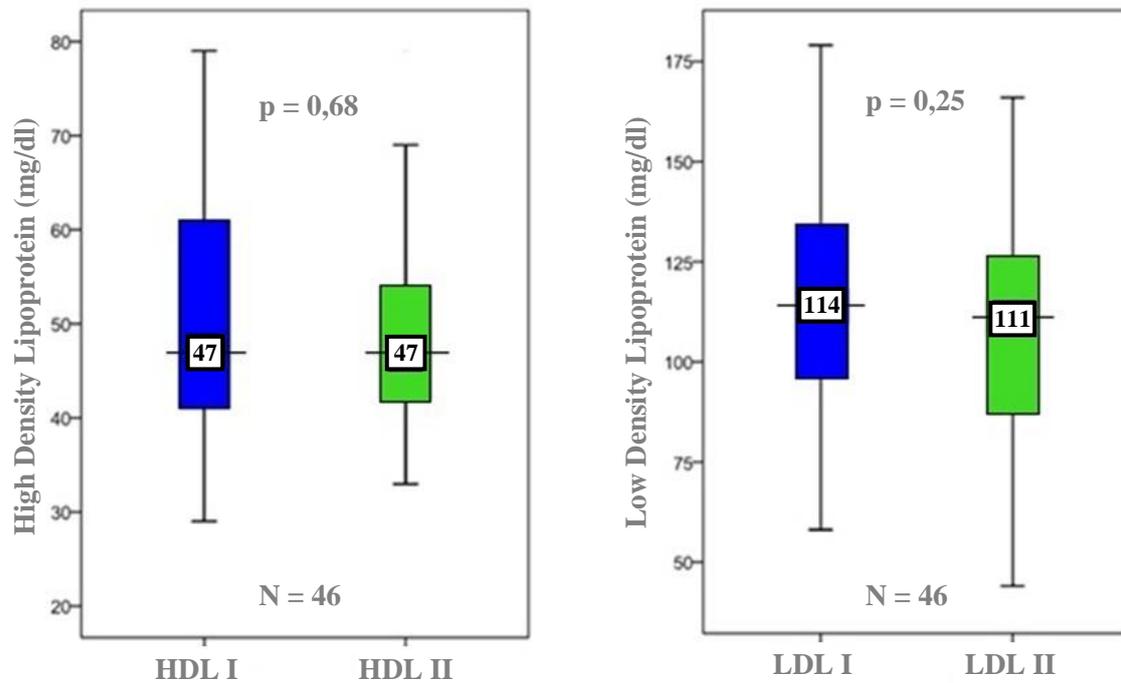


Abbildung 12: HDL- und LDL-Plasmakonzentrationen zu Beginn der Studie und ca. 3 Monate nach bariatrischer Operation

Die HDL-Cholesterinplasmakonzentrationen waren nach Gewichtsverlust nicht signifikant verändert. HDL I/HDL II ($[51,73 \pm 2,57]$ mg/dl vs. $[50,98 \pm 2,22]$ mg/dl, $p = 0,68$). Die LDL-Cholesterinplasmakonzentrationen waren nach Gewichtsverlust nicht signifikant gesunken, LDL I/LDL II ($[114,33 \pm 4,20]$ mg/dl vs. $[108,88 \pm 4,21]$ mg/dl, $p = 0,25$). Die blauen Balken zeigen jeweils die Konzentrationen vor Operation, während die grünen Balken die Konzentrationen nach Operation abbilden (Abb. 12).

4.8 Beeinflussung der Elastase

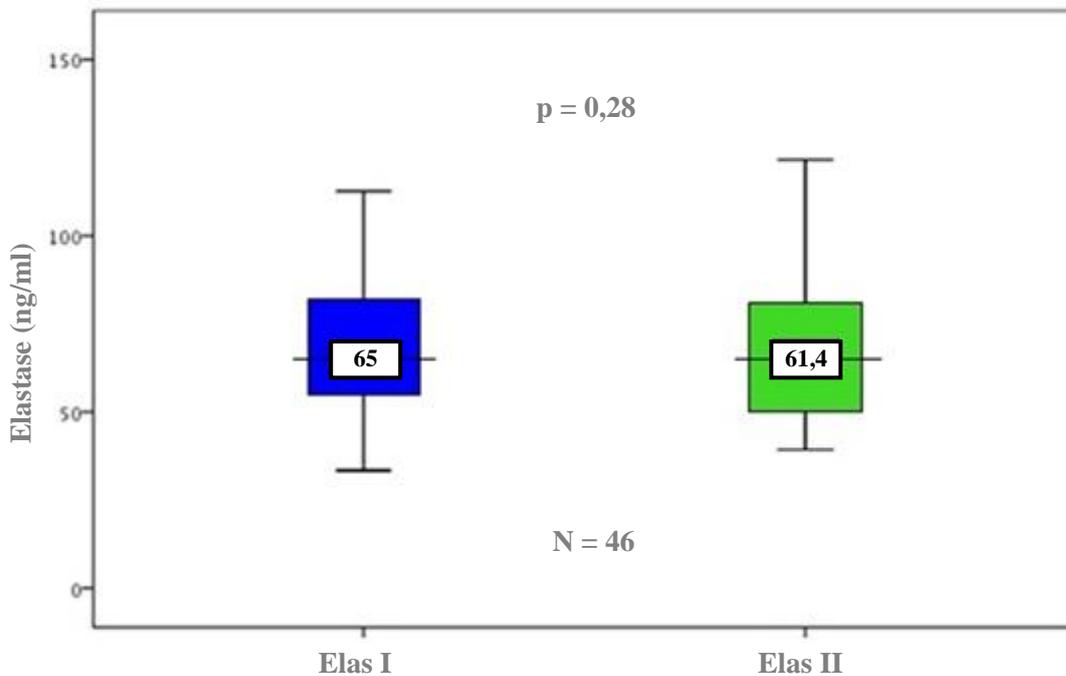


Abbildung 13: Elastaseplasmakonzentrationen zu Beginn der Studie und ca. 3 Monate nach bariatrischer Operation

Die Elastaseplasmakonzentrationen veränderten sich nicht signifikant. Der blaue Balken zeigt die gemittelten Elastasekonzentrationen vor der Operation (Elas I); der grüne Balken zeigt die gemittelten Konzentrationen ca. 3 Monate nach Operation (Elas II). Elas I/Elas II ($[76,24 \pm 47,07]$ ng/ml vs. $[62,34 \pm 32,00]$ ng/ml, $p = 0,28$), (Abb. 13). Es ließ sich kein signifikanter Unterschied der Elastasekonzentrationen in der Gruppe mit Gewichtsverlust oberhalb des Medians im Vergleich zur Gruppe mit Gewichtsverlust unterhalb des Medians beobachten.

5 Diskussion

5.1 Endotheliale Dysfunktion

In den letzten Jahren konnte mehrfach nachgewiesen werden, dass entzündliche Prozesse wesentlich an der Genese der Arteriosklerose beteiligt sind (Legein et al., 2013). Ziel dieser Studie war die Untersuchung des Effekts eines chirurgisch initiierten Gewichtsverlusts auf die Endothelfunktion. Da Adipozyten bei Übergewicht vergrößert sind und durch eingeschränkte Differenzierung weniger antiinflammatorische und vermehrt proinflammatorische Zytokine sezernieren, kommt es zu einer lokalen Entzündung. Durch eine starke Reduktion des Fettanteils sollte wieder ein physiologisches Gleichgewicht unter den Zytokinen entstehen und die Inflammation reversibel sein. Dadurch sollte es zu einer verbesserten Endothelfunktion nach Gewichtsverlust kommen.

Bisher konnten Studien zeigen, dass entzündliche Prozesse, egal welcher Genese, eine bedeutende Rolle bei KHK spielen (Libby et al., 2009; Hansson, 2005; Ross, 1999). Dass eine Reduktion des Gewichts zu einem günstigeren inflammatorischen Profil führt, konnte beispielsweise anhand von MPO, hsCRP und IL-6 gezeigt werden (Rao, 2012; Murri et al., 2010; Boesing et al., 2010; Joao et al., 2010; Compher und Badellino, 2008; Forsythe et al., 2008). Bislang wurde allerdings nicht ausreichend untersucht, inwiefern sich bei Patienten mit einem BMI von $> 35 \text{ kg/m}^2$ ein rasanter Gewichtsverlust innerhalb kürzester Zeit auf die Inflamationsparameter und die endotheliale Dysfunktion auswirkt.

Bigornia et al. stellten zwölf Monate nach Gewichtsverlust durch Diät oder Operation eine verbesserte Endothelfunktion fest, wobei diese stärker mit den gemessenen Glukosekonzentrationen als mit dem Gewichtsverlust korrelierte (Bigornia et al., 2010). Zu einem anderen Ergebnis kam die Forschergruppe um Nerla (Nerla et al., 2010). In einer kürzlich von ihr veröffentlichten Studie zeigte sich eine signifikant verbesserte Endothelfunktion bei 50 Adipositaspatienten drei Monate nach bariatrischer Operation. Die Patienten waren $38 \pm 9,13$ Jahre alt und hatten einen BMI, der sich drei Monate nach einer bariatrischen Operation von $47,1 \pm 8,4 \text{ kg/m}^2$ auf $36,8 \pm 7,8 \text{ kg/m}^2$ reduzierte. Dabei konnte die italienische Forschungsgruppe eine signifikante FMD-Verbesserung von $5,9 \pm 2,7 \%$ auf $8,8 \pm 2,4 \%$ beobachten.

Im Rahmen dieser Studie zeigte sich bei Wiedervorstellung ca. 3 Monate nach der Operation eine Reduktion des BMI von durchschnittlich $9,6 \text{ kg/m}^2$; durchschnittlich nahmen die Studienteilnehmer 28 kg ab. Die Verringerung des Fettanteils durch an Größe abnehmende Adipozyten zeigte sich am Gewicht und am Entzündungszustand. So zeigte sich eine signifikant reduzierte hsCRP-Plasmakonzentration und auch die MPO- und IL-6-Plasmakonzentrationen bei Patienten mit Gewichtsverlust oberhalb des Medians waren signifikant gesunken. Da der Entzündungszustand eine entscheidende Rolle bei der Fähigkeit des Endothels NO freizusetzen spielt, ist es nicht verwunderlich, dass eine signifikant gesteigerte FMD in der Gesamtkohorte zu beobachten war. Geht man wie Münzel und Gori davon aus, dass der Normbereich der FMD bei Gesunden bei $> 8 \%$ liegt, haben sich die Werte bei den Studienteilnehmern, welche schon nach 3,6 Monaten auf $12,48 \pm 0,95 \%$ ($p < 0,001$) angestiegen waren, normalisiert (Münzel und Gori, 2009).

Bei Betrachtung der FMD sollten auch andere Einflüsse des Gewichtsverlusts auf den Stoffwechsel berücksichtigt werden. 44 % der Studienteilnehmer gaben an Diabetiker zu sein. Insulinresistenz führt zu einer gesteigerten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Dies ist besonders durch die eingeschränkte Fähigkeit des Endothels NO freizusetzen und einer gesteigerten Anzahl freier Sauerstoffradikale zu erklären (Sharma et al., 2012). Wie bereits in der Einleitung erwähnt, konnten Sjöström et al. und Buchwald et al. zeigen, dass sich eine starke Gewichtsreduktion positiv auf die Insulinresistenz auswirkt (Sjöström et al., 2004; Buchwald et al., 2004). Deshalb könnte die nach Gewichtsverlust zu beobachtende Verbesserung der FMD nicht nur auf einen Rückgang der freigesetzten proinflammatorischen Zytokine zurückgeführt werden, sondern ebenfalls auf den veränderten Glukosestoffwechsel. Ferner könnte neben Messung der proinflammatorischen Zytokine auch die Betrachtung der antiinflammatorischen Zytokine wie Adiponektin aufschlussreich sein.

5.2 Myeloperoxidase und Elastase

Bei stark adipösen Personen kommt es durch eine vermehrte Aktivierung neutrophiler Granulozyten zu einem Anstieg von MPO und Calprotectin, welches ebenfalls ein humanes Leukozytenprotein ist. Zwei Jahre nach Gewichtsverlust durch Magenbypass

ließ sich eine gesunkene Calprotectinkonzentration nachweisen (Nijhuis et al., 2009). Diese weist auf eine geringere Aktivierung der neutrophilen Granulozyten hin. Demgegenüber stehen die Beobachtungen, die Netto et al. machen konnten (Netto et al., 2012). Die Autoren machten in dieser Studie zwar keine Angaben zur Serumkonzentration der MPO, berichten aber von einer, wenn auch nicht signifikanten, Reduktion der MPO-Serumaktivität 12 Monate nach Magenbypass-Operation um durchschnittlich 14,1 % ($p = 0,096$). Nach 24 Monaten beobachteten sie dann allerdings eine Zunahme der Serumaktivität um durchschnittlich 14,9 % ($p = 0,032$). In der uns hier vorliegenden Studie ließ sich nach ca. 3 Monaten bei den Studienteilnehmern, die eine Reduktion des BMI um über 9 kg/m^2 erreichten, eine signifikante Reduktion der MPO-Plasmakonzentration feststellen, nicht aber bei Studienteilnehmern, welche das Gewicht um weniger als 9 kg/m^2 reduzierten. Wie man an der Studie von Netto et al. sieht, scheint sich der Inflammationsstatus nach bariatrischer Operation im zeitlichen Verlauf in unterschiedliche Richtungen zu verändern, sodass auch in unserer Studie ein längerer Nachbeobachtungszeitraum aufschlussreich hätte sein können.

Patienten, die sich nach einer Operation sportlich betätigen, können einen größeren Gewichtsverlust erreichen und ihre Lebensqualität effektiver steigern als inaktive Personen (Bond et al., 2009). Es ist nicht auszuschließen, dass die Teilnehmer, die besonders viel abnahmen, auch mehr Sport betrieben und ihren Lebensstil stärker veränderten als die übrigen. Kudaeva et al. beobachteten bei Tieren, dass es durch sportliche Betätigung zu einer Reduktion der Granulozyten im peripheren Blut kommt (Kudaeva et al., 2012). Die Myelopoese im Knochenmark und die Erythropoese in der Milz scheinen durch Sport stimuliert zu werden, während das Immunsystem herunterreguliert wird. Durch die verminderte Zahl der Granulozyten könnte die Aktivität der MPO besonders bei den Operierten, welche viel Sport trieben und viel Gewicht verloren, gesunken sein. Postoperativ kommt es vorübergehend zu einer Aktivierung der Neutrophilen (Hans et al., 1991). In der Literatur finden sich allerdings wenige Studien, die Daten liefern, wie sich MPO generell bei Operationen verhält und wie lange es nach einer Operation dauert bis die Ausgangswerte der MPO wieder erreicht werden. Bei einer kinderchirurgischen Operation mit Einsatz einer Herzlungenmaschine wurden MPO-Plasmakonzentrationen vor, während und nach dem Eingriff gemessen (Gessler et al., 2004). Dabei stiegen die Plasmakonzentrationen während der Operation stark an und erreichten drei Stunden nach der Operation über

das Vierfache des Ausgangswertes. Leider wurde MPO nicht über einen längeren Zeitraum beobachtet. Oft wurden Patienten mit Karzinomen, durch die oxidativer Stress entsteht, vor und nach Operation beobachtet (Czygier et al., 2010). Dabei fanden sich erhöhte MPO-Konzentrationen auch noch nach der Operation, sodass ein längerer Nachbeobachtungszeitraum gefordert wird. Wie bei der Bewertung der FMD gilt auch hier zu berücksichtigen, dass die dreimonatige Zeitspanne der hier vorliegenden Studie nach dem Magenbypass eventuell nicht ausreichend war. Durch das beachtliche Ausmaß des Eingriffs wurden Entzündungsmediatoren freigesetzt, die nicht exklusiv mit der Adipositas zu assoziieren sind.

Die Elastasekonzentrationen sanken in der Tendenz. Dieser Trend war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,28$). Dabei fielen die Plasmakonzentrationen stärker ab bei den Teilnehmern, welche mehr Gewicht verloren hatten. Da Elastase ebenfalls in den azurophilen Granula der neutrophilen Granulozyten gespeichert und bei deren Aktivierung freigesetzt wird, gibt sie ebenso wie die MPO Aufschluss über die Aktivität der neutrophilen Granulozyten. Eine zufriedenstellende Erklärung, weshalb sich MPO nicht exakt wie Elastase verhält, konnte nicht gefunden werden. Die signifikant verbesserte FMD scheint also nicht ausschließlich durch weniger aktive Entzündungszellen erklärt werden zu können. Ca. 3 Monate nach bariatrischer Operation scheint nach wie vor ein gewisser Entzündungszustand zu herrschen. Dass dieser rückläufig ist, erkennt man dennoch gut an der signifikant verbesserten FMD, den signifikant reduzierten MPO-Konzentrationen bei den Patienten, deren Gewichtsverlust oberhalb des Medians lag und den signifikant verringerten Entzündungsmediatoren. Dennoch sollte beachtet werden, dass die Studienteilnehmer auch nach einem beträchtlichen Gewichtsverlust einen durchschnittlichen BMI von immer noch 42 kg/m^2 aufwiesen. Damit existiert bei dieser Patientengruppe weiterhin eine große Menge an Fettgewebe, welches einen Entzündungszustand hervorruft.

5.3 Brain Natriuretic Peptide

5.3.1 Brain Natriuretic Peptide: Erwartungen dieser Studie

Ein interessantes Ergebnis, welches diese Studie von der von Nerla unterscheidet, stellt NT-pro-BNP dar (Nerla et al., 2010). BNP ist heutzutage ein gut etablierter Marker, der

bei Überbelastung des Herzens ausgeschüttet wird und Hinweise auf Herzinsuffizienz geben kann. Unsere Hypothese war, dass es durch einen Gewichtsverlust solch großen Ausmaßes zu einer kardialen Entlastung kommen sollte. Durch die teilweise reduzierten Entzündungsfaktoren, die verbesserte Endothelfunktion und die dadurch resultierende verbesserte Fähigkeit zur Vasodilatation wäre zu vermuten gewesen, dass der Gesamtquerschnitt der Gefäße vergrößert wird und es durch diesen Mechanismus zur Senkung der Nachlast kommt. Folglich wäre die Wandspannung und Dehnung des linken Ventrikels geringer und die BNP-Konzentration sollte sinken. Entgegen dieser Annahme stieg NT-pro-BNP in unserer Studie signifikant an, wobei sich die gemittelten Plasmakonzentrationen weiterhin innerhalb des Referenzbereichs befanden. Die Halbwertszeit von BNP beträgt etwa 20 Minuten, die von NT-pro-BNP 90-120 Minuten. Aufgrund dieser geringen Halbwertszeiten kann nicht davon ausgegangen werden, dass die hohen Konzentrationen bei der Operation entstanden sind und aufgrund ihrer Kinetik bei der Nachuntersuchung gut drei Monate nach der Operation noch nachweisbar sind. Im Folgenden werden verschiedene Überlegungen bezüglich des Anstiegs erläutert.

5.3.2 Inverse Korrelation zwischen Body Mass Index und Brain Natriuretic Peptide

Die Veränderungen der NT-pro-BNP-Konzentrationen unterstützen die Beobachtungen Changchens et al., die ebenfalls feststellten, dass bei Patienten, die mit Hilfe einer Bypass-Operation einen Gewichtsverlust erzielten, die BNP-Konzentrationen schon nach drei Monaten erhöht waren (Changchien et al., 2011). Nach 12 Monaten waren die Werte sogar auf über das Dreifache des Ausgangswertes angestiegen. In dieser Studie korrelierte der BNP-Anstieg mit dem Gewichtsverlust. Bei adipösen Patienten ist das Herzzeitvolumen (HZV) durch Zunahme des Schlagvolumens (SV) gesteigert, um die Organe und Muskeln ausreichend zu versorgen. Durch den erhöhten Sympathikotonus steigt der periphere Widerstand; der Blutdruck steigt bis zur Hypertonie an, wodurch es zu einer Druckbelastung des linken Ventrikels kommt. Daraus resultiert eine gemischt exzentrisch-konzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels. Eine echokardiographische Untersuchung vor und nach Operation wäre aufschlussreich gewesen, um festzustellen, wie sich das Ventrikelvolumen und die Wanddicke durch

den abdominellen chirurgischen Eingriff verändern. Hsuan et al. konnten kürzlich zeigen, dass sich die Wanddicke des Ventrikels durch chirurgisch initiierten Gewichtsverlust verringert, die Ventrikelgröße dabei aber unverändert bleibt (Hsuan et al., 2010). Nach dem Laplace'schen Gesetz vergrößert sich dadurch die Wandspannung, womit die stärkere Ausschüttung des natriuretischen Peptids erklärt werden könnte.

Auch andere Forschergruppen, wie die um St Peter, zeigten eine inverse Korrelation zwischen BMI und sowohl BNP- als auch NT-pro-BNP-Plasmakonzentrationen bei Adipositas Grad I und Grad II ohne Vorliegen einer chronischen Herzinsuffizienz oder einer chronischen Niereninsuffizienz (St Peter et al., 2006). Dabei scheint eine stattgefundene Bypass-Operation einen prädiktiven Wert für erhöhte BNP- und Pro-BNP-Konzentrationen darzustellen.

Paradoxerweise wurde bei adipösen Personen eine generell niedrigere BNP-Konzentration gemessen als bei normalgewichtigen Probanden mit entsprechendem Schweregrad einer Herzinsuffizienz (Kälsch et al., 2009; Bayes-Genis et al., 2008). Viele Wissenschaftler haben sich mit diesem Sachverhalt beschäftigt und mögliche Erklärungen gefunden: So scheinen Peptid- und Steroidhormone sowie Zytokine Einfluss auf die endokrine Funktion des Herzens zu haben (Clerico et al., 2011). Clerico et al. sehen auch einen Zusammenhang zwischen einer medikamentösen, blutdrucksenkenden Therapie, welche viele Patienten mit Adipositas erhalten, und einer Reduktion der BNP-Konzentration. Weiterhin habe auch die Aktivität der Keimdrüsen Einfluss sowohl auf die Fettverteilung als auch auf die endokrine Funktion des Herzens (Clerico et al., 2011).

5.3.3 Adipositasparadoxon

Auch sollte bei der Diskussion der am Ende höheren NT-pro-BNP-Konzentrationen das sogenannte Adipositasparadoxon erwähnt werden. Obwohl Gewichtsreduktion mit einer Verbesserung des arteriellen Hypertonus, Diabetes mellitus und Reduktion anderer kardialer Risikofaktoren einhergeht, wird kontrovers diskutiert, ob das Mortalitätsrisiko durch Gewichtsreduktion bei bestimmten Komorbiditäten, wie beispielweise bei Herzinsuffizienz, chronischer Lungenerkrankung, Dialysepatienten und älteren

Personen allgemein, insgesamt ansteigt oder sinkt (Myers et al., 2011; Anker und von Haeling, 2011). Dieses Phänomen wird in der Literatur Adipositasparadoxon genannt.

Myers et al. begleiteten 3834 Patienten mit einem durchschnittlichen BMI von 28,9 kg/m² 7 Jahre lang und teilten sie in drei Gruppen ein (Myers et al., 2011). Die erste Gruppe bestand aus Patienten mit einem signifikanten Gewichtsverlust. Merkmal der zweiten Gruppe war ein konstantes Gewicht und die der dritten Gruppe zugeteilten Personen nahmen während des Nachbeobachtungszeitraumes zu. Es wurden die Zusammenhänge zwischen Gewichtsveränderungen, der körperlichen Fitness, welche ebenfalls eine wichtige Rolle beim Adipositasparadoxon zu spielen scheint, sowie anderen Risikofaktoren und der kardiovaskulären sowie der Gesamtsterblichkeit gemessen. Während des Beobachtungszeitraums kam es unter den Studienteilnehmern zu 314 Todesfällen, von denen 72 durch eine kardiovaskuläre Ursache zu erklären waren. Es stellte sich heraus, dass eine Gewichtszunahme mit einer geringeren, eine Gewichtsabnahme dagegen mit einer höheren Mortalität im Vergleich zu gleichbleibendem Gewicht einherging. Die Mortalität war um 4 % pro innerhalb eines Jahres abgenommenen Pfunds erhöht ($p < 0.001$). Zwei Drittel der Gestorbenen waren der Gruppe mit Gewichtsverlust zugeteilt. Von diesen konnte man bei 60 % eine deutliche Reduktion der Muskelmasse feststellen. Dies unterstützt die Theorie, dass das Adipositasparadoxon durch ungewollten Gewichtsverlust, welcher durch chronische Krankheiten bedingt war, sowie protektive Faktoren einer Gewichtszunahme zu erklären ist. Zu diesen protektiven Faktoren gehört die körperliche Anstrengung, welche bei jeder Bewegung aufgebracht werden muss. Diese ist bei einer Person mit höherem BMI deutlich größer als bei einer Person mit niedrigerem BMI. Eine adipöse Person trainiert somit bei gleichem Bewegungsumfang effektiver, wodurch die körperliche Fitness besser gesteigert wird als bei einer normalgewichtigen Person. Wie oben erwähnt, wirkt sich eine gute Fitness positiv auf die Lebenserwartung aus.

Auch anhand der Osteoporose lässt sich verdeutlichen, dass Adipositas nicht uneingeschränkt mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko in Verbindung gebracht werden darf. Es ist seit langem bekannt, dass Adipositas einen protektiven Einfluss bei Osteoporose hat (Sheu und Cauley, 2011). Die erhöhte Mortalität ist auf die verringerte Knochendichte und der damit verbundenen Frakturanfälligkeit zurückzuführen. Als wichtigstes Beispiel gelten die bei älteren Personen auftretenden Schenkelhalsfrakturen

durch Sturzereignisse, die durch Immobilität zu einer erhöhten Mortalität führen (Myers et al., 2011; Sandhu und Hampson, 2011; Morse et al., 2010).

Dass Gewichtsverlust nicht ausschließlich positiven Einfluss auf das Herz-Kreislaufsystem hat, wird in dieser Studie durch das bei der Nachuntersuchung erhöhte NT-pro-BNP verdeutlicht. Gerade bei Personen mit chronischen Herzkrankheiten und älteren Personen sollte Untergewicht vermieden werden und die Indikation zu bariatrischen Operationen genauestens überdacht werden. Gleichwohl führt die Gewichtsreduktion bei adipösen Patienten wie bereits ausgeführt zu einer Reduktion der Gesamtmortalität (Kapitel 2.4.1).

5.3.4 Wirkung von Medikamenten auf Brain Natriuretic Peptide

Die BNP-Plasmakonzentration ist durch bestimmte Medikamente beeinflussbar. So steigern Betablocker und Schilddrüsenmedikamente die Konzentration, während Diuretika diese senken. Sieben Patienten gaben zu Beginn der Studie an, L-Thyroxin, ein Schilddrüsenhormon, einzunehmen. Dreizehn berichteten, sie würden mit Betablockern behandelt. Eventuell stieg, ermutigt durch die Gewichtsreduktion die Adhärenz, also die Bereitschaft, die gemeinsam mit dem Arzt festgelegten Therapieschritte bestmöglich einzuhalten. Dies könnte dazu geführt haben, dass Medikamente, die bereits vor Beginn der Studie verordnet waren, erst bei einsetzender Gewichtsreduktion nach der Operation regelmäßig eingenommen wurden. Es ist möglich, dass die Patienten im Laufe der dreimonatigen Beobachtungszeit durch strengere und regelmäßige Kontrollen besser medikamentös eingestellt wurden und ihnen beispielsweise zusätzlich ein Betablocker zur Senkung des Blutdrucks verordnet wurde. Gegen dieses Argument spricht jedoch, dass der Blutdruck durch Gewichtsreduktion eher gesenkt wird, wodurch häufig ein Absetzen von Betablockern möglich ist (Heneghan et al., 2011). Wie Fernstrom et al. zeigten, konnten Patienten, die vor der Operation antihypertensive Medikamente nahmen, auch längerfristig nach der Operation darauf verzichten und blieben dennoch normotensiv (Fernstrom et al., 2006).

5.4 Interleukin 6

Erstaunlicherweise kam es während der Studie nur bei den Teilnehmern zu einer signifikanten Reduktion der IL-6-Plasmakonzentration, welche mit ihrem Gewichtsverlust oberhalb des Medians lagen und damit mehr als 28,9 kg/m² abnahmen. Bei den übrigen Teilnehmern konnte keine signifikante Reduktion gezeigt werden. Auch hier gilt es zu berücksichtigen, dass durch die umfangreiche Operation ein Entzündungszustand ausgelöst werden kann.

Die Adipozyten scheinen auch im verkleinerten Zustand weiterhin einige proinflammatorische Zytokine zu produzieren, was sich an den IL-6-Plasmakonzentrationen verdeutlicht. Wichtig ist es auch an die durch Operation entstandene subklinische Entzündungsreaktion zu denken, welche eventuell mehr Zeit zur Regredienz benötigt.

IL-6 wird bei Herzinsuffizienz erhöht vorgefunden. In dieser Studie stieg das NT-pro-BNP, der Herzinsuffizienzmarker, während die Patienten abnahmen. Eventuell kommt es zu einer Mehrbelastung des Herzens, welche auch möglicherweise zu einer vermehrten IL-6-Ausschüttung führt. So könnte durch eine neu entstandene Mehrbelastung des Herzens durch Umstellung an das neue Körpergewicht auch ein neuer Anstieg der Entzündungsparameter resultieren. Auch dieser Gedanke führt zu dem Schluss, dass eine weitere Nachuntersuchung zu einem späteren Zeitpunkt sinnvoll erscheint. Obwohl es sich hier um ein mit einem Durchschnittsalter von 45,2 Jahren relativ junges Patientenkollektiv handelt, kann davon ausgegangen werden, dass es durch die Risikofaktoren des metabolischen Syndroms zu einer früh einsetzenden KHK kommt. IL-6 ist nachweislich bei KHK erhöht (Niu et al., 2012).

Weiterhin spielen genetische Faktoren eine entscheidende Rolle. Studien zeigten, dass diese bei bis zu 40 % der adipösen Patienten Auslöser für die Gewichtszunahme sind. Beispielsweise wird von Polymorphismen in der Promotorregion des IL-6-Gens berichtet, die zu einer veränderten Expression dieses proinflammatorischen Zytokins führen. Da dieses den Fettstoffwechsel und den Energieumsatz beeinflusst, könnte es somit zu einer Gewichtszunahme bis hin zur Adipositas und den damit einhergehenden Konsequenzen wie Diabetes mellitus Typ 2 oder Dyslipidämien kommen (Stryjecki und Mutch, 2011; Popko et al., 2010). Dementsprechend sollten auch die individuellen genetischen Merkmale der Patienten genauer betrachtet werden.

5.5 Hochsensitives C-reaktives Protein

Durch die Gewichtsreduktion kommt es wie erwartet zu einer Reduktion der Entzündungsreaktion, was durch die signifikant gesunkenen hsCRP-Konzentrationen verdeutlicht wird. Infolge des reduzierten Akute-Phase-Proteins kommt es zu einer abgeschwächten Entzündungsreaktion.

Andere Studien berichten von einem sich erst langsam zurückbildenden Entzündungszustand. So kam es bei den meisten Studien bei Patienten zu einem signifikanten Abfall des CRP bzw. hsCRP nach frühestens 6 bzw. 12 Monaten und zu annäherungsweise normalen Konzentrationen der Inflammationsmarker 2 Jahre nach deutlichem Gewichtsverlust (Iannelli et al., 2011; Bigornia et al., 2010; van Dielen et al., 2004). Die hsCRP-Konzentration scheint dabei mit dem Glukoseabfall ein Jahr nach Gewichtsreduktion von mehr als 10 % des Körpergewichts zu korrelieren (Bigornia et al., 2010). Nach Agrawal et al. besteht ein Zusammenhang zwischen Ausmaß der Gewichtsreduktion und Reduktion der CRP-Konzentration nach bariatrischer Operation (Agrawal et al., 2009). Je größer der Gewichtsverlust ausfällt, desto niedriger ist die CRP-Konzentration.

Da IL-6 und IL-1 für die Induktion des hsCRP verantwortlich gemacht werden, überrascht der signifikante Abfall des hsCRP nach partieller Reduktion des IL-6 nicht. IL-1 wurde in dieser Studie nicht gemessen und so lässt sich nicht klären, ob erniedrigte IL-1-Konzentrationen zu einer Reduktion der hsCRP-Konzentrationen beigetragen haben.

5.6 Blutfettwerte

Lipoproteine dienen dem Transport der hydrophoben Lipide im wässrigen Medium des Blutes. Während sie außen eine hydrophile Schicht aus Phospholipiden besitzen, besteht der Kern aus Triglyceriden und Cholesterinestern. Je nach ihrer Dichte werden die Lipoproteine in HDL, LDL, Intermediate Density Lipoproteins (IDL) und Very Low Density Lipoproteins (VLDL) und Chylomikrone eingeteilt. Während LDL über den LDL-Rezeptor an sämtlichen Zellen des Körpers ansetzen kann und den Körper mit Cholesterin versorgt, bindet HDL an Zellen und kann überschüssiges Cholesterin aus

der Peripherie aufnehmen, um es anschließend zu Steroidhormon produzierenden Zellen oder Hepatozyten zu transportieren. Über die Gallensäure kann in einem weiteren Schritt Cholesterin aus dem Körper ausgeschieden werden. So gilt eine hohe HDL-Plasmakonzentration als ein protektiver Faktor in der Pathogenese der Arteriosklerose, während eine hohe LDL-Plasmakonzentration als Risikofaktor gilt. Ein reduziertes Gesamtcholesterin in Verbindung mit einem gesteigerten HDL reduziert nachweislich das Risiko an ischämischer Herzkrankheit zu versterben und die Auswirkungen des metabolischen Syndroms abzumildern (Alberti et al., 2009).

Laut der im Jahr 2011 veröffentlichten Stellungnahme der American Heart Association zur bariatrischen Chirurgie und den kardiovaskulären Risikofaktoren kommt es bei dem Magenbypass zu einer beeindruckenden Wirkung auf die Triglyceride. Demnach wird die Konzentration im Plasma um 50-60 % reduziert. Bei Verfahren, die nur den Magen betreffen, resultiert lediglich eine Reduktion von 16-25 % (Poirier et al., 2011). In dieser Studie wurde der Einfluss auf den Cholesterinstoffwechsel betrachtet. Es konnte kein signifikanter Anstieg des HDL beobachtet werden. Dies könnte an der relativ kurzen Nachbeobachtungszeit gelegen haben. Poirier et al. betrachteten Studien, die sich über einen Zeitraum zwischen 12 Monaten und 10 Jahren erstreckten (Poirier et al., 2011). Der Großteil dieser Studien zeigte einen deutlichen Anstieg des HDL nach bariatrischer Operation, der zwischen 13-47 % lag. In der SOS-Studie konnte nach 2 Jahren ein Anstieg des HDL um 18,7 % und nach 10 Jahren eine Reduktion des LDL um 13,6 % gezeigt werden (Sjöström et al., 2004). Viele Studien berichten von einem signifikanten Anstieg der HDL-Plasmakonzentration, welche zu einem Zeitpunkt von frühestens 12 bzw. 24 Monaten gemessen wurde (Johansson et al., 2009; O'Brien et al., 2006; Gleysteen et al., 1990). Nguyen et al. allerdings zeigten sowohl nach 3 Monaten als auch nach einem Jahr einen Anstieg des HDL (Nguyen et al., 2006). Hinsichtlich dieser Differenzen wäre es erneut aufschlussreich gewesen die aktuellen Studienteilnehmer länger nachzuverfolgen. Weiterhin scheint es bezüglich der metabolischen Veränderungen im Cholesterinstoffwechsel auf das Verfahren der bariatrischen Operation anzukommen. Benaiges et al. fanden heraus, dass der Anstieg des HDL bei einer Sleeve-Gastrektomie signifikant größer ausfiel als bei einem Bypassverfahren nach Roux (Benaiges et al., 2012). Während Sjöström et al. zeigten, dass der Anstieg des HDL nach RYGB verglichen mit dem Magenband stärker ausfiel, konnte die Metaanalyse von Buchwald et al. einen signifikanten Anstieg der

Konzentration lediglich nach restriktiven Verfahren aufzeigen (Sjöström et al., 2004; Buchwald et al., 2004).

Bislang sind einige wenige Möglichkeiten die HDL-Plasmakonzentration positiv zu regulieren bekannt. Neben einer Veränderung des Lebensstils durch Sport, Gewichtsreduktion und einer angepassten Ernährung erhofft man sich zurzeit durch eine medikamentöse Inhibierung des Cholesterinester-Transferproteins (CETP) die Konzentration anzuheben (Cannon et al., 2010). Da unsere Patienten keine CETP-Inhibitoren zu sich nahmen, könnte Sport eine gute, wenn nicht sogar die beste Möglichkeit gewesen sein, die HDL-Konzentration positiv zu beeinflussen. Dabei gilt aber wieder zu berücksichtigen, dass die Patienten zwar enorm schnell viel Gewicht verloren, dennoch aber weiterhin deutlich übergewichtig waren. So werden sie auch nach der Operation nicht exzessiv Sport getrieben haben. Dies könnte ein weiterer Punkt sein, der dazu beigetragen hat, dass sich die HDL-Cholesterinkonzentration in dieser Studie nicht signifikant erhöht hat.

Während sich keine signifikanten Änderungen des HDL zeigten, konnten wir einen signifikanten Abfall des Gesamtcholesterins zeigen. Das LDL-Cholesterin war ebenfalls nicht signifikant gefallen. Dieses entspricht den Erkenntnissen zur bariatrischen Chirurgie aus der Stellungnahme der American Heart Association (Poirier et al., 2011). Das LDL-Cholesterin wurde laut Poirier et al. typischerweise nicht und das Gesamtcholesterin mäßig reduziert. Patienten, die es schafften das Gewicht zu halten, zeigten einige Jahre nach der Operation allerdings ein ähnliches Lipidprofil auf wie Patienten, die wieder erheblich zunahmen. Der Gewichtsverlust an sich scheint also nicht die primäre Ursache für das insgesamt verbesserte Lipidprofil zu sein.

5.7 Limitationen der Studie

Bei der kritischen Betrachtung der Studie gilt zu berücksichtigen, dass es bei der Bestimmung der FMD einige Faktoren gibt, welche die Messungen beeinflussen (Thijssen et al., 2011). Es wurde versucht bei allen Teilnehmern einheitliche Ausgangsbedingungen zu schaffen (Kapitel 3.2.1). Unterschiedliche Voraussetzungen durch wechselnde Tageszeiten oder Temperaturen, Kaffee- oder Alkoholkonsum, Medikamenteneinnahme oder Nüchternheit und Rauchen konnten vermieden werden.

Auf den Menstruationszyklus bei den weiblichen Patienten konnte jedoch kein Einfluss genommen werden. Neben den methodischen Störfaktoren sollte auch das Studiendesign kritisch diskutiert werden. Hierbei wirkt der Nachbeobachtungszeitraum von 3,6 Monaten sehr knapp. Ursprünglich lag das Augenmerk des Interesses auf den kurzfristigen Veränderungen nach rapidem Gewichtsverlust. Dennoch ließe sich in einer weiteren Studie über einen längeren Zeitraum mit kürzeren Erhebungsintervallen und mit größerer Teilnehmerzahl eventuell eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Gewichtsreduktion und der Verbesserung der Endothelfunktion feststellen. Auch hätte sich möglicherweise eine Beziehung zwischen Geschlecht, Alter, Risikofaktoren wie Hypertonus und Nikotinkonsum oder der Art der Operation und der Veränderung der FMD beobachten lassen. Dass der Nachuntersuchungszeitraum länger hätte sein können, zeigt sich auch an dem subklinischen Entzündungszustand, der sich in den Inflammationsparametern bemerkbar macht. Da die Patienten trotz des durchschnittlichen Gewichtsverlustes von 28 kg einen BMI von immer noch durchschnittlich 42 kg/m² erreichten, waren sie beim letzten Erhebungszeitpunkt weiterhin stark übergewichtig. So ist es nicht verwunderlich, dass die durch die Adipozyten hervorgerufene Entzündung rückläufig aber immer noch vorhanden war. Auch das große Ausmaß der Operation sollte berücksichtigt werden. Um weitere Aussagen zum Verlauf der Endothelfunktion machen zu können, sollte man die FMD und die Laboranalysen zu einem deutlich späteren Zeitraum, beispielsweise 1 Jahr nach Operation, erneut durchführen.

Darüber hinaus kann kritisch diskutiert werden, inwieweit in der vorliegenden Studie weitere metabolische Untersuchungen wie die Bestimmung der Glukose- und Insulin-Konzentrationen sowie z.B. der Adiponektinkonzentrationen sinnvoll erscheinen.

6 Zusammenfassung

Bei der stetig zunehmenden Prävalenz von Übergewicht kommt es bei den Betroffenen durch eine eingeschränkte Adipozytendifferenzierung zu einer lokalen Entzündungsreaktion, welche zu einer eingeschränkten Endothelfunktion führt. Diese unterstützt die Entwicklung und Progression der durch Adipositas resultierenden Krankheiten, insbesondere die der KHK, bei welcher entzündliche vaskuläre Prozesse eine bedeutsame Rolle spielen. In jüngster Zeit wurde mehrfach nachgewiesen, dass die Gesamtmortalität bei Gewichtsreduktion sinkt. Diese Tatsache ist vor allem durch ein geringeres Auftreten von Myokardinfarkten und Tumoren und durch eine verbesserte Glukosehomöostase zu erklären.

Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob die Endothelfunktion von Adipositas-Patienten mit einem BMI $> 35 \text{ kg/m}^2$ durch einen chirurgisch initiierten Gewichtsverlust großen Ausmaßes beeinflusst wird. Dabei wurde untersucht, ob eine Korrelation zwischen BMI und der FMD sowie zwischen BMI und proinflammatorischen Markern wie der MPO besteht. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Endothelfunktion in der Gesamtgruppe schon nach einem kurzen Nachbeobachtungszeitraum von einem Vierteljahr nach einem durchschnittlichen Gewichtsverlust von 28 kg verbesserte, wobei keine Korrelation mit der Reduktion des BMI nachgewiesen werden konnte. Auch die Entzündungsmarker sanken teilweise signifikant. Die Inflammation scheint regredient zu sein und sollte nach einem längeren Nachuntersuchungszeitraum erneut bestimmt werden. Dabei wäre es sinnvoll ein größeres Kollektiv zu untersuchen, um die Aussagekraft der Studie zu erhöhen.

Interessanterweise stiegen die NT-pro-BNP-Plasmakonzentrationen unter der Gewichtsreduktion an. In diesem Zusammenhang scheint das Adipositasparadoxon erwähnenswert und es muss diskutiert werden, ob adipösen Patienten mit kardiovaskulären Krankheitsbildern wie beispielsweise der Herzinsuffizienz eine bariatrische Operation empfohlen werden sollte.

Grundlegend gilt zu berücksichtigen, dass man Übergewicht vorbeugen kann. Hinsichtlich der rasant steigenden Anzahl adipöser Patienten sollte weiterhin ein besonderes Augenmerk auf die Prävention gesetzt werden.

7 Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
ABCA1-Transporter	ATP-Binding Cassette Transporter A1
ACh	Acetylcholin
ADMA	asymmetrisches Dimethylarginin
Arg	L-Arginin
BH ₄	Tetrahydrobiopterin
BIVA	Bioelectrical Vectorial Impedance Analysis (bioelektrische Impedanz-Vektoranalyse)
BMI	Body Mass Index
BNP	Brain Natriuretic Peptide
bzw.	beziehungsweise
Ca ²⁺ /CaM	Calcium-Calmodulin-Komplex
CETP	Cholesterinester-Transferprotein
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
Cit	L-Citrullin
CRP	C-reaktives Protein
d.h.	das heißt
EDHF	Endothelium-derived Hyperpolarizing Factor
EDRF	Endothelium-derived Relaxing Factor

ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
ER	endoplasmatisches Retikulum
FMD	Flow-mediated Dilation (flussvermittelte Vasodilatation)
GC-A	membranständige A-Rezeptor gekoppelte Guanylatzyklase
GMP	Guanosin-5'-Monophosphat
HDL	High Density Lipoprotein
HClO	hypochlorige Säure
hsCRP	hochsensitives C-reaktives Protein
HZV	Herzzeitvolumen
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule 1
IDL	Intermediate Density Lipoprotein
IL-1	Interleukin 1
IL-6	Interleukin 6
IL-8	Interleukin 8
IP ₃	Inositoltriphosphat
kb	Kilobasenpaare
kDa	Kilodalton
kg	Kilogramm
KHK	Koronare Herzkrankheit
LCAT	Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase
LDL	Low Density Lipoprotein
M	muskarinerner Rezeptor

m	Meter
Max	Maximum
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein 1
Min	Minimum
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MPO	Myeloperoxidase
mU	Milliunit
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NADPH	Nicotinamadenin dinucleotidphosphat
NADPH-Oxidase	Nicotinamadenin dinucleotidphosphat-Oxidase
ng	Nanogramm
nm	Nanometer
NMD	Nitro-mediated Dilation (Nitroglycerin-abhängige Dilatation)
NO	Stickstoffmonoxid
NT-pro-BNP	N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide
PAT	periphere arterielle Tonometrie
PDGF	Platelet-derived Growth Factor
PGI ₂	Prostazyklin
PIP ₂	Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphat
PKG	Proteinkinase G
PLC	Phospholipase C

PW-Doppler	Pulsed Wave Doppler
RYGB	Roux-en-Y Gastric Bypass
sGC	lösliche (soluble) Guanylatzyklase
Sleeve	Schlauchmagen
Sleeve-Gastrektomie	Schlauchmagenbildung
SOS-Studie	Swedish Obese Subjects Studie
Std.Abw.	Standardabweichung
SV	Schlagvolumen
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule 1
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
VTI	Velocity Time Integral (Blutfluss pro Zeiteinheit)
WHO	Weltgesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel
Δ	Differenz

8 Literaturverzeichnis

- 1) Abu-Soud HM, Hazen SL (2000) Nitric oxide is a physiological substrate for mammalian peroxidases. *J Biol Chem.* 275:37524-37532.
- 2) Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, Lamonte MJ, Stroup AM, Hunt SC (2007) Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 357:753-761.
- 3) Agrawal V, Krause KR, Chengelis DL, Zalesin KC, Rocher LL, McCullough PA (2009) Relation between degree of weight loss after bariatric surgery and reduction in albuminuria and C-reactive protein. *Surg Obes Relat Dis.* 5:20-26.
- 4) Akcakoyun M, Kargin R, Tanalp AC, Pala S, Ozveren O, Akcay M, Barutcu I, Kirma C (2008) 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.* 19:337-343.
- 5) Amad KH, Brennan JC, Alexander JK (1965) The cardiac pathology of chronic exogenous obesity. *Circulation.* 32:740-745.
- 6) Anderson EA, Mark AL (1989) Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans. *Circulation.* 79:93-100.
- 7) Anker SD, von Haehling S (2011) The obesity paradox in heart failure: accepting reality and making rational decisions. *Clin Pharmacol Ther.* 90:188-190.
- 8) Astrup A, Rössner S, Van GL, Rissanen A, Niskanen L, Al HM, Madsen J, Rasmussen MF, Lean ME (2009) Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet.* 374:1606-1616.
- 9) Aurora AR, Khaitan L, Saber AA (2012) Sleeve gastrectomy and the risk of leak: a systematic analysis of 4,888 patients. *Surg Endosc.* 26:1509-1515.
- 10) Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, Münzel T, Simoons ML, Hamm CW (2003) Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 108:1440-1445.
- 11) Baldus S, Rudolph V, Roiss M, Ito WD, Rudolph TK, Eiserich JP, Sydow K, Lau D, Szöcs K, Klinke A, Kubala L, Berglund L, Schrepfer S, Deuse T, Haddad M, Risius T, Klemm H, Reichenspurner HC, Meinertz T, Heitzer T (2006) Heparins increase endothelial nitric oxide bioavailability by liberating vessel-immobilized myeloperoxidase. *Circulation.* 113:1871-1878.

- 12) Bayes-Genis A, DeFilippi C, Januzzi JL, Jr. (2008) Understanding amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in obesity. *Am J Cardiol.* 101:89-94.
- 13) Benaiges D, Flores-Le-Roux JA, Pedro-Botet J, Ramon JM, Parri A, Villatoro M, Carrera MJ, Pera M, Sagarra E, Grande L, Goday A (2012) Impact of restrictive (sleeve gastrectomy) vs hybrid bariatric surgery (Roux-en-Y gastric bypass) on lipid profile. *Obes Surg.* 22:1268-1275.
- 14) Berchtold R, Wanner G A, Keller R (2008) *Chirurgie.* Hans-Peter Bruch, Ottmar Trentz (Hrg.), 6. Auflage, Urban & Fischer in Elsevier, München, S. 789.
- 15) Berrington de GA, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, Moore SC, Tobias GS, nton-Culver H, Freeman LB, Beeson WL, Clipp SL, English DR, Folsom AR, Freedman DM, Giles G, Hakansson N, Henderson KD, Hoffman-Bolton J, Hoppin JA, König KL, Lee IM, Linet MS, Park Y, Pocobelli G, Schatzkin A, Sesso HD, Weiderpass E, Willcox BJ, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Willett WC, Thun MJ (2010) Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med.* 363:2211-2219.
- 16) Bigornia SJ, Mott MM, Hess DT, Apovian CM, McDonnell ME, Duess MA, Kluge MA, Fiscala AJ, Vita JA, Gokce N (2010) Long-term successful weight loss improves vascular endothelial function in severely obese individuals. *Obesity (Silver Spring).* 18:754-759.
- 17) Boesing F, Moreira EA, Wilhelm-Filho D, Vigil SV, Parizotto EB, Inacio DB, Portari GV, Trindade EB, Jordao-Junior AA, Frode TS (2010) Roux-en-Y bypass gastroplasty: markers of oxidative stress 6 months after surgery. *Obes Surg.* 20:1236-1244.
- 18) Bond DS, Phelan S, Wolfe LG, Evans RK, Meador JG, Kellum JM, Maher JW, Wing RR (2009) Becoming physically active after bariatric surgery is associated with improved weight loss and health-related quality of life. *Obesity (Silver Spring).* 17:78-83.
- 19) Bondke PA, Buschmann EE, Lindhorst R, Troidl K, Langhoff R, Schulte KL, Buschmann I (2011) Therapeutic arteriogenesis in peripheral arterial disease: combining intervention and passive training. *Vasa.* 40:177-187.
- 20) Brennan ML, Penn MS, Van LF, Nambi V, Shishehbor MH, Aviles RJ, Goormastic M, Pepoy ML, McErlean ES, Topol EJ, Nissen SE, Hazen SL (2003) Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med.* 349:1595-1604.
- 21) Brook RD (2006) Obesity, weight loss, and vascular function. *Endocrine.* 29:21-25.

- 22) Brown KE, Brunt EM, Heinecke JW (2001) Immunohistochemical detection of myeloperoxidase and its oxidation products in Kupffer cells of human liver. *Am J Pathol.* 159:2081-2088.
- 23) Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, Schoelles K (2004) Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 292:1724-1737.
- 24) Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, Bantle JP, Sledge I (2009) Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 122:248-256.
- 25) Bult MJ, van DT, Muller AF (2008) Surgical treatment of obesity. *Eur J Endocrinol.* 158:135-145.
- 26) Butt M, Dwivedi G, Blann A, Khair O, Lip GY (2010) Endothelial dysfunction: methods of assessment & implications for cardiovascular diseases. *Curr Pharm Des.* 16:3442-3454.
- 27) Celermajer DS (1997) Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol.* 30:325-333.
- 28) Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, Robinson J, McCredie R, Donald A, Deanfield JE (1996) Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med.* 334:150-154.
- 29) Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, Deanfield JE (1993) Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation.* 88:2149-2155.
- 30) Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE (1992) Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 340:1111-1115.
- 31) Changchien EM, Ahmed S, Betti F, Higa J, Kiely K, Hernandez-Boussard T, Morton J (2011) B-type natriuretic peptide increases after gastric bypass surgery and correlates with weight loss. *Surg Endosc.* 25:2338-2343.
- 32) Chigaev A, Smagley Y, Sklar LA (2011) Nitric oxide/cGMP pathway signaling actively down-regulates alpha4beta1-integrin affinity: an unexpected mechanism for inducing cell de-adhesion. *BMC Immunol.* 12:28.
- 33) Clerico A, Giannoni A, Vittorini S, Emdin M (2011) The paradox of low BNP levels in obesity. *Heart Fail Rev.* 17:81-96.

- 34) Compher C, Badellino KO (2008) Obesity and inflammation: lessons from bariatric surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 32:645-647.
- 35) Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R (2002) 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.* 39:257-265.
- 36) Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA (1995) Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound. *Am J Physiol.* 268:H1397-H1404.
- 37) Curat CA, Miranville A, Sengenès C, Diehl M, Tonus C, Busse R, Bouloumie A (2004) From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages: induction of diapedesis by human mature adipocytes. *Diabetes.* 53:1285-1292.
- 38) Czygier M, Kamocki Z, Lawicki S, Szmitkowski M (2010) [The plasma level of myeloperoxidase (MPO) and total antioxidant status (TAS) in gastric cancer patients after surgery]. *Przegl Lek.* 67:443-445.
- 39) Daugherty A, Dunn JL, Rateri DL, Heinecke JW (1994) Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* 94:437-444.
- 40) Davis N, Katz S, Wylie-Rosett J (2007) The effect of diet on endothelial function. *Cardiol Rev.* 15:62-66.
- 41) De Caterina R, Libby P, Peng HB, Thannickal VJ, Rajavashisth TB, Gimbrone MA, Jr., Shin WS, Liao JK (1995) Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest.* 96:60-68.
- 42) Deitel M, Crosby RD, Gagner M (2008) The First International Consensus Summit for Sleeve Gastrectomy (SG), New York City, October 25-27, 2007. *Obes Surg.* 18:487-496.
- 43) Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (2011) Chirurgie der Adipositas – S3- Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie - Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Adipositas therapie. Erscheinungsort: unbekannt[Online im Internet] URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/088-0011_S3_Chirurgie_der_Adipositas_2010-06.pdf [Stand 10.09.2012, 13:30].

- 44) Dube P, Weber KT (2011) Congestive heart failure: pathophysiologic consequences of neurohormonal activation and the potential for recovery: part I. *Am J Med Sci.* 342:348-351.
- 45) Eid GM, Brethauer S, Mattar SG, Titchner RL, Gourash W, Schauer PR (2012) Laparoscopic sleeve gastrectomy for super obese patients: forty-eight percent excess weight loss after 6 to 8 years with 93% follow-up. *Ann Surg.* 256:262-265.
- 46) Eiserich JP, Baldus S, Brennan ML, Ma W, Zhang C, Tousson A, Castro L, Luscis AJ, Nauseef WM, White CR, Freeman BA (2002) Myeloperoxidase, a leukocyte-derived vascular NO oxidase. *Science.* 296:2391-2394.
- 47) Fernstrom JD, Courcoulas AP, Houck PR, Fernstrom MH (2006) Long-term changes in blood pressure in extremely obese patients who have undergone bariatric surgery. *Arch Surg.* 141:276-283.
- 48) Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, Hamburg NM, Luscher TF, Shechter M, Taddei S, Vita JA, Lerman A (2012) The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation.* 126:753-767.
- 49) Flum DR, Belle SH, King WC, Wahed AS, Berk P, Chapman W, Pories W, Courcoulas A, McCloskey C, Mitchell J, Patterson E, Pomp A, Staten MA, Yanovski SZ, Thirlby R, Wolfe B (2009) Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N Engl J Med.* 361:445-454.
- 50) Förstermann U (2010) Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease. *Pflugers Arch.* 459:923-939.
- 51) Forsythe LK, Wallace JM, Livingstone MB (2008) Obesity and inflammation: the effects of weight loss. *Nutr Res Rev.* 21:117-133.
- 52) Fu X, Kassim SY, Parks WC, Heinecke JW (2001) Hypochlorous acid oxygenates the cysteine switch domain of pro-matrilysin (MMP-7). A mechanism for matrix metalloproteinase activation and atherosclerotic plaque rupture by myeloperoxidase. *J Biol Chem.* 276:41279-41287.
- 53) Garcia de la TN, Rubio MA, Bordiu E, Cabrerizo L, Aparicio E, Hernandez C, Sanchez-Pernaute A, ez-Valladares L, Torres AJ, Puente M, Charro AL (2008) Effects of weight loss after bariatric surgery for morbid obesity on vascular endothelial growth factor-A, adipocytokines, and insulin. *J Clin Endocrinol Metab.* 93:4276-4281.

- 54) Gessler P, Pretre R, Hohl V, Rousson V, Fischer J, Dahinden C (2004) CXC-chemokine stimulation of neutrophils correlates with plasma levels of myeloperoxidase and lactoferrin and contributes to clinical outcome after pediatric cardiac surgery. *Shock*. 22:513-520.
- 55) Gkaliagkousi E, Ferro A (2011) Nitric oxide signalling in the regulation of cardiovascular and platelet function. *Front Biosci*. 16:1873-1897.
- 56) Gleysteen JJ, Barboriak JJ, Sasse EA (1990) Sustained coronary-risk-factor reduction after gastric bypass for morbid obesity. *Am J Clin Nutr*. 51:774-778.
- 57) Gögebakan O, Kohl A, Osterhoff MA, van Baak MA, Jebb SA, Papadaki A, Martinez JA, Handjieva-Darlenska T, Hlavaty P, Weickert MO, Holst C, Saris WH, Astrup A, Pfeiffer AF (2011) Effects of weight loss and long-term weight maintenance with diets varying in protein and glycemic index on cardiovascular risk factors: the diet, obesity, and genes (DiOGenes) study: a randomized, controlled trial. *Circulation*. 124:2829-2838.
- 58) Gokce N, Keaney JF, Jr., Hunter LM, Watkins MT, Menzoian JO, Vita JA (2002) Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation*. 105:1567-1572.
- 59) Gokce N, Keaney JF, Jr., Hunter LM, Watkins MT, Nedeljkovic ZS, Menzoian JO, Vita JA (2003) Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 41:1769-1775.
- 60) Green DJ, Jones H, Thijssen D, Cable NT, Atkinson G (2011) Flow-mediated dilation and cardiovascular event prediction: does nitric oxide matter? *Hypertension*. 57:363-369.
- 61) Green PS, Mendez AJ, Jacob JS, Crowley JR, Growdon W, Hyman BT, Heinecke JW (2004) Neuronal expression of myeloperoxidase is increased in Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 90:724-733.
- 62) Gustafson B (2010) Adipose tissue, inflammation and atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*. 17:332-341.
- 63) Hans P, Canivet JL, Pincemail J, Muller JP, Byttebier G, Lamy M (1991) Plasma vitamin E, total lipids and myeloperoxidase levels during spinal surgery. A comparison between two anesthetic agents: propofol and isoflurane. *Acta Anaesthesiol Scand*. 35:302-305.
- 64) Hansson GK (2005) Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 352:1685-1695.

- 65) Hauner H, Buchholz G, Hamann A, Husemann B, Koletzko B, Liebermeister H, Wabitsch M, Westenhöfer J, Wirth A, Wolfram G (2007) Evidenzbasierte Leitlinie - Prävention und Therapie der Adipositas. Erscheinungsort: unbekannt [Online im Internet] URL: <http://www.adipositas-gesellschaft.de/fileadmin/PDF/Leitlinien/Adipositas-Leitlinie-2007.pdf> [Stand: 03.06.2012, 18:30].
- 66) Hazell LJ, Arnold L, Flowers D, Waeg G, Malle E, Stocker R (1996) Presence of hypochlorite-modified proteins in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* 97:1535-1544.
- 67) Hazell LJ, Baerenthaler G, Stocker R (2001) Correlation between intima-to-media ratio, apolipoprotein B-100, myeloperoxidase, and hypochlorite-oxidized proteins in human atherosclerosis. *Free Radic Biol Med.* 31:1254-1262.
- 68) Hazen SL, Heinecke JW (1997) 3-Chlorotyrosine, a specific marker of myeloperoxidase-catalyzed oxidation, is markedly elevated in low density lipoprotein isolated from human atherosclerotic intima. *J Clin Invest.* 99:2075-2081.
- 69) Heitzer T, Baldus S, von KY, Rudolph V, Meinertz T (2005) Systemic endothelial dysfunction as an early predictor of adverse outcome in heart failure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 25:1174-1179.
- 70) Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Münzel T (2001) Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 104:2673-2678.
- 71) Heitzer T, Ylä-Herttuala S, Luoma J, Kurz S, Münzel T, Just H, Olschewski M, Drexler H (1996) Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia. Role of oxidized LDL. *Circulation.* 93:1346-1353.
- 72) Heneghan HM, Meron-Eldar S, Brethauer SA, Schauer PR, Young JB (2011) Effect of Bariatric Surgery on Cardiovascular Risk Profile. *Am J Cardiol.* 108:1499-1507.
- 73) Henriksen PA, Sallenave JM (2008) Human neutrophil elastase: mediator and therapeutic target in atherosclerosis. *Int J Biochem Cell Biol.* 40:1095-1100.
- 74) Hingorani AD, Casas JP (2012) The interleukin-6 receptor as a target for prevention of coronary heart disease: a mendelian randomisation analysis. *Lancet.* 379:1214-1224.
- 75) Hirsch JG, Cohn ZA (1960) Degranulation of polymorphonuclear leucocytes following phagocytosis of microorganisms. *J Exp Med.* 112:1005-1014.

- 76) Hozawa A, Folsom AR, Sharrett AR, Chambless LE (2007) Absolute and attributable risks of cardiovascular disease incidence in relation to optimal and borderline risk factors: comparison of African American with white subjects--Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med.* 167:573-579.
- 77) Hsuan CF, Huang CK, Lin JW, Lin LC, Lee TL, Tai CM, Yin WH, Tseng WK, Hsu KL, Wu CC (2010) The effect of surgical weight reduction on left ventricular structure and function in severe obesity. *Obesity (Silver Spring).* 18:1188-1193.
- 78) Hyde R (2008) Europe battles with obesity. *Lancet.* 371:2160-2161.
- 79) Iannelli A, Anty R, Schneck AS, Tran A, Gugenheim J (2011) Inflammation, insulin resistance, lipid disturbances, anthropometrics, and metabolic syndrome in morbidly obese patients: a case control study comparing laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surgery.* 149:364-370.
- 80) Ioannides-Demos LL, Piccenna L, McNeil JJ (2011) Pharmacotherapies for obesity: past, current, and future therapies. *J Obes.* 2011:179674.
- 81) Isakson P, Hammarstedt A, Gustafson B, Smith U (2009) Impaired preadipocyte differentiation in human abdominal obesity: role of Wnt, tumor necrosis factor- α , and inflammation. *Diabetes.* 58:1550-1557.
- 82) James WP, Caterson ID, Coutinho W, Finer N, Van Gaal LF, Maggioni AP, Torp-Pedersen C, Sharma AM, Shepherd GM, Rode RA, Renz CL (2010) Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med.* 363:905-917.
- 83) Janoff A, Scherer J (1968) Mediators of inflammation in leukocyte lysosomes. IX. Elastinolytic activity in granules of human polymorphonuclear leukocytes. *J Exp Med.* 128:1137-1155.
- 84) Jaye DL, Waites KB (1997) Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J.* 16:735-746.
- 85) Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuiliez C, Lüscher TF (1995) Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation.* 91:1314-1319.
- 86) Joao CE, Valezi AC, Delfino VD, Lavado EL, Barbosa DS (2010) Reduction in plasma levels of inflammatory and oxidative stress indicators after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 20:42-49.
- 87) Johansson HE, Haenni A, Ohrvall M, Sundbom M, Zethelius B (2009) Alterations in proinsulin and insulin dynamics, HDL Cholesterol and ALT after gastric bypass surgery. A 42-months follow-up study. *Obes Surg.* 19:601-607.

- 88) Kälsch H, Neumann T, Erbel R (2009) Less increase of BNP and NT-proBNP levels in obese patient with decompensated heart failure: interpretation of natriuretic peptides in obesity. *Int J Cardiol.* 133:e22-e24.
- 89) Kaneko K, Kanda T, Yamauchi Y, Hasegawa A, Iwasaki T, Arai M, Suzuki T, Kobayashi I, Nagai R (1999) C-Reactive protein in dilated cardiomyopathy. *Cardiology.* 91:215-219.
- 90) Karakas M, König W (2012) Myeloperoxidase production by macrophage and risk of atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 14:277-283.
- 91) Karakas M, König W, Zierer A, Herder C, Rottbauer W, Baumert J, Meisinger C, Thorand B (2011) Myeloperoxidase is Associated with Incident Coronary Heart Disease Independently of Traditional Risk Factors: Results from the MONICA/KORA Augsburg Study. *J Intern Med.* 271:43-50.
- 92) Klebanoff SJ (1970) Myeloperoxidase: contribution to the microbicidal activity of intact leukocytes. *Science.* 169:1095-1097.
- 93) Klebanoff SJ (2005) Myeloperoxidase: friend and foe. *J Leukoc Biol.* 77:598-625.
- 94) Klein LW (2005) Clinical implications and mechanisms of plaque rupture in the acute coronary syndromes. *Am Heart Hosp J.* 3:249-255.
- 95) Klinker A, Nussbaum C, Kubala L, Friedrichs K, Rudolph TK, Rudolph V, Paust HJ, Schröder C, Benten D, Lau D, Szocs K, Furtmüller PG, Heeringa P, Sydow K, Duchstein HJ, Ehmke H, Schumacher U, Meinertz T, Sperandio M, Baldus S (2011) Myeloperoxidase attracts neutrophils by physical forces. *Blood.* 117:1350-1358.
- 96) Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM (2002) Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 346:393-403.
- 97) König W, Khuseyinova N, Baumert J, Thorand B, Loewel H, Chambless L, Meisinger C, Schneider A, Martin S, Kolb H, Herder C (2006) Increased concentrations of C-reactive protein and IL-6 but not IL-18 are independently associated with incident coronary events in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984-2002. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 26:2745-2751.
- 98) Kudaeva OT, Kolesnikova OP, Sukhenko TG, Kozlov VA (2012) Effect of regular physical training on hemopoiesis in experimental animals. *Bull Exp Biol Med.* 153:217-221.

-
- 99) Lanthaler M, Sieb M, Strasser S, Weiss H, Aigner F, Nehoda H (2009) Disappointing mid-term results after laparoscopic gastric banding in young patients. *Surg Obes Relat Dis.* 5:218-223.
 - 100) Legein B, Temmerman L, Biessen EA, Lutgens E (2013) Inflammation and immune system interactions in atherosclerosis. *Cell Mol Life Sci.* [Epub ahead of print].
 - 101) Li MF, Cheung BM (2011) Rise and fall of anti-obesity drugs. *World J Diabetes.* 2:19-23.
 - 102) Li R, Lau WB, Ma XL (2010) Adiponectin resistance and vascular dysfunction in the hyperlipidemic state. *Acta Pharmacol Sin.* 31:1258-1266.
 - 103) Libby P (2000) Coronary artery injury and the biology of atherosclerosis: inflammation, thrombosis, and stabilization. *Am J Cardiol.* 86:3J-8J.
 - 104) Libby P, Ridker PM, Hansson GK (2009) Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol.* 54:2129-2138.
 - 105) Little WC, Downes TR, Applegate RJ (1991) The underlying coronary lesion in myocardial infarction: implications for coronary angiography. *Clin Cardiol.* 14:868-874.
 - 106) Lockhart CJ, Agnew CE, McCann A, Hamilton PK, Quinn CE, McCall DO, Plumb RD, McClenaghan V, McGivern CR, Harbinson MT, McVeigh G (2011) Impaired Flow Mediated Dilatation response in Uncomplicated Type 1 Diabetes Mellitus: influence of shear stress and microvascular reactivity. *Clin Sci (Lond).* 121:129-139.
 - 107) Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR (2007) Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest.* 117:175-184.
 - 108) Lurie A (2011) Endothelial dysfunction in adults with obstructive sleep apnea. *Adv Cardiol.* 46:139-170.
 - 109) Maciejewski ML, Livingston EH, Smith VA, Kavee AL, Kahwati LC, Henderson WG, Arterburn DE (2011) Survival among high-risk patients after bariatric surgery. *JAMA.* 305:2419-2426.
 - 110) Mah E, Matos MD, Kawiecki D, Ballard K, Guo Y, Volek JS, Bruno RS (2011) Vitamin C status is related to proinflammatory responses and impaired vascular endothelial function in healthy, college-aged lean and obese men. *J Am Diet Assoc.* 111:737-743.
 - 111) Mason EE, Ito C (1969) Gastric bypass. *Ann.Surg.* 170:329-339.

- 112) Mason EE, Ito C (1996) Gastric bypass in obesity. 1967. *Obes Res.* 4:316-319.
- 113) Mason JC (2003) Statins and their role in vascular protection. *Clin Sci (Lond).* 105:251-266.
- 114) Mavri A, Poredos P, Suran D, Gaborit B, Juhan-Vague I, Poredos P (2011) Effect of diet-induced weight loss on endothelial dysfunction: early improvement after the first week of dieting. *Heart Vessels.* 26:31-38.
- 115) McVeigh GE, Brennan GM, Johnston GD, McDermott BJ, McGrath LT, Henry WR, Andrews JW, Hayes JR (1992) Impaired endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 35:771-776.
- 116) Meyers MR, Gokce N (2007) Endothelial dysfunction in obesity: etiological role in atherosclerosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 14:365-369.
- 117) Millan-Crow LA, Crow JP, Kerby JD, Beckman JS, Thompson JA (1996) Nitration and inactivation of manganese superoxide dismutase in chronic rejection of human renal allografts. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 93:11853-11858.
- 118) Morse SA, Gulati R, Reisin E (2010) The obesity paradox and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep.* 12:120-126.
- 119) Münzel T, Daiber A, Ullrich V, Mülsch A (2005) Vascular consequences of endothelial nitric oxide synthase uncoupling for the activity and expression of the soluble guanylyl cyclase and the cGMP-dependent protein kinase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 25:1551-1557.
- 120) Münzel T; Gori T (2009) Endotheliale Dysfunktion: Ursachen und prognostische Bedeutung. *Kardiologie Up2date;* 5: 361-372.
- 121) Murray CJ, Lopez AD (1997) Regional patterns of disability-free life expectancy and disability-adjusted life expectancy: global Burden of Disease Study. *Lancet.* 349:1347-1352.
- 122) Murri M, Garcia-Fuentes E, Garcia-Almeida JM, Garrido-Sanchez L, Mayas MD, Bernal R, Tinahones FJ (2010) Changes in oxidative stress and insulin resistance in morbidly obese patients after bariatric surgery. *Obes Surg.* 20:363-368.
- 123) Myers J, Lata K, Chowdhury S, McAuley P, Jain N, Froelicher V (2011) The obesity paradox and weight loss. *Am J Med.* 124:924-930.
- 124) Nauseef WM, Cogley M, McCormick S (1996) Effect of the R569W missense mutation on the biosynthesis of myeloperoxidase. *J Biol Chem.* 271:9546-9549.

- 125) Nerla R, Tarzia P, Sestito A, Di MA, Infusino F, Matera D, Greco F, Tacchino RM, Lanza GA, Crea F (2010) Effect of bariatric surgery on peripheral flow-mediated dilation and coronary microvascular function. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 22:626-634.
- 126) Netto BD, Moreira EA, Patino JS, Beninca JP, Jordao AA, Fröde TS (2012) Influence of Roux-en-Y gastric bypass surgery on vitamin C, myeloperoxidase, and oral clinical manifestations: a 2-year follow-up study. *Nutr Clin Pract.* 27:114-121.
- 127) Nguyen NT, Varela E, Sabio A, Tran CL, Stamos M, Wilson SE (2006) Resolution of hyperlipidemia after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *J Am Coll Surg.* 203:24-29.
- 128) Nijhuis J, Rensen SS, Slaats Y, van Dielen FM, Buurman WA, Greve JW (2009) Neutrophil activation in morbid obesity, chronic activation of acute inflammation. *Obesity (Silver Spring).* 17:2014-2018.
- 129) Nijm J, Wikby A, Tompa A, Olsson AG, Jonasson L (2005) Circulating levels of proinflammatory cytokines and neutrophil-platelet aggregates in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 95:452-456.
- 130) Niu W, Liu Y, Qi Y, Wu Z, Zhu D, Jin W (2012) Association of interleukin-6 circulating levels with coronary artery disease: a meta-analysis implementing mendelian randomization approach. *Int J Cardiol.* 157:243-252.
- 131) Nordstrand N, Hertel JK, Hofso D, Sandbu R, Saltvedt E, Roislien J, Os I, Hjelmessaeth J (2012) A controlled clinical trial of the effect of gastric bypass surgery and intensive lifestyle intervention on nocturnal hypertension and the circadian blood pressure rhythm in patients with morbid obesity. *Surgery.* 151:674-680.
- 132) O'Brien PE, Dixon JB, Laurie C, Skinner S, Proietto J, McNeil J, Strauss B, Marks S, Schachter L, Chapman L, Anderson M (2006) Treatment of mild to moderate obesity with laparoscopic adjustable gastric banding or an intensive medical program: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 144:625-633.
- 133) Olsen RL, Little C (1984) Studies on the subunits of human myeloperoxidase. *Biochem J.* 222:701-709.
- 134) Ozkor MA, Quyyumi AA (2011) Endothelium-derived hyperpolarizing factor and vascular function. *Cardiol Res Pract.* 2011:156146.
- 135) Peeters A, O'Brien PE, Laurie C, Anderson M, Wolfe R, Flum D, MacInnis RJ, English DR, Dixon J (2007) Substantial intentional weight loss and mortality in the severely obese. *Ann Surg.* 246:1028-1033.

- 136) Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A, Ferraro A, Chello M, Mastroroberto P, Verdecchia P, Schillaci G (2001) Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation*. 104:191-196.
- 137) Petrides PE (1998) Molecular genetics of peroxidase deficiency. *J Mol Med (Berl)*. 76:688-698.
- 138) Pfisterer M, Buser P, Rickli H, Gutmann M, Erne P, Rickenbacher P, Vuillomenet A, Jeker U, Dubach P, Beer H, Yoon SI, Suter T, Osterhues HH, Schieber MM, Hilti P, Schindler R, Brunner-La Rocca HP (2009) BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *JAMA*. 301:383-392.
- 139) Pinnix IB, Guzman GS, Bonkovsky HL, Zaki SR, Kinkade JM, Jr. (1994) The post-translational processing of myeloperoxidase is regulated by the availability of heme. *Arch Biochem Biophys*. 312:447-458.
- 140) Podrez EA, Febbraio M, Sheibani N, Schmitt D, Silverstein RL, Hajjar DP, Cohen PA, Frazier WA, Hoff HF, Hazen SL (2000) Macrophage scavenger receptor CD36 is the major receptor for LDL modified by monocyte-generated reactive nitrogen species. *J Clin Invest*. 105:1095-1108.
- 141) Poirier P, Cornier MA, Mazzone T, Stiles S, Cummings S, Klein S, McCullough PA, Ren FC, Franklin BA (2011) Bariatric surgery and cardiovascular risk factors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 123:1683-1701.
- 142) Popko K, Gorska E, Demkow U (2010) Influence of interleukin-6 and G174C polymorphism in IL-6 gene on obesity and energy balance. *Eur J Med Res*. 15 Suppl 2:123-127.
- 143) Pyke KE, Tschakovsky ME (2005) The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: implications for the assessment of endothelial function. *J Physiol*. 568:357-369.
- 144) Rahmouni K, Correia ML, Haynes WG, Mark AL (2005) Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension*. 45:9-14.
- 145) Rao SR (2012) Inflammatory markers and bariatric surgery: a meta-analysis. *Inflamm Res*. 61:789-807.

- 146) Reddy KG, Nair RN, Sheehan HM, Hodgson JM (1994) Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 23:833-843.
- 147) Remme WJ, Swedberg K (2001) Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J.* 22:1527-1560.
- 148) Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, Buttimore RC, Lainchbury JG, Elliott JM, Ikram H, Crozier IG, Smyth DW (1998) Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation.* 97:1921-1929.
- 149) Ridker PM (1997) Fibrinolytic and inflammatory markers for arterial occlusion: the evolving epidemiology of thrombosis and hemostasis. *Thromb Haemost.* 78:53-59.
- 150) Romy S, Donadini A, Giusti V, Suter M (2012) Roux-en-Y Gastric Bypass vs Gastric Banding for Morbid Obesity: A Case-Matched Study of 442 Patients. *Arch Surg.* 147:460-466.
- 151) Ross R (1993) The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature.* 362:801-809.
- 152) Ross R (1999) Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 340:115-126.
- 153) Roth CL, Reinehr T, Schernthaner GH, Kopp HP, Kriwanek S, Schernthaner G (2009) Ghrelin and obestatin levels in severely obese women before and after weight loss after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obes Surg.* 19:29-35.
- 154) Rudolph TK, Wipper S, Reiter B, Rudolph V, Coym A, Detter C, Lau D, Klinke A, Friedrichs K, Rau T, Pekarova M, Russ D, Knöll K, Kolk M, Schroeder B, Wegscheider K, Andresen H, Schwedhelm E, Böger R, Ehmke H, Baldus S (2012) Myeloperoxidase deficiency preserves vasomotor function in humans. *Eur Heart J.* 33:1625-1634.
- 155) Sacks HS, Fain JN (2007) Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J.* 153:907-917.
- 156) Sandhu SK, Hampson G (2011) The pathogenesis, diagnosis, investigation and management of osteoporosis. *J Clin Pathol.* 64:1042-1050.
- 157) Sato E, Koyama S, Camhi SL, Nelson DK, Robbins RA (2001) Reactive oxygen and nitrogen metabolites modulate fibronectin-induced fibroblast migration in vitro. *Free Radic Biol Med.* 30:22-29.

- 158) Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM (2000) Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 101:1899-1906.
- 159) Schettler G, Mörl H (1978) [Etiology and pathogenesis of arteriosclerosis]. *Naturwissenschaften*. 65:130-136.
- 160) Schnabel RB, Schulz A, Wild PS, Sinning CR, Wilde S, Eleftheriadis M, Herkenhoff S, Zeller T, Lubos E, Lackner KJ, Warnholtz A, Gori T, Blankenberg S, Münzel T. (2011) Noninvasive vascular function measurement in the community: cross-sectional relations and comparison of methods. 4:371-380.
- 161) Shao B, Oda MN, Oram JF, Heinecke JW (2010) Myeloperoxidase: an oxidative pathway for generating dysfunctional high-density lipoprotein. *Chem Res Toxicol*. 23:447-454.
- 162) Sharma A, Bernatchez PN, de Haan JB (2012) Targeting endothelial dysfunction in vascular complications associated with diabetes. *Int J Vasc Med*. 2012:750126.
- 163) Sheu Y, Cauley JA (2011) The role of bone marrow and visceral fat on bone metabolism. *Curr Osteoporos Rep*. 9:67-75.
- 164) Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Larsson B, Narbro K, Sjöström CD, Sullivan M, Wedel H (2004) Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 351:2683-2693.
- 165) Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, Lystig T, Sullivan M, Bouchard C, Carlsson B, Bengtsson C, Dahlgren S, Gummesson A, Jacobson P, Karlsson J, Lindroos AK, Lonroth H, Naslund I, Olbers T, Stenlöf K, Torgerson J, Agren G, Carlsson LM (2007) Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 357:741-752.
- 166) Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Sjöström CD, Karason K, Wedel H, Ahlin S, Anveden A, Bengtsson C, Bergmark G, Bouchard C, Carlsson B, Dahlgren S, Karlsson J, Lindroos AK, Lonroth H, Narbro K, Näslund I, Olbers T, Svensson PA, Carlsson LM (2012) Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA*. 307:56-65.
- 167) Sola E, Jover A, Lopez-Ruiz A, Jarabo M, Vaya A, Morillas C, Gomez-Balaguer M, Hernandez-Mijares A (2009) Parameters of inflammation in morbid obesity: lack of effect of moderate weight loss. *Obes Surg*. 19:571-576.

- 168) Sopasakis VR, Sandqvist M, Gustafson B, Hammarstedt A, Schmelz M, Yang X, Jansson PA, Smith U (2004) High local concentrations and effects on differentiation implicate interleukin-6 as a paracrine regulator. *Obes Res.* 12:454-460.
- 169) Sorensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos D, Hatcher G, Betteridge DJ, Deanfield JE (1994) Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein(a) level. *J Clin Invest.* 93:50-55.
- 170) St Peter JV, Hartley GG, Murakami MM, Apple FS (2006) B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP in obese patients without heart failure: relationship to body mass index and gastric bypass surgery. *Clin Chem.* 52:680-685.
- 171) Statistisches Bundesamt (Destatis) (2011) Fachserie 12, Reihe 4 - Todesursachenstatistik 2010. Wiesbaden [Online im Internet] URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400107004.pdf?__blob=publicationFile [Stand 02.06.2012, 13:00].
- 172) Stroh C, Birk D, Flade-Kuthe R, Frenken M, Herbig B, Höhne S, Kohler H, Lange V, Ludwig K, Matkowitz R, Meyer G, Pick P, Horbach T, Krause S, Schäfer L, Schlensak M, Shang E, Sonnenberg T, Susewind M, Voigt H, Weiner R, Wolff S, Wolf AM, Schmidt U, Lippert H, Manger T (2009) Results of sleeve gastrectomy-data from a nationwide survey on bariatric surgery in Germany. *Obes Surg.* 19:632-640.
- 173) Stroh C, Hohmann U, Schramm H, Meyer F, Manger T (2011) Fourteen-year long-term results after gastric banding. *J Obes.* 2011:128451.
- 174) Stryjecki C, Mutch DM (2011) Fatty acid-gene interactions, adipokines and obesity. *Eur J Clin Nutr.* 65:285-297.
- 175) Sugiyama S, Okada Y, Sukhova GK, Virmani R, Heinecke JW, Libby P (2001) Macrophage myeloperoxidase regulation by granulocyte macrophage colony-stimulating factor in human atherosclerosis and implications in acute coronary syndromes. *Am J Pathol.* 158:879-891.
- 176) Sydow K und Münzel T (2003) ADMA and oxidative stress. *Atheroscler.Suppl.* 4:41-51.
- 177) Takase B, Uehata A, Akima T, Nagai T, Nishioka T, Hamabe A, Satomura K, Ohsuzu F, Kurita A (1998) Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 82:1535-1538.

- 178) Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, Parker B, Widlansky ME, Tschakovsky ME, Green DJ (2011) Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 300:H2-12.
- 179) Toda N, Toda H (2011) Coronary hemodynamic regulation by nitric oxide in experimental animals: recent advances. *Eur J Pharmacol.* 667:41-49.
- 180) Tsai AG, Wadden TA (2005) Systematic review: an evaluation of major commercial weight loss programs in the United States. *Ann Intern Med.* 142:56-66.
- 181) Tsutamoto T, Hisanaga T, Wada A, Maeda K, Ohnishi M, Fukai D, Mabuchi N, Sawaki M, Kinoshita M (1998) Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 31:391-398.
- 182) Uehata A, Lieberman EH, Gerhard MD, Anderson TJ, Ganz P, Polak JF, Creager MA, Yeung AC (1997) Noninvasive assessment of endothelium-dependent flow-mediated dilation of the brachial artery. *Vasc Med.* 2:87-92.
- 183) Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (2011) UKE - Institut für Klinische Chemie / Zentrallaboratorien. Erscheinungsort: unbekannt[Online im Internet] URL: http://www.uke.de/institute/klinische-chemie/index_9311.php#N [Stand 08.06.2013, 12:20].
- 184) Vadseth C, Souza JM, Thomson L, Seagraves A, Nagaswami C, Scheiner T, Torbet J, Vilaire G, Bennett JS, Murciano JC, Muzykantov V, Penn MS, Hazen SL, Weisel JW, Ischiropoulos H (2004) Pro-thrombotic state induced by post-translational modification of fibrinogen by reactive nitrogen species. *J Biol Chem.* 279:8820-8826.
- 185) Valle R, Aspromonte N, Milani L, Peacock FW, Maisel AS, Santini M, Ronco C (2011) Optimizing fluid management in patients with acute decompensated heart failure (ADHF): the emerging role of combined measurement of body hydration status and brain natriuretic peptide (BNP) levels. *Heart Fail Rev.* 16:519-529.
- 186) van Dielen FM, Buurman WA, Hadfoune M, Nijhuis J, Greve JW (2004) Macrophage inhibitory factor, plasminogen activator inhibitor-1, other acute phase proteins, and inflammatory mediators normalize as a result of weight loss in morbidly obese subjects treated with gastric restrictive surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 89:4062-4068.
- 187) Vanhoutte PM (1989) Endothelium and control of vascular function. State of the Art lecture. *Hypertension.* 13:658-667.

- 188) Verhagen SN, Visseren FL (2011) Perivascular adipose tissue as a cause of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 214:3-10.
- 189) Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, McLenachan JM, Fish RD, Yeung AC, Vekshtein VI, Selwyn AP, Ganz P (1990) Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation*. 81:491-497.
- 190) Weil SC, Rosner GL, Reid MS, Chisholm RL, Farber NM, Spitznagel JK, Swanson MS (1987) cDNA cloning of human myeloperoxidase: decrease in myeloperoxidase mRNA upon induction of HL-60 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 84:2057-2061.
- 191) Weiss EP, Fontana L (2011) Caloric Restriction - Powerful Protection for the Aging Heart and Vasculature. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 301:H1205-H1219.
- 192) WHO (2000) Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 894:i-253.
- 193) Wittgrove AC, Clark GW, Tremblay LJ (1994) Laparoscopic Gastric Bypass, Roux-en-Y: Preliminary Report of Five Cases. *Obes Surg*. 4:353-357.
- 194) Wolff BS, Meirelles K, Meng Q, Pan M, Cooney RN (2009) Roux-en-Y gastric bypass alters small intestine glutamine transport in the obese Zucker rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 297:G594-G601.
- 195) Yamada M, Hur SJ, Hashinaka K, Tsuneoka K, Saeki T, Nishio C, Sakiyama F, Tsunasawa S (1987) Isolation and characterization of a cDNA coding for human myeloperoxidase. *Arch Biochem Biophys*. 255:147-155.
- 196) Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, Ogawa H, Okumura K, Mukoyama M, Nakao K (1994) Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation*. 90:195-203.
- 197) Yeboah J, Crouse JR, Hsu FC, Burke GL, Herrington DM (2007) Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 115:2390-2397.

- 198) Ylä-Herttuala S, Bentzon JF, Daemen M, Falk E, Garcia-Garcia HM, Herrmann J, Hofer I, Jukema JW, Krams R, Kwak BR, Marx N, Naruszewicz M, Newby A, Pasterkamp G, Serruys PW, Waltenberger J, Weber C, Tokgözoğlu L (2011) Stabilisation of atherosclerotic plaques. Position paper of the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on atherosclerosis and vascular biology. *Thromb Haemost.* 106:1-19.
- 199) Yoshihisa A, Owada T, Hoshino Y, Miyata M, Misaka T, Sato T, Suzuki S, Sakamoto N, Sugimoto K, Kunii H, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh S, Ishibashi T, Takeishi Y (2010) Flow-mediated dilatation identifies impaired endothelial function in patients with sleep apnea syndrome. *Fukushima J Med Sci.* 56:115-120.
- 200) Zeiher AM, Schächinger V, Minners J (1995) Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation.* 92:1094-1100.

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die die Entstehung dieser Dissertation möglich gemacht haben.

Herrn Prof. Dr. Stephan Baldus danke ich für die Bereitstellung des Themas und die Möglichkeit Labor und Ultraschallgerät zu nutzen. Herrn Prof. Dr. Stefan Blankenberg danke ich für die Möglichkeit die Studie in seinem Arbeitsbereich fortführen zu können. Ein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Karsten Sydow, der mich engagiert unterstützte. Als nächstes möchte ich ausdrücklich Herrn Philipp Peitsmeyer danken, der in allen Phasen der Studie als Betreuer und Ansprechpartner zur Verfügung stand und mit überdurchschnittlichem Engagement behilflich war.

Mein Dank gilt ebenfalls Frau PD Dr. Tanja Rudolph und Herrn PD Dr. Volker Rudolph für die anregenden Diskussionen und Hilfe bei statistischen Fragen. Herrn Hartwig Wieboldt möchte ich für die Einarbeitungen in die Labormethoden danken.

Weiterhin möchte ich den Mitarbeitern des Universitären Adipositas Zentrums, insbesondere Herrn PD Dr. Jens Aberle und Herrn PD Dr. Oliver Mann, danken.

Ausdrücklich möchte ich den Patienten Dank aussprechen, die sich die Zeit nahmen, an der Studie teilzunehmen.

Neben der exzellenten Betreuung und der Hilfe, die ich an zahlreichen Stellen im UKE erhielt, wurde ich stets von meiner Familie und meinen Freunden unterstützt. So liegt es mir am Herzen mich bei meinen Eltern Wolfgang Herzog und Andrea Jooß-Herzog sowie meinem Bruder Johannes Herzog zu bedanken. Christopher Herr danke ich sehr für den Rückhalt, den er mir stets gab. Auch dem engsten Freundeskreis danke ich.

10 Lebenslauf

Der Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht im Internet veröffentlicht.

Anhang I: Präsentation der Studie bei Kongressen

Short-term changes in endothelial function and inflammatory status through extensive weight loss in morbid obesity after bariatric surgery

- 02/2012: 4. Kardiodiagnostik-Tage mit dem 5. Leipziger Symposium Nichtinvasive Kardiovaskuläre Bildgebung Leipzig, 2012: Kardiale Intervention und Bildgebung, (KOH02)
- 04/2012 78. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), (V1533)
- 04/2012 Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), (PS152)

Anhang II: Korrelationsanalysen

Tabelle 5: Korrelationen

		Δ BMI	Δ FMD	Δ MPO	Δ hsCRP
Δ BMI	Korrelation nach Pearson	1	0,006	0,081	-0,121
	Signifikanz (2-seitig)		0,971	0,598	0,423
	N	46	43	45	46
Δ FMD	Korrelation nach Pearson	0,006	1	0,163	-0,101
	Signifikanz (2-seitig)	0,971		0,297	0,515
	N	43	44	43	44
Δ MPO	Korrelation nach Pearson	0,081	0,163	1	-0,128
	Signifikanz (2-seitig)	0,598	0,297		0,382
	N	45	43	49	49
Δ hsCRP	Korrelation nach Pearson	-0,121	-0,101	-0,128	1
	Signifikanz (2-seitig)	0,423	0,515	0,382	
	N	46	44	49	50

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: